

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БУХАРОВА ЕВГЕНИЯ ОЛЕГОВНА

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ
АРТРИТЕ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Калюжина Елена Викторовна

Томск – 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ОСОБЕННОСТЯХ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ.....	11
1.1. Клинико-патогенетические особенности ревматоидного артрит- та.....	13
1.2. Лабораторно - инструментальная диагностика ревматоидного артрит- та.....	18
1.3. Внесуставные поражения при ревматоидном артрит- те.....	24
1.4. Поражение почек при ревматоидном артрите.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	32
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1. Исследование функционального состояния почек.....	40
2.2.2. Закрытая нефробиопсия с гистоморфологическим анализом.....	41
2.3. Оценка результатов исследования.....	43
ГЛАВА 3. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИ- ТЕ.....	46
3.1. Состояние почек при ревматоидном артрите	46
3.2. Лабораторные, инструментальные и функциональные параметры состояния почек у больных ревматоидным артритом	49
3.3. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений ревматоидного артрита у пациентов с нефропатией и без признаков поражения почек	52
3.4. Морфологическая характеристика поражения почек у больных ревматоидным артритом	56

3.5. 2-летняя динамика функционального состояния почек и активности ревматоидного артрита у больных, не получающих базисную терапию	62
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....	65
4.1. Современные подходы к лечению ревматоидного артрита	65
4.2. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений ревматоидного артрита и состояния почек в группах больных получающих и не получающих терапию метотрексатом	69
4.3. Нефропротективная активность метотрексата у больных ревматоидным артритом: результаты 2-летнего контролируемого исследования	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

Список сокращений

Сокращение	Расшифровка
ACR	– Американская коллегия ревматологов
DAS28	– индекс активности болезни по 28 суставам
EULAR	– Европейская антиревматическая лига
IgA	– иммуноглобулин А
IgG	– иммуноглобулин G
IgM	– иммуноглобулин M
Th1	– Т-хелперы 1 типа
Th2	– Т-хелперы 2 типа
АГ	– артериальная гипертензия
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ВНОР	– Всероссийское научное общество ревматологов
ГН	– гломерулонефрит
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИА	– индекс активности
ИЛ-1	– интерлейкин-1
ИЛ-15	– интерлейкин-15
ИЛ-18	– интерлейкин-18
ИЛ-1 β	– интерлейкин-1 β
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИС	– индекс склероза
ИФА	– иммуноферментный анализ
КР	– канальцевая реабсорбция
МАУ	– микроальбуминурия
ММП-3	– матриксная металлопротеиназа-3
МРТ	– магнитно-резонансная томография

НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ПУ	– протеинурия
РА	– ревматоидный артрит
РФ	– ревматоидный фактор
САА	– сывороточный амилоидный белок А
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО- α	– фактор некроза опухоли α
ФПР	– функциональный почечный резерв
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГН	– хронический гломерулонефрит
ЧБС	– число болезненных суставов
ЧПС	– число припухших суставов
c-Fos/AP-1	– c-Fos часть гетеродимера протеина активатора – 1
CREB	– белок, связывающийся с цАМФ - зависимым элементом
Erg-1	– ген сквален эпоксидазы
C/EBP	– ССААТ/Enhancer Binding Protein
PCNA+	– ядерный антиген пролиферирующих клеток +
cdc2	– циклин-зависимая киназа 2

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ревматоидный артрит (РА) является самым частым аутоиммунным заболеванием человека [46] и занимает одно из ведущих мест среди болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани по своей медицинской и социальной значимости. Особенностью РА является прогрессирующее течение, которое приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, формированием необратимых изменений, приводящих к быстрой инвалидизации больных, характерно также снижение восприимчивости к проводимой терапии [37].

Одним из наиболее тяжелых висцеральных проявлений РА, является нефропатия, которая занимает особое место, поскольку остается фактором, определяющим не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход. Причины возникновения нефропатии при РА разнообразны: поражение почек может быть одним из проявлений или осложнением заболевания (вторичный амилоидоз), а также являться результатом медикаментозной терапии [19, 60, 74].

