

Ураження нирок при деяких ревматичних хворобах

For cite: Kidneys. 2017;6:121-7. doi: 10.22141/2307-1257.6.2.2017.102792

Резюме. Ревматичні хвороби з вісцеральними проявами, зокрема з ураженням нирок, або формування ниркових ускладнень в разі ізольованих кісткових, м'язових або суглобових проявів ревматичної хвороби становлять потенційну загрозу як перебігу хвороби, так і її прогнозу. Гломерулярні імунозапальні хвороби виникають у випадках, коли ревматична хвороба наближається за своїм перебігом до системного запального процесу; АА-амілоїдоз — у випадках тривалого активного суглобового процесу; тубулоінтерстиціальні ураження — при лікуванні нестероїдними протизапальними препаратами та анальгетиками. Прогресуючий характер уражень нирок при ревматичних хворобах у напрямку ниркової недостатності та розвиток термінальної її стадії становлять проблему для індивідуума щодо життєдіяльності в умовах замісної ниркової терапії.

Ключові слова: ревматоїдний артрит; анкілозуючий спондилоартрит; псоріатичний артрит; АА-амілоїдоз; інтерстиціальний нефрит; цитостатики; біологічні агенти; нестероїдні протизапальні препарати

У структурі захворюваності в Україні хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини становлять 4,6 % [1]. Ревматичні захворювання залишаються актуальною медико-соціальною проблемою в світі та Україні з огляду на зростання поширеності цих захворювань, діагностичні і лікувальні складнощі, вплив на працездатність людей. Ревматичні хвороби з вісцеральними проявами, зокрема з ураженням нирок, або формування ниркових ускладнень у разі ізольованих кісткових, м'язових або суглобових проявів ревматичної хвороби становлять потенційну загрозу як перебігу хвороби, так і її прогнозу. Прогресуючий характер уражень нирок при ревматичних хворобах у напрямку ниркової недостатності та розвиток термінального її ступеня становлять проблему для індивідуума щодо життєдіяльності в умовах замісної ниркової терапії. Виникнення ураження нирок у пацієнтів із ревматичними хворобами є доволі частим явищем, тому рання діагностика як самого ревматичного захворювання, так і ураження нирок сприяє своєчасності призначення лікування та застосування ренопротекторних кроків для попередження зниження функціонального стану нирок.

Такі ревматичні захворювання, як системний червоний вовчак (СЧВ), первинний або асоційований із СЧВ антифосфоліпідний синдром, системні васкуліти, часто перебігають з ураженнями нирок, що визначають прогноз захворювань. Ці хвороби докладно описані в різноманітних підручниках, посібниках, а нові досягнення у вивченні патогенетичних механізмів розвитку, діагностиці та лікуванні викладені в науковій літературі, що викликає зацікавленість ревматологів, нефрологів, терапевтів, сімейних лікарів.

Дещо менше уваги приділяється вивченню уражень нирок при ревматоїдному артриті (РА) та ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА), спондилоартритах та артритах, пов'язаних з інфекціями, оскільки найчастіше у клінічній практиці в разі появи сечового або нефротичного синдрому передбачається розвиток амілоїдозу нирок із широко усталеною думкою про фатальність закінчення хвороби. Бурхливий розвиток фармакоіндустрії, пошук і виробництво лікарських засобів протизапальної, анальгетичної дії та часто безконтрольне або недостатньо вмотивоване призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), кортикосте-

роїдів призвело до збільшення ускладнення ревматичних хвороб розвитком інтерстиціальних уражень нирок або гломерулонефритів, асоційованих з медикаментами.

Ураження нирок при ревматоїдному артриті

РА — автоімунне захворювання, етіологія якого невідома, із симетричним ерозивним артритом (синовіїтом) і широким спектром вісцеральних (системних) проявів. Захворювання за МКХ-10 кодується як M05 (серопозитивний РА) та M05.9 (серонегативний РА) з різновидами уражень органів і систем (M05.3); ревматоїдний васкуліт (M05.2); ревматоїдна хвороба легень (M05.1); синдром Фелті (M05.0).

Етіологія хвороби невідома. Існує генетична детермінованість захворювання, а ризик розвитку асоційований з носійством антигену головного комплексу гістосумісності класу II HLA-DR4 і DR1 з переважанням двох індивідуальних, ідентифікованих на сьогодні алелей. Характерною особливістю цих алелей вважають амінокислотну послідовність їхніх ланцюгів, що отримала назву «загальний епітоп» (shared epitope — SE). Сьогодні є декілька гіпотез, які пояснюють зв'язок між носійством SE і РА. Докладно питання генетичної схильності до РА та його патогенезу викладені в спеціальній літературі.