Поражение почек при РА встречается с высокой частотой от 36 до 73% [6, 16, 39, 56, 63, 150], чаще проявляясь незначительными, неспецифическими изменениями в анализах мочи, которые, однако, могут соответствовать выраженным структурным и функциональным почечным нарушениям [150].

Исходом ревматоидной нефропатии является развитие нефросклероза, уменьшение числа функционирующих нефронов с формированием хронической почечной недостаточности [33, 151], что обуславливает важность своевременной диагностики поражения почек при РА и начала терапии.

Ранним признаком поражения почек является микроальбуминурия (МАУ), хорошо изученная у больных сахарным диабетом и рассматриваемая в качестве диагностического критерия начальной диабетической нефропатии [82, 91], а также при сердечно-сосудистой патологии [1, 50, 123, 174]. Исследования

экскреции альбумина с мочой при РА и развивающемся амилоидозе единичны, их результаты противоречивы, что определяет актуальность проблемы изучения ранних маркеров повреждения почек при этой патологии.

В настоящее время для лечения РА используют большое число препаратов с различной химической структурой и фармакодинамикой, общим свойством которых является способность подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета [5]. Метотрексат является «золотым стандартом» в терапии РА, так как по сравнению с другими базисными препаратами он обладает наилучшим соотношением эффективность - доступность - токсичность [26, 27]. Однако результаты оценки влияния метотрексата на состояние почек при РА противоречивы [118, 185]. Между тем подобные знания имеют большое практическое значение при лечении данной категории больных.

Цель исследования

Дать функционально – морфологическую характеристику состояния почек при РА, а также оценить влияние метотрексата на выявленные нарушения.

Задачи исследования

1. Оценить частоту выявления основных клинико-лабораторных маркеров повреждения почек при РА.
2. Изучить функционально-морфологическое состояние почек у больных РА с выраженным мочевым синдромом.
3. Установить факторы, сопряженные с выраженностью нефропатии у больных РА.
4. Оценить влияние патогенетической терапии РА (метотрексат) на клинико-функциональное состояние почек.

Научная новизна

Впервые представлена комплексная характеристика клинико-

лабораторных проявлений ревматоидной нефропатии, в том числе диагностированной на основании выявления так называемых ранних маркеров повреждения почек (МАУ, депрессия функционального почечного резерва (ФПР)).

Новыми являются данные об особенностях состояния гломерулярного аппарата и тубулоинтерстициальных структур почек при ревматоидной нефропатии. К ним относится преобладание мезангиопролиферативного варианта вторичного гломерулонефрита (ГН) у больных РА с выраженным мочевым синдромом (56% случаев). Реже наблюдается развитие вторичного амилоидоза (20% случаев), тубулоинтерстициального нефрита (12%), изолированного васкулита (8%) и нефрита с минимальными изменениями (4%).

Установлены клинические особенности РА (активность, длительность, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), сопряженные с выраженностью нефропатии.

Получены новые научные факты об эффективности базисной терапии РА, направленной на подавление активности воспалительного процесса (метотрексат) и способствующей замедлению прогрессирования нефропатии.

Практическая значимость

В результате проведенных исследований углублены представления о клинико-функциональном и морфологическом состоянии почек при РА. Показано, что пациенты с высокой активностью РА и положительным значением антител к циклическому цитруллинированному пептиду формируют группу риска развития нефропатии, что требует своевременной диагностики этого осложнения у данной категории больных (определение МАУ и ФПР) и коррекции лечения. Получены новые данные о влиянии базисной терапии метотрексатом на активность ревматоидного процесса и состояние почек. Установленные факторы прогрессирования нефропатии, связанные с особенностями течения РА, открывают перспективы в разработке наиболее

эффективной стратегии нефропротекции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. РА у большинства (68,1%) больных с продолжительностью заболевания более года приводит к развитию нефропатии, выраженность которой определяется течением основного заболевания (активностью процесса, длительностью заболевания и титром антител к циклическому цитруллинированному пептиду).

2. Терапия метотрексатом при РА оказывает нефропротективное действие.

Внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования, касающиеся методов обследования и лечения больных РА внедрены в практику лечебной работы отделений ревматологии и нефрологии областной клинической больницы г. Томска. Полученные новые научные данные включены в материалы лекционного курса и практических занятий для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей, проходящих обучение на кафедрах терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, а также госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. По результатам работы получены патенты Российской Федерации на изобретение: «Способ прогнозирования характера прогрессирующего течения хронической болезни почек» № 2430364 (2011 г.), «Способ ранней диагностики поражения почек у больных ревматоидным артритом» № 2429487 (2011 г.).

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены на ежегодной научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2010, 2011, 2012).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 1 публикация в ведущем рецензируемом научном журнале, определенном перечнем ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, характеристику материала, методов и результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 3 рисунками. Указатель литературы включает 61 работу отечественных и 124 иностранных авторов.

Глава 1

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ОСОБЕННОСТЯХ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ

РА является хроническим системным воспалительным заболеванием соединительной ткани аутоиммунной природы, сопровождающимся преимущественным поражением периферических суставов с развитием в них эрозивно-деструктивных изменений и сочетающимся в ряде случаев с внесуставными проявлениями [28].

РА — самое частое аутоиммунное заболевание человека [46]. Средняя распространенность РА в популяциях развитых стран, по последним данным, колеблется в районе 0,5—1,0%, а первичная заболеваемость достигает 0,02% [179].

Одной из наиболее важных особенностей РА является прогрессирующее течение, которое сопровождается существенными изменениями клинической картины. Прогрессирование приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, развитием необратимых изменений, а также нарушением восприимчивости к проводимой терапии. По мере увеличения продолжительности болезни происходит формирование стойких дефектов опорно-двигательного аппарата, которые невозможно устранить при помощи медикаментозного лечения. К ним относятся деструкция, подвывихи и контрактуры суставов, которые сами по себе могут обуславливать тяжелую функциональную недостаточность, боль и снижение качества жизни пациентов [10, 37].

Раннее нарушение функциональной способности больных, ведет к временной, а затем и стойкой потере трудоспособности, что провоцирует развитие психологических проблем и социальных ограничений [2]. Более половины впервые признанных инвалидами пациентов с РА, являются лицами трудоспособного возраста, при этом у больных РА пенсионного возраста чаще устанавливаются тяжелые (I и II) группы инвалидности [38].

В характеристике «тяжести» РА большинство авторов ставят на первое место выраженность и скорость развития деструктивного процесса в суставах [109, 127, 148], а также связанный с ними функциональный статус пациента [69, 76, 94], другие - учитывают наличие и выраженность внесуставных проявлений РА [62, 162]. В 2005 г. опубликована панель показателей тяжести РА, разработанная с использованием данных ведущих ревматологов США. В результате были выделены 28 показателей, обладающих наибольшим значением в отношении оценки тяжести РА. Эти показатели были сгруппированы в пять категорий: 1) важнейшие рентгенологические и лабораторные данные; 2) клинический и функциональный статус; 3) серьезные внесуставные проявления РА; 4) предшествующие хирургические вмешательства на суставах; 5) характер терапии [90].

Об имеющихся методологических проблемах при проведении сравнительных исследований тяжести РА говорили еще в 1995 г. А. Ali-Gomba и соавт. [62]. Примером тому может служить, серия работ [100, 104, 106, 155, 177], продемонстрировавших негативное влияние внесуставных проявлений на показатели летальности больных РА. Интересно в этой связи упомянуть, что еще в работе английских ревматологов за 1953 г. [85] указывалось, что смертность больных РА превышает популяционную, причем на ее уровне отражается клиническая тяжесть этого общего заболевания. Однако другие исследователи [184] не отметили такого влияния. Различия в полученных результатах могли быть обусловлены разными методическими подходами. Например, одни авторы изучали частоту развития и влияние внесуставных проявлений РА на его исходы на материале госпитальных больных, другие - в общей популяции пациентов. Одни - рассматривали только вновь развившиеся и выявленные симптомы, другие - учитывали кумулятивные частоты и характер всех внесуставных проявлений болезни на примере длительно прослеженных групп больных.

1.1. Клинико-патогенетические особенности ревматоидного артрита

По современным представлениям, в основе развития РА лежит генерализованный дефект иммунорегуляторных механизмов, определяющих развитие клеточных и гуморальных реакций. Это приводит к хроническому, прогрессирующему воспалению, затрагивающему не только суставы, но и различные органы и системы [59].