До факторів ризику РА зараховують:

- велику масу тіла при народженні;
- куріння в разі розвитку серопозитивного РА;
- куріння пацієнтами з хронічною обструктивною хворобою легень.

Класифікація РА складається з 7 розділів:

- I. Основний діагноз.
- II. Клінічні стадії за тривалістю хвороби.
- III. Ступінь активності хвороби.
- IV. Системні та екстраартикулярні ознаки РА.
- V. Інструментальна характеристика.
- VI. Додаткова імунологічна характеристика.
- VII. Функціональний клас.

Додатково виділяються ускладнення, до яких віднесений вторинний системний амліоїдоз.

Верифікується РА за класифікаційними критеріями (ACR/EULAR, 2010), що включають кількість залучених суглобів, серологічні дослідження та тривалість симптомів (табл. 1).

Клініка ураження нирок

У клінічній нефрології описані такі ураження нирок: амліоїдоз, хронічний гломерулонефрит та ураження нирок, пов'язані з лікуванням РА (інтерстиціальний нефрит (ІН), сосочковий некроз, хронічний гломерулонефрит, асоційований з медикаментами, гостре ураження нирок (медикаментозний тубулярний некроз) та ревматоїдний васкуліт нирок).

Найбільш частою причиною ураження нирок при РА вважають АА-амліоїдоз (реактивний, пов'язаний із запаленням, вторинний). Розвивається у 15–20 %

хворих на РА і посідає друге місце після туберкульозу як причини амліоїдозу. Серед усіх уражень нирок при РА амліоїдоз зустрічається у 60 % пацієнтів. Розвиток АА-амліоїдозу у хворих на РА — процес комплексний, генетично детермінований (поліморфізм генів SAA, манозозв'язуючий лектин), із впливом цитокінів (фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкін-1 і -6 (ІЛ-1, -6)) на індукцію синтезу SAA; відкладання амліоїду чутливе до протеолітичного впливу металопротеаз. Частіше амліоїдоз розвивається у пацієнтів із тривалістю хвороби понад 10 років (але описані і випадки розвитку амліоїдозу через 1–2 роки від початку хвороби); з варіантами РА, який тривало лікується кортикостероїдами, при високій активності РА з системними проявами. При порушенні білкового обміну в печінці утворюється гострофазовий сироватковий амліоїдний білок А (SAA) на фоні ймовірного носійства гена SAA, аполіпропротеїну Е, DR-антигенів, РФ; поліморфізму амліоїдного Р-компоненту, наявності рецепторів ФНП- α та ін. Білок SAA відкладається у вигляді амліоїдних фібрил у паренхімі нирок. Описані два типи перебігу захворювання — бурхливий, швидкопрогресуючий з розвитком хронічної ниркової недостатності та — частіше — помірно прогресуючий. Клінічно амліоїдоз нирок має три стадії: 1-ша — протеїнурична, характеризується сечовим синдромом; 2-га — нефротична (нефротичний синдром, частіше тяжкий за своїми проявами); 3-тя — хронічна ниркова недостатність.

Таблиця 1. Класифікаційні критерії РА (ACR/EULAR, 2010)

Кількість залучених суглобів (0–5)	
1 великий суглоб	0
2–10 великих суглобів	1
1–3 дрібні суглоби (великі суглоби не враховуються)	2
4–10 дрібних суглобів (великі суглоби не враховуються)	3
> 10 суглобів (принаймні 1 дрібний)	5
Серологія (0–3)	
Негативний РФ і негативний АЦЦП	0
Серопозитивний РФ і слабо позитивний АЦЦП	2
Різко позитивний РФ і різко позитивний АЦЦП	3
Тривалість симптомів (0–1)	
< 6 тижн.	0
> 6 тижн.	1
Гострофазові показники (0–1)	
Нормальні СРБ та ШОЕ	0
Позитивний СРБ і збільшена ШОЕ	1

Примітки: РА — ревматоїдний артрит; > 6 балів — верифікований РА; РФ — ревматоїдний фактор; АЦЦП — антитіла до циклічного цитрулінового пептиду; СРБ — С-реактивний білок; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.

Значно рідше розвивається хронічний гломерулонефрит у випадках РА, який за своїми проявами відповідає синдрому Стілла у дорослих (системний РА) та за перебігом наближається до СЧВ. Найчастіше розвиваються мембранозна нефропатія з нефротичним варіантом перебігу та мезангіокапілярний гломерулонефрит, який також характеризується нефротичним синдромом. Перебіг переважно швидкопрогресуючий, у середньому протягом 5 років формується артеріальна гіпертензія (АГ) і перехід у ниркову недостатність.

У разі розвитку нефротичного синдрому необхідно застосування діагностичної пункційної біопсії нирки для верифікації ниркового ураження з метою вибору тактики лікування.

Застосування патогенетичної терапії показане і можливе лише в I–III стадії хронічної хвороби нирок (ХХН). При встановленні морфологічного типу гломерулонефриту підхід до лікування впливає з протоколу застосування патогенетичної терапії при даному типі гломерулярного ураження — в разі мембранозної нефропатії призначають кортикостероїди та цитостатики за схемою Понтічеллі; у разі мезангіокапілярного гломерулонефриту перевага віддається ренопротекторній терапії з огляду на вкрай неефективну патогенетичну терапію [2].

Сучасні підходи до лікування АА-амілоїдозу

Лікування АА-амілоїдозу у разі РА є складним завданням, оскільки необхідно забезпечити максимумально ефективну супресію синовііту з метою попередження або призупинення високої продукції SAA. Основною і найефективнішою стратегією лікування АА-амілоїдозу є пригнічення синтезу і транспортування білків-попередників, з яких будується білок амілоїду [3]. Лікування АА-амілоїдозу включає обов'язкове видалення джерела продукції SAA (лікування РА). Натепер переглянуті негативні погляди щодо застосування імунодепресантів (особливо — цитостатиків) при амілоїдозі, які призначають навіть пацієнтам із маловираженими ознаками активності суглобових проявів РА.

Якщо нефротичний синдром є проявом АА-амілоїдозу, то базисне лікування РА цитостатичними препаратами — метотрексатом, циклофосфамідом, хлорамбуцилом — дозволяє в більшості випадків зменшити клінічні прояви нефропатії, а при збереженому функціональному стані нирок або початковому ступені хронічної ниркової недостатності пацієнту можливе призначення сучасних антицитокінових засобів (блокатори ФНП- α , ІЛ-1 і -6, блокатори CD20 В-лімфоцитів тощо). Найбільш апробованим є застосування Infliximab (Remikade) (інгібітор ФНП- α) обов'язково з метотрексатом і Rituximab (блокатор В-лімфоцитів) [5–7]. Відомо про застосування Tocilizumab (Aktempa) (рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла до інтерлейкіну) [7]. У клінічну практику введено і застосування препарату

Etanercept (Enbrel), механізм дії якого полягає в конкурентному пригніченні зв'язування ФНП- α з рецепторами ФНП на поверхні клітини, сприяючи біологічній інактивації ФНП [7]. Etanercept також може моделювати біологічні відповіді, що контролюються додатковими молекулами, які передають сигнал по низхідній (цитокіни, адгезивні молекули або протеїнази).

Контроль ефективності лікування амілоїдозу цитостатиками — нормалізація концентрації СРБ у крові. Відомо, що засобом вибору для лікування АА-амілоїдозу при періодичній хворобі (сімейна середземноморська лихоманка) є колхіцин. Доведена його висока ефективність, тривале, навіть упродовж життя, застосування. В той же час не доведена ефективність його використання для лікування АА-амілоїдозу в цілому. В 2007 р. був апробований препарат епродисат [7], що конкурентно блокує ділянки на молекулі гепаринсульфату. Останній вважається відповідальним за стабільність SAA2 — прекурсора для АА-амілоїду. Його використання в клінічній практиці показало здатність препарату суттєво сповільнювати прогресування амілоїдної нефропатії.

Хронічна хвороба нирок, пов'язана із застосуванням НПЗП

НПЗП мають пряму протизапальну дію, тому метою їх призначення при РА є зменшення симптомів захворювання (скутості, болювого синдрому, припухлості суглобів). Відомо, що НПЗП не впливають на перебіг захворювання та прогресування деструкції суглобів. Проте НПЗП дотепер вважають основними при симптоматичному лікуванні РА і засобами першого ряду при призначенні в комплексі з базисними протизапальними препаратами (БПЗП), а комплексне лікування — обов'язкове з огляду на істотно вищу частоту ремісій на фоні комбінації НПЗП і БПЗП. Причиною широкого застосування НПЗП у ревматології є включення їх у національні та міжнародні рекомендації і їхній стан ключового ланцюга в лікуванні артропатій. Застосування НПЗП у ревматології дозволяє бачити й ускладнення цієї терапії. Крім того, зважаючи на те, що феномен хронічного болю спостерігається у 20–35 % осіб у популяції, а механізм стримування безконтрольного прийому лікарських засобів відсутній, широке, а головне — безконтрольне застосування знеболюючих і НПЗП стало серйозною проблемою охорони здоров'я, зокрема нефрологічної служби. За останні роки палітра НПЗП поповнилась значною кількістю нових препаратів, які відпускаються безрецептурно.