Так, у больных РА наблюдаются различные нарушения во всех фазах (распознавания, активации, эффекторной фазы) иммунного ответа. При РА воспаление, являясь важнейшим фактором защиты организма, не может обеспечить элиминацию в большинстве случаев неизвестного антигена, что ведет к персистенции повреждающего фактора на фоне патологически активных воспалительных реакций и хронизации процесса. При этом воспаление с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку сустава, приводя к ее гиперплазии и быстрому увеличению объема синовиальной ткани, разрушающей суставные хрящи и подлежащую субхондральную кость [129].

Одним из основных признаков развития РА является значительное увеличение количества фибробластоподобных синовиоцитов. Способность к пролиферации и устойчивость этих клеток к апоптозу обеспечиваются, в частности, гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов и ростовых факторов в зоне прогрессирующего синовиального воспаления. Синовиальная гиперплазия, характерная для поздней стадии РА, также ассоциирована с повышением уровня провоспалительных цитокинов [103, 116]. В синовиальной мембране при РА значительно возрастает количество активированных В- и Т-лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, вовлеченных в процессы неоваскуляризации и лимфоангиогенеза. Хронизация же воспаления достигается за счет нарастания количества активированных в процессе хрящевой и костной деструкции тканевых фибробластов, хондроцитов и остеокластов [126].

У больных РА имеет место преобладание иммунного ответа Т-хелперов 1-го типа (Th1), нарушение баланса между синтезом провоспалительных цитокинов макрофагальной природы (фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), хемокинов, интерлейкина-1 (ИЛ-1)) и противовоспалительных (интерлейкина-10 и др.) [7, 86, 93, 182]. В то же время существенное значение в индукции и прогрессировании РА играют цитокины иммунного ответа 2-го типа (Th2), а также интерлейкин-6 (ИЛ-6), неконтролируемый синтез которых лежит в основе гиперпродукции органонеспецифических аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов. Образование комплексов антиген — антитело ведет к активации системы комплемента, продукты которой (мембраноатакующий комплекс С5—9 и анафилотоксины С3а и С5а) обладают выраженным провоспалительным и цитотоксическим потенциалом.

Дефекты апоптоза иммунокомпетентных клеток, имеющие фундаментальное значение в патогенезе РА [30], обусловлены изменениями со стороны клеточного цикла, регулируемого семейством циклин-зависимых протеинкиназ.

При РА существуют несколько признаков, предполагающих искажение клеточного цикла. Во-первых, рост ревматоидной синовиальной клетки имеет опухолеподобный характер: измененные клетки, содержащие богатую цитоплазму, большие бледные ядра и заметные ядрышки с кариотипической альтерацией, как правило, находятся в поврежденных суставах при РА у людей и в экспериментальном моделировании артрита у животных [88, 101, 163]. Во-вторых, содержание факторов транскрипции, действующих в фазе G1 цикла клетки, включая c-Fos/AP-1 (c-Fos часть гетеродимера протеина активатора – 1) [92, 166], Erg-1 (ген сквален эпоксидазы) [135], CREB (белок, связывающийся с цАМФ (циклический аденозин монофосфат) -зависимым элементом) [117] и C/EBP (ССААТ/Enhancer Binding Protein) [79] увеличено, тогда как пропорция PCNA+ (ядерный антиген пролиферирующих клеток) или Ki-67+ клеток снижена [143, 153] в ревматоидной синовии. В-третьих, киназа Wee1, которая

ингибирует митотическое разделение клетки, фосфорилируясь cdc2 (циклин-зависимая киназа 2), находится под контролем c-Fos/AP-1, и содержание Wee1 увеличено одновременно с c-Fos/AP-1 при РА [80, 112]. Таким образом, митотическое деление клеток проявляется в виде повышенной пролиферации клеток с положительной связью с c-Fos/AP-1 и Wee1, вызывая опухолеподобное синовиальное разрастание - важный, классический признак ревматоидного синовита [102].

Итак, начальная фаза РА характеризуется:

- 1) «опухолеподобным» чрезмерно быстрым ростом клеток синовии [88, 101, 163]
- 2) околосуставным остеопорозом, выявляемым через 1-2 месяца после начала РА [147]
- 3) истончением хряща, которое появляется в течение 1 года после начала болезни [108, 111, 125].