Серед побічних ефектів прийому НПЗП описані:

- гостре ураження нирок;
- гострий ІН;
- електролітні та водні порушення;
- хронічний ІН;
- АГ;
- сосочковий некроз;
- нефрокальциноз і тубулоінтерстиціальний фіброз як закінчення ІН.

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (1997), до медикаментозних тубулоінтерстиціальних нефритів зараховують: гострий ІН, хронічний ІН і гострий алергічний (гіперчутливий) ІН. М.М. Батюшин і співавт. [3] рекомендують обов'язково вказувати на асоціацію ІН із НПЗП (НПЗП-індукована нефропатія; ХХН лікарського генезу (НПЗП) тощо).

У країнах світу вивчається поширеність НПЗП-нефропатій. У цих дослідженнях є дані про високу поширеність уражень нирок, асоційованих з НПЗП, у Західній та Східній Європі, Північній Америці, але ці дані дещо відрізняються від кількісних показників в окремих країнах. Відомо, що в епідеміологічних дослідженнях не беруть участі пацієнти на ранніх етапах розвитку хвороби, тому справжньої епідеміологічної картини дотепер ми не маємо. У жінок ця патологія зустрічається частіше — 7 : 1, що пояснюється більш широким застосуванням анагетиків і НПЗП особами жіночої статі.

У розвитку інтерстиціальних уражень нирок основними механізмами патогенезу є пряма нефротоксична дія НПЗП та їхня здатність пригнічувати синтез простагландинів. Важливу роль відіграють імунні процеси (сенсibilізація організму до різних ліків із продукцією імуноглобуліну Е (IgE) та утворенням комплексу білка і препарату, що призводить до викиду медіаторів анафілаксії). Є також думка про генетичну детермінованість окремих індивідів до розвитку інтерстиціальних уражень. Б.І. Шулуток [8] виявив у хворих на хронічний ІН вроджено-спадковий компонент в архітектоніці ниркової тканини: мультигломерулярність при недорозвиненні або вторинній атрофії звивистих каналців, слабку кістозність звивистих каналців, особливо дистальних; характерні для вродженої і спадкової патології розширені просвіти клубочкових капсул; зрідка елементи ангіодисплазії. Пацієнти з нирковими хворобами та люди похилого віку особливо підпадають під негативний лікарський вплив, що в основному пов'язують зі сповільненням ниркового метаболізму.

Розвиток ХХН, пов'язаної з НПЗП, часто не діагностується на I стадії інтерстиціального ураження — поява невеликої протеїнурії, епізодично — еритроцитурії без порушення азотовидільної функції нирок; повна відсутність екстраренальних проявів хвороби (слабкість, втомлюваність, набряки) не дають більшості пацієнтів і лікарів підстав до занепокоєння. За даними різних авторів, АГ виявляється у 30–60 % пацієнтів і не має зловиясного перебігу. В II стадії ІН, коли з'являються ознаки погіршення концентраційної функції нирок (гіпостенурія, схильність до поліурії, переважання нічного діурезу над денним; стабілізація еритроцитурії в осаді), стабільний синдром АГ змушує хворого та лікаря звернути увагу на нирковий процес і спонукає до аналізу розвитку нефропатії.

У клінічній картині НПЗП-асоційованого ІН, окрім сечового синдрому та зниження концентрацій-

ної функції нирок, спостерігаються порушення водно-електролітного обміну, що пояснюються зниженням продукції простагландинів з їх натрійуретичною дією та подальшим підвищенням секреції антидіуретичного гормону, а також збільшенням продукції реніну та альдостерону. У разі затримки натрію і води у пацієнтів можуть з'явитись набряки, підвищення артеріального тиску та резистентність до сечогінних і антигіпертензивних препаратів. У 10–20 % хворих може розвинути нирковий каналцевий ацидоз із притаманними йому м'язовою слабкістю, судомами, кальцифікацією мозкового шару нирок, каменеутворенням [8].

Критерії діагностики медикаментозної (НПЗП-асоційованої) ХХН (адаптовано за Батюшиним М.М. і співавт., 2009) наведені нижче.

Основні критерії

— Вживання НПЗП (неселективних і селективних) протягом 12 місяців і більше у встановленій сумарній дозі (сумарна доза для диклофенаку — не менше 150 г).