В связи с тем, что нарушение гуморальной регуляции играет большую роль в развитии РА, то следует более подробно рассмотреть вклад отдельных цитокинов в воспалительный процесс при РА.

ФНО- α : При РА ФНО- α продуцируется макрофагами синовиальной ткани, его максимальная концентрация достигается в активной стадии заболевания. Основными патогенетическими эффектами ФНО- α при РА являются увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов — лиганда остеопротегерина, отвечающего за резорбцию костной ткани, а также индукция гиперэкспрессии молекул адгезии, металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов и простагландинов [115, 157].

ИЛ-1: Продукция ИЛ-1 осуществляется макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами и остеокластами. ИЛ-1 стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов, участвует в запуске ассоциированного с синовитом неоангиогенеза, активирует макрофаги. Данный цитокин способен индуцировать синтез многих цитокинов, хемокинов,

матриксных металлопротеиназ и ферментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани. Участие ИЛ-1 в патогенезе РА подтверждено его способностью усиливать тяжесть коллаген-индуцированного артрита и при введении интраартикулярно вызывать артритоподобные изменения [103]. У пациентов с РА отмечается значительное увеличение продукции ИЛ-1 в синовиальной ткани, с последующим ростом его концентрации в синовиальной жидкости и сыворотке крови, коррелирующей с активностью заболевания [87].

ИЛ-6: ИЛ-6 представляет собой гликопротеин, синтезируемый лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, эозинофилами, В-клетками, фибробластами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, синовиальными фибробластами и макрофагами. При РА наблюдается значительное увеличение уровня ИЛ-6 в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и плазме крови. ИЛ-6 способен активировать продукцию острофазовых белков, антител В-клетками, хемокинов эндотелиальными клетками, экспрессию молекул адгезии, вызывать пролиферацию синовиальных фибробластов и активировать остеокласты [164]. Патологическое действие ИЛ-6 при РА состоит в стимуляции пролиферации В-клеток, секреции иммуноглобулинов, синтеза С-реактивного белка (СРБ), дифференцировки плазматических клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-6 может принимать участие в развитии околоуставного остеопороза и суставной деструкции через влияние на дифференцировку остеокластов, увеличение активности протеолитического фермента аггреканызы и ускорение деградации протеогликана. Уровень ИЛ-6 при РА коррелирует с активностью заболевания и степенью эрозивного поражения суставов [172].

Интерлейкин-15 (ИЛ-15): ИЛ-15 и его матриксная РНК обнаруживаются в периферической крови пациентов с РА, и их количественное содержание коррелирует с длительностью заболевания [157]. Кроме того, ИЛ-15 обнаруживается в синовиальной ткани и ревматоидных узелках как в мембраносвязанной, так и в растворимой формах [70]. Этот цитокин способен

активировать нейтрофилы, Т-клетки, НК-клетки, В-клетки и поддерживает взаимодействие Т-клеток с макрофагами. При РА он способен повышать экспрессию CD 40L и рецепторов хемокинов CCR 5 на Т-клетках. Более того, ИЛ-15 способен напрямую стимулировать продукцию ФНО- α синовиальными Т-клетками и опосредованно участвовать в усилении синтеза ФНО- α макрофагами. Синовиоциты могут продуцировать ИЛ-15 только после прямого контакта с Т-клетками [134, 169, 176].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18): ИЛ-18 играет одну из ключевых ролей в реализации иммунного ответа по Th1-типу. Основными продуцентами ИЛ-18 являются макрофаги, а также лимфоциты, дендритные клетки, остеобласты. При РА ИЛ-18 обнаруживается в синовиальной оболочке сустава и синовиальной жидкости, причем высокий уровень в очаге воспаления ассоциируется со снижением его продукции мононуклеарными клетками периферической крови [89]. Повышение уровня ИЛ-18 также коррелирует с активностью заболевания.

Циркуляция в крови иммунных комплексов, их отложение в тканях и активация плазменных медиаторов воспаления вызывают развитие васкулита, что является морфологической основой для системных проявлений при РА.