— Наявність стійкого сечового синдрому тривалістю понад 3 місяці у вигляді еритроцитурії, або альбумінурії, або протеїнурії не більше 3 г/добу, або β_2 -мікроглобулінурії, або абактеріальної лейкоцитурії, резистентної до антибактеріальної терапії.

Додаткові критерії

— Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв протягом 3 місяців і більше.

— АГ.

— Гіпостенурія.

— Ознаки ІН та/або тубулоінтерстиціального фіброзу за даними нефробиопсії.

— Наявність сосочкового некрозу.

— Кальцинати в мозковому шарі та ниркових каналцях.

Дотепер немає остаточно з'ясованих методів ранньої діагностики ІН. У наукових дослідженнях з визначення лікарського ІН є вказівки на визначення лізосомальних ферментів, оскільки місцем дії НПЗП є лізосомальні системи каналців — N-ацетил- β -D-глюкозонідаза [9]; екскреції з сечею ферментів — аланінамінопептидази, γ -глутамілтрансферази, ретинол-зв'язаного білка, міоглобіну [10]. Визначення цих ферментів не є специфічною методикою і можливо в біохімічних лабораторіях, але поширення в загальномедичній практиці не має. У ранній діагностиці ІН використовують також визначення β_2 -мікроглобуліну та альбумінурії. За добу синтез β_2 -мікроглобуліну становить 100–159 мг, 95 % його фільтрується в клубочках і потім повністю реабсорбується каналцями. У здорових людей екскретується з сечею $1,98 \pm 0,15$ мг/л [8], при цьому величина добового діурезу його концентрації в сечі не змінює.

При ультразвуковому дослідженні (УЗД) та комп'ютерній томографії (КТ) нирок виявляється типова картина гірлянд кальцифікованих сосочків навкруги ниркового синуса [8], що дозволяє припустити наявність медикаментозного ІН. Але вони не є специфічними.

Некроз ниркових сосочків діагностується за допомогою екскреторної урографії і проявляється типовими змінами чашечок: розширенням у вигляді «рогів» або «спалахів»; «круглястих тіней», а після відокремлення некротизованих сосочків — булавоподібністю [11]. Виявлення некрозу сосочків потребує ретельної диференціальної діагностики з огляду на його розвиток при рефлюкс-нефропатії, обструктивній нефропатії, туберкульозі нирок, медулярній губчастій нирці, кальцинозі мозкового шару нирок у разі порушення обміну кальцію, а також при широкому спектрі внутрішніх хвороб — цукровому діабеті, серпоподібно-клітинній анемії, васкуліті, злоякісній АГ тощо.

У 1994 р. J. Caivo-Alen et al. [12] навели дані про зниження ниркової функції у пацієнтів, хворих на РА, які лікувались НПЗП. Дослідженнями ряду авторів [3] доведено, що ризик розвитку ІН, асоційованого з НПЗП, що приймають хворі на РА, високий, залежить від віку та дози отриманих препаратів. Автори пропонують ранню діагностику цієї хвороби шляхом визначення екскреції β_2 -мікроглобуліну та альбуміну.

Лікування НПЗП-асоційованої хронічної хвороби нирок

Специфічного лікування інтерстиціальних уражень нирок різної етіології, зокрема медикаментозної, не існує. Застосування синтетичних аналогів простагландину E_1 (мізопропростол, алпростадил) не знайшло широкого впровадження. Тому всі лікувальні кроки повинні бути спрямовані на попередження ураження нирок, а в разі його виникнення — застосування комплексу ренопротекторних заходів щодо максимального гальмування прогресування хвороби нирок до хронічної ниркової недостатності.

Важливим методом лікування НПЗП-ХХН є повна відмова від прийому усіх НПЗП, оскільки є думка про можливість гальмування процесів тубулоінтерстиціального ураження у випадку припинення токсичного впливу препаратів.

Перед початком лікування РА і призначення НПЗП необхідно вжити декілька профілактичних заходів з метою або унеможливлення розвитку ІН, або прогнозування ризиків його розвитку. І першим кроком повинна стати неможливість придбання медикаментів без рецепта лікаря. У випадку призначення лікування РА лікар-ревматолог повинен оцінити функціональний стан сечовивідної системи. Можна запропонувати такі кроки до призначення НПЗП:

I. Оцінка факторів ризику ниркових уражень. До них насамперед необхідно зарахувати ХХН, цукровий діабет, АГ різної етіології, хронічну серцеву недостатність.

II. Визначення функціонального стану нирок (розрахункові методи). При зниженні ниркової функції прийом НПЗП доцільно не призначати зовсім.