Наряду с активным изучением патогенеза РА и разработкой основанных на нем современных высокотехнологичных методов лечения, возникла необходимость создания новых критериев, позволяющих поставить диагноз на раннем этапе заболевания.

Объединенная целевая группа экспертов от Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) в 2010 г. разработала критерии классификации для диагноза РА [170, 178]. Новая диагностическая система включает четыре раздела: продолжительность симптомов, число вовлеченных суставов, типы вовлеченных суставов, и лабораторные маркеры воспаления и аутоиммунных реакций.

Критерии Классификации ACR/EULAR 2010 г. для РА [178]:

- Поражение суставов:
 - 1 большой сустав (0 баллов)
 - 2-10 больших суставов (1 балл)
 - 1-3 малых сустава (2 балла)
 - 4-10 малых суставов (3 балла)
 - Более 10 суставов (из них по крайней мере 1 малый) (5 баллов)
 - Серологические маркеры:
 - Отрицательные антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидный фактор (РФ) (0 баллов)
 - Низкие титры АЦЦП и РФ (2 балла)
 - Высокие титры АЦЦП и РФ (3 балла)
 - Продолжительность симптомов
 - Менее 6 недель (0 баллов)
 - 6 и более недель (1 балл)
 - Острофазовые показатели
 - повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или СРБ (1 балл)
- Сумма баллов от 6 до 10 указывает на достоверный РА.

1.2. Лабораторно - инструментальная диагностика ревматоидного артрита

Прогресс в области современной экспериментальной и клинической иммунологии позволяет проводить достаточно эффективную лабораторную диагностику РА. Применяемые методики дают возможность получить объективную информацию о характере иммунопатологических изменений, являясь важным инструментом для диагностики, оценки активности, определения прогноза, выбора метода лечения болезни и мониторинга эффективности проводимой терапии. Современная лабораторная диагностика РА основана на принципах доказательной медицины, что обеспечивает оптимальный выбор и использование иммунологических методов, среди которых наиболее информативными являются тесты, связанные с

обнаружением циркулирующих аутоантител и маркеров острой фазы воспаления [47].

На протяжении последних 70 лет стандартным иммунологическим маркером РА является РФ — чувствительный, но недостаточно специфичный показатель, так как он может обнаруживаться в сыворотках при других ревматических заболеваниях, хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе и в пожилом возрасте [165, 175]. РФ — аутоантитела, реагирующие с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (IgG). Они локально продуцируются при РА В-лимфоцитами, присутствующими в лимфоидных фолликулах и герминативном центре - как структурах, развивающихся в воспаленной синовиальной оболочке. [113, 168]. Иммуноглобулин М (IgM) - РФ является главной разновидностью РФ при РА и обнаруживается у 60-80 % пациентов [71] с РА. Положительные результаты определения IgM-РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА [171]. При этом его диагностическая чувствительность составляет 50 - 90%, специфичность - 80 - 93%, предсказательная ценность положительных результатов - 24 - 84%, предсказательная ценность отрицательных результатов - 75,2 - 89%. При интерпретации результатов определения IgM-РФ для диагностики РА необходимо иметь в виду существование серонегативных по РФ вариантов данного заболевания. Серонегативный РА чаще встречается у женщин и больных с дебютом РА в пожилом возрасте, чем у мужчин и лиц с началом заболевания в среднем возрасте [31].

Высокий титр иммуноглобулина А (IgA)-РФ у пациентов связан с быстрым формированием эрозий, развитием внесуставных проявлений и, таким образом, с более плохим прогнозом заболевания [4, 14, 71, 136, 149]. Высокий уровень IgA РФ может быть предиктором отсутствия положительного клинического эффекта при использовании ингибиторов ФНО- α .

IgG-РФ обнаруживается при различных заболеваниях человека, и в настоящее время его клиническое значение до конца не ясно.

Стандартными методами определения РФ являются реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалера-Розе), нефелометрия и метод иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА имеет наиболее высокую диагностическую чувствительность и специфичность по сравнению с другими методами тестирования РФ, так как позволяет выявлять одновременно IgM, IgA и IgG - РФ [31].

Согласно последним данным, лица, имеющие повышенный уровень РФ, имеют в 26 раз более высокий долгосрочный риск развития РА и на 32% более высокий абсолютный риск проявления клиники РА в течение 10 лет [95].

В диагностике РА также имеет большое значение определение антител к цитруллинсодержащим белкам: антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифилаггриновые антитела, АЦЦП, антитела к Sa-антигену/цитруллинированному виментину и антитела к цитруллинированному фибриногену [3, 84, 173].

У пациентов с РА концентрация АЦЦП в синовиальной жидкости почти в 1,5 раза выше по сравнению с сывороткой крови, что указывает на локальное продуцирование этих антител клетками синовиальной оболочки [140]. Вместе с тем, иммуногистохимическое окрашивание цитруллинированных белков отмечалось в синовиальной ткани не только при РА, но и при других артропатиях [83]. Эти факты позволяют предположить, что наличие цитруллинированных пептидов в синовиальной оболочке отражает ее воспаление и неспецифично для РА, а их высокая диагностическая специфичность связана с развитием патологического иммунного ответа на эти белки [96, 152]. Важно отметить, что по последним данным АЦЦП является независимым фактором риска манифестации внесуставных проявлений [67].

На сегодняшний день можно говорить о том, что АЦЦП является наиболее диагностически эффективным маркером РА. При использовании наборов для

ИФА на АЦЦП с антигеном первого поколения специфичность составляет 90 - 99%, а чувствительность от 41 до 68%. Однако разработка ИФА с использованием синтетического цитруллинированного пептида второго поколения позволила повысить чувствительность метода до сравнимой с РФ (49 - 91%), а специфичность сохранить на прежнем уровне (более 98%)

Диагностический потенциал АЦЦП второго поколения подтверждается их выявлением у 34—69,3% серонегативных по РФ пациентов с РА [71].

Дергановой О.Ю. [12] при исследовании группы из 230 больных с РА было показано, что, совместное определение РФ и АЦЦП улучшает диагностическую информативность этих показателей в отношении выявления серопозитивных пациентов, что позволяет быстрее верифицировать диагноз и начать своевременную активную терапию РА. Больные, имеющие серонегативный вариант данного заболевания по двум маркерам одновременно, требуют дальнейшего поиска других возможных иммунологических показателей РА.

Определение лабораторной активности РА проводится на основании анализа острофазовых показателей, таких как СОЭ и СРБ. Менее распространенными параметрами для оценки являются значения сывороточного амилоидного белка А (САА), фибриногена и матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3).

СОЭ зависит от двух факторов: степени агрегации и свойств самих эритроцитов. Это высокочувствительный, но неспецифичный маркер системного воспаления. Его определение может быть полезным для мониторинга течения РА, однако увеличение СОЭ не всегда коррелирует с активностью заболевания и не является основанием для коррекции терапии в отсутствии динамики клинических проявлений [46].

СРБ — классический острофазовый белок плазмы крови, рассматривающийся как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения [138]. Определение СРБ

классическими методами является полезным тестом для оценки активности патологического процесса, прогноза тяжести деструктивного поражения суставов у больных РА [139, 156]. Показано, что использование именно СРБ, а не СОЭ при подсчете Индекса активности болезни по 28 суставам (DAS28), позволяет более достоверно оценить активность заболевания [183]. Определение базального уровня СРБ имеет важное значение для стратификации больных РА по степени кардиоваскулярного риска [154].

САА является предшественником амилоидного белка А, основного компонента амилоидных отложений при вторичном амилоидозе [144]. Существуют данные, что САА является более чувствительным показателем активности РА, чем СРБ [159]. Возможно, повышенная концентрация САА является предиктором развития вторичного амилоидоза у больных РА [65].

Фибриноген (фактор I) — белок, синтезирующийся преимущественно в печени. При РА повышение уровня фибриногена связано с активностью заболевания, содержанием фибрина в синовиальной жидкости и степенью выраженности его локальных внутрисуставных отложений [73].