У разі призначення НПЗП — підтримка режиму вживання рідини. Пацієнт повинен випивати не менше, а навіть більше ніж 2 л рідини на добу з метою посиленого сечоутворення.

У разі прийому НПЗП на фоні передуючої ХХН або при розвитку НПЗП-асоційованої нефропатії рекомендується проводити весь комплекс ренопротекторної терапії для гальмування прогресування хронічної ниркової недостатності, що включає призначення інгібіторів АПФ та/або блокаторів рецепторів до АП; при гіперліпідемії — терапія статинами; в разі синдрому АГ — контрольоване медикаментозне утримання рівня АТ 130/80 мм рт.ст.; при гіперурикемії — застосування алопуринолу або фебуксостату. У разі неможливості відмінити НПЗП — застосування німесуліду або ібупрофену.

Ураження нирок при ювенільному артриті

Гетерогенна група хворих на ювенільний артрит (ЮА) включає ЮРА, ювенільний спондилоартрит, ювенільний ПсА, код за МКХ-10 — M08.0 (M08.1; M08.8). Єдиної класифікації та погляду на термінологію щодо ЮА немає. Серед варіантів ЮА розрізняють поліартритичний, системний, оліго(паузи)артритичний, моноолігоартикулярний, артрит, що поєднується з ентезитом, ПсА. Розвиток у дебюті поліартритичного варіанта притаманний ЮРА. При цьому варіанті також частіше розвивається АА-амілоїдоз нирок (10 % хворих). Часто на фоні застосування НПЗП, метотрексату, солей золота та пеніциламіну виникає медикаментозний ІН або спостерігається сечовий синдром, можливо, як прояв гломерулярного ураження.

У національному підручнику з ревматології [1] опубліковано Протокол надання медичної допомоги при ЮА, затверджений Міністерством охорони здоров'я України (2012), в якому детально викладені принципи лікування хворих на ЮРА та алгоритми застосування НПЗП, цитостатиків, біологічних агентів, глюкокортикоїдів тощо. Отже, вторинні ефекти препаратів можуть бути чинниками ураження нирок, аналогічними при розвитку РА та його лікуванні у дорослих.

Ураження нирок при анкілозуючому спондилоартриті

Анкілозуючий спондилоартрит (АС) — хронічна системна запальна хвороба хребта і суглобів. Переважно уражаються суглоби і зв'язки хребта з розвитком обмеження його рухливості. В патологічний процес втягаються і внутрішні органи — серце, аорта, нирки.

Етіологія хвороби невідома. Генетичну схильність пов'язують з носійством HLA-B27, який при АС зустрічається у 90–97 % пацієнтів. Розглядається також роль інфекційних агентів (клебсієли, ерсинії та інші грамнегативні мікроорганізми), які мають загальні антигенні детермінанти з антигеном гістосумісності HLA-B27. Широко обговорюється тригерна роль кишкової інфекції та хронічних інфекцій сечовивідної системи; травм.

Класифікація АС виділяє форму хвороби (центральна, периферична, вісцеральна), перебіг (повільнопрогресуючий, повільнопрогресуючий з

періодами загострення, швидкопрогресуючий); клініко-рентгенологічні стадії, ступінь активності, ступінь функціональної недостатності, рентгенологічні стадії сакроілеїту.

Захворювання має ранню та пізню стадії. В дебюті АС виділяють декілька клінічних варіантів. Вісцеральна форма АС діагностується при поєднанні центральної та периферичної форми з ураженням внутрішніх органів, зокрема нирок. Як і при РА, ураження нирок спостерігається при високій активності запального процесу та швидкопрогресуючому перебігу хвороби. Тому визначення активності та ступеня тяжкості АС має принципове значення щодо профілактичних заходів. Ревматологи визначають індекси BASDAI (активність) та BASFI (функціональний стан), в основу яких покладені 10 запитань, відповіді на які дає пацієнт. Індекси, що перевищують 4, свідчать про високу активність хвороби та виражені функціональні порушення. Препаратом вибору для лікування АС є НПЗП еторикоксид — високоселективний інгібітор ЦОГ-2 без пригнічення синтезу простагландинів. Препарат не застосовується при зниженні ШКФ менше 30 мл/хв та має широкий спектр побічних ефектів, притаманних НПЗП, зокрема затримка рідини та розвиток набряків. За відсутності ефекту від НПЗП, а також сульфасалазину, метотрексату, у разі швидкого прогресування функціональних порушень хребта та/або суглобів призначають інфліксимаб (інгібітор ФНП- α), предикторами ефективності якого є молодий вік пацієнтів, збільшення показників ШОЕ і СРБ, збереження функціональної активності.

Застосування інгібіторів ФНП- α як препаратів вибору при ревматичних хворобах, як і для лікування амілоїдозу, може ускладнитись побічними ефектами, до яких належать:

- пригнічення протиінфекційного та протипухлинного імунітету;
- розвиток інтеркурентних інфекцій;
- розвиток алергічних реакцій та автоімунних синдромів;
- підвищення ризику розвитку та реактивації туберкульозу;
- підвищення ризику розвитку неходжкінських лімфом.

Протипоказаннями до їх призначення є інфекційні процеси різної локалізації, сепсис, грибкові інфекції, наявність сечового катетера; хронічні виразки нижніх кінцівок, СЧВ, системна склеродермія, злоякісні пухлини, вагітність і період грудного вигодовування.

Застосування НПЗП призводить до розвитку НПЗП-асоційованого ІН. Темпи його еволюції залежать від ефективності лікування АС, віку хворого та передуючого функціонального стану нирок. Перебіг нефропатії аналогічний такому у разі РА.

Часто при АС розвивається АА-амілоїдоз нирок, клініко-лабораторні характеристики якого не мають особливостей, притаманних цій ревматичній хворобі. Без повноцінного та ефективного лікування АС та

застосування антиамілоїдної терапії ураження нирок прогресує до термінальної ниркової недостатності, і хворі потребують замісної ниркової терапії.

R.W. Janson [13] серед позаскелетних проявів АС указав на розвиток ІgА-нефропатії. Застосування пункційної біопсії нирки для верифікації ураження нирок в разі АС виявило можливість розвитку ГН. Найчастіше це мезангіопроліферативний ГН, що переважно перебігає з сечовим синдромом, іноді в осаді виявляється гематурія (ІgА-нефропатія), хронічна ниркова недостатність розвивається дуже рідко. До патогенетичного лікування кортикостероїдами удаються в разі масивної гематурії згідно з протоколом лікування цієї морфологічної форми ГН. Описані випадки розвитку ГН на фоні базисного лікування та НПЗП, основою патогенезу якого є імунне запалення, що розвивається як реакція на антиген, який вивільняється із зруйнованих каналців. Найчастіше медикаментозний ГН розвивається при безконтрольному застосуванні вольтарену.

Ураження нирок при псоріатичному артриті

ПсА — хронічна запальна хвороба суглобів, хребта і ентезисів, асоційована із псоріазом. Належить до групи серонегативних спондилоартропатій.

Етіологія ПсА не з'ясована. На сьогодні ідентифіковано 7 генів, відповідальних за розвиток псоріазу, та спостерігається спадкова схильність. При ПсА з підвищеною частотою виявляються антигени головного комплексу гістосумісності HLA: B13, B17, B27, B38, DR4, DR7. Виявлений також великий комплекс імунних порушень: накопичення запальних цитокінів, особливо ФНП- α , ІЛ-1 і -6, гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора тощо.

Класифікація ПсА, як і попередніх описаних ревматичних хвороб, має 7 розділів за В.В. Бадокіним (1995) [1]. Серед клінічних форм виділяють злоякісну та поєднану з іншими ревматичними хворобами (хвороби сполучної тканини, ревматизм, подагра, хвороба Рейтера). Серед системних проявів є вказівка на хронічний ГН, амілоїдоз внутрішніх органів, зокрема нирок.

Діагностичні критерії ПсА засновані, в основному, на бальній системі накопичення ознак, як клінічних, так і лабораторних.

Ураження нирок спостерігаються в 34 % випадків, аналогічні тим, що зустрічаються при РА та АС. Гостро стоїть питання про медикаментозні нефропатії, оскільки при ПсА як базисна терапія застосовуються солі золота (сумарна доза ризику — 500–650 мг), після прийому яких розвивається хронічний ІН. Потенційно загрозливим є і призначення D-пеніциламіну, накопичення його в організмі може спричинити розвиток ГН.

Отже, у разі ревматичних хвороб, при яких одними з основних органів-мішеней є суглоби різної локалізації, ураження нирок зустрічаються часто, в середньому у 20–30 % хворих; гломерулярні імунно-запальні

хвороби — у випадках, коли ревматична хвороба наближається за своїм перебігом до системного запального процесу; АА-амілоїдоз — у випадках тривалого активного суглобового процесу; тубулоінтерстиціальні ураження — при лікуванні НПЗП та анальгетиками.

Найбільшу проблему становлять НПЗП-асоційовані нефропатії, з огляду на їхній прогресуючий характер і зниження функціонального стану нирок, що унеможливує подальший прийом цих засобів як складової частини терапії РА, АС, ПсА, ЮРА.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Kovalenko VM, Shuba NM, editors. *Nacional'nij pidruchnik z revmatologii* [The national textbook of Rheumatology]. Kyiv: MORION; 2013. pp. 381-436. (In Ukrainian).
2. KDIGO guidelines on glomerulonephritis. *Pochki*. 2012;1:19-30. (In Ukrainian).
3. Kozlovskaya L, Rameev V. *Modern approaches to treatment of amyloidosis. Sovremennaja medicinskaja nauka*. 2012,1:4-15. (In Russian).
4. Batushin MM, Terentev VP, Mitrieva OV, Povilyayte PE. *Hronicheskaja bolezn' pochek* [Chronic kidney disease]. *Elista, ZAOrNPP "Dzangar"*; 2009. 126 p. (In Russian).
5. Muraviov UV. *Genetically engineered biological preparations in the treatment of AA Amyloidosis in reumatoid patients. Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2010;2:66-70. (In Russian).

6. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DD, Ashcroft DM; *The British Society of Rheumatology biologics Register (BSRBR)*. *Effectiveness of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Observational Study from the BSRBR*. *J Rheumatol*. 2012 Feb; 39(2):240-6. PMID: 22174201. doi: 10.3899/jrheum.110610.

7. Kozlovskaya L, Rameev V, Sarkisov I. *Treatment of Amyloidosis. Vrach*;2007;6:38-41. (In Russian).

8. Shulutko EI. *Nefrologija 2000. Sovremennoe sostojanie problemy* [Nephrology 2002. Current state]. St. Petersburg: Renkor; 2002. 780 p. (In Russian).

9. Tareeva IE, editor. *Nefrologija. Rukovodstvo dlja vrachej* [Nephrology. Guide for physicians]. Moscow: Medicine; 2009. 688 p. (In Russian).

10. Kolesnik NA, editor. *Porazhenie pochek, obuslovlennye revmaticheskimi zabolevanijami* [Damage to the kidneys caused by rheumatic diseases]. Kyiv; 2004. (In Russian).

11. Segasothy M, Samad SA, Zulfigar A, Bennett WM. *Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic*. *Am J Kidney Dis*. 1994 Jul;24(1):17-24. PMID: 8023820.

12. Calvo-Alén J, De Cos MA, Rodriguez-Valverde V, et al. *Subclinical renal toxicity in rheumatic patients receiving long-term treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1742-7.

13. Jonson RW. *Ankylosing spondylitis*. In: West SJ. *Secret of Nephrology: Translated from English*. St. Petersburg: Publishing house BINOM — Nevsky Dialect; 1999. 305 p. (In Russian).

Отримано 20.04.2017 ■

Таран О.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Поражение почек при некоторых ревматических болезнях

Резюме. Ревматические болезни с висцеральными проявлениями, в том числе и поражениями почек, или формирование почечных осложнений при изолированных костных, мышечных или суставных проявлениях ревматической болезни представляют потенциальную угрозу как течению болезни, так и ее прогнозу. Гломерулярные иммуновоспалительные заболевания возникают в случаях, когда ревматическая болезнь приближается по своему течению к системному воспалительному процессу; АА-амилоидоз — в случаях длительного активного суставного процесса, тубулоинтерстициальные поражения — при лечении нестеро-

идными противовоспалительными препаратами и анальгетиками. Прогрессирующий характер поражения почек при ревматических болезнях в направлении почечной недостаточности и развитие терминальной ее стадии представляют проблему для индивидуума в плане его жизнедеятельности в условиях заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилоартрит; псориатический артрит; АА-амилоидоз; интерстициальный нефрит; цитостатики; биологические агенты; нестероидные противовоспалительные препараты

O.I. Taran

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Kidney damage in some rheumatic diseases

Abstract. Rheumatic disease with visceral manifestations pose a potential problem for the disease course and its prognosis. Such visceral manifestations may include kidney damage or complications, particularly in certain cases bone, joint and muscular manifestations of rheumatic disease. Glomerular immune inflammatory diseases appear in cases where the rheumatic disease progresses to the point of becoming a systemic inflammatory process; AA-amyloidosis appears in cases of prolonged active articular process; while tubulo-interstitial

lesion occurs during the treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics. Progressive nature of kidney failure in rheumatic diseases, leading to the development of terminal renal insufficiency, presents a problem for the affected individuals in terms of their ability to live in conditions of renal replacement therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; ankylosing spondylarthritis; psoriatic arthritis; AA-amyloidosis; interstitial nephritis; cytotoxic agents; biological agents; non-steroidal anti-inflammatory drugs