ММП-3 — фермент, ответственный за деградацию многих компонентов экстрацеллюлярного матрикса. При РА его высокая концентрация обнаруживается как в синовиальной жидкости, так и в периферической крови [78, 137]. Уровень ММП-3 коррелирует с активностью заболевания, рентгенологическими проявлениями, СОЭ и концентрацией СРБ. Однако повышение ММП-3 не является специфичным для РА, так как наблюдается и при других ревматических заболеваниях [160, 167]. Определение ММП-3 в сыворотке крови на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами является полезным для прогнозирования сохранения ремиссии или низкой активности РА после окончания терапии [9].

Важным параметром для оценки эффективности проводимой терапии, скорости прогрессирования заболевания является динамическое наблюдение рентгенологической картины. Рентгенография суставов — наиболее доступный,

но имеющий на ранних стадиях РА низкую диагностическую ценность, метод исследования. На развитие околоуставного остеопороза (неспецифический признак) требуется как минимум несколько недель, а костные эрозии – классический и наиболее важный симптом РА – являются поздним признаком и могут обнаруживаться лишь много месяцев спустя. У некоторых больных они рентгенологически не выявляются вплоть до стадии анкилозирования сустава. Хотя клинически поражение стоп обычно несколько запаздывает по сравнению с поражением кистей, первые эрозии чаще выявляются в плюснефаланговых суставах: сначала на латеральной поверхности головки V плюсневой кости, затем на медиальных поверхностях головок II-IV плюсневых костей. В кистях первые эрозии следует искать на шиловидном отростке локтевой кости, в суставе гороховидной кости, позднее – во II-V проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставах. У больных с полиартритом проводить рентгенографию крупных суставов с целью диагностики РА нецелесообразно, так как в них эрозии могут не выявляться на протяжении всего заболевания. Это исследование обычно проводят для решения тактических лечебных задач [61].

В клинической практике пользуются классификацией стадий поражения суставов по О. Steinbrocker (1949 г) [30]. Выделяют четыре стадии:

Первая – характеризуется наличием сужения суставной щели и появлением околоуставного остеопороза. При второй рентгенологической стадии добавляются кистовидные просветления и, возможно, единичные эрозии. Наличием множественных эрозий характеризуется третья стадия, а анкилозирование суставов характерно для четвертой (при этом каждая последующая стадия включает изменения предыдущей).

Биопсия синовиальной оболочки и исследование синовиальной жидкости практически утратили свое значение в диагностике РА, поскольку обнаруживаемые изменения малоспецифичны. Исключение составляет выявление в синовиальной жидкости РФ, если он не обнаруживается в крови.

Методика сцинтиграфии позволяет лишь доказать воспалительную природу патологического процесса, поскольку изотоп накапливается в местах с усиленным кровотоком. Для диагностики РА определенное значение имеет симметричность накопления изотопа [61].

В верификации диагноза на ранней стадии существенную помощь оказывают ультразвуковое исследование (УЗИ) мелких суставов кисти и запястья, магнитно-резонансная томография (МРТ) этих суставов, выявляющие воспаление и деструкцию значительно раньше, чем рентгенологическое обследование [5, 77, 145, 180, 181].

УЗИ - суставов является хорошим инструментом для определения прогрессии РА и ответа на терапию [119]. Чувствительность при обнаружении синовита методом УЗИ сравнима с МРТ [68, 99, 146].

Использование мышечно-скелетного УЗИ с применением бальной оценки, позволяет с высокой чувствительностью определять воспаление суставов, что находит применение в клинических исследованиях для оценки эффективности терапии РА, однако данный метод имеет низкую специфичность. При присоединении к нему ультразвуковой оценки структурных параметров, таких как эрозии суставных поверхностей и выростов синовиальной оболочки, специфичность метода повышается до 77%, сохраняя высокую чувствительность (99%) [105].

1.3. Внесуставные поражения при ревматоидном артрите

В многочисленных определениях РА обычно подчеркивается, что само заболевание является системным [30, 124], либо указывается на то, что при РА эрозивный полиартрит может сопровождаться другими системными (внесуставными) проявлениями [98, 107], либо объединяются обе вышеназванные характеристики заболевания.

Я. А. Сигидин определяет РА как «самое частое аутоиммунное заболевание человека», представляющее собой «хронический

прогрессирующий симметричный синовит, приводящий к постепенной деструкции суставов, сочетающийся у большинства пациентов с выработкой аутоантител к IgG» (т. е. РФ), «а в ряде случаев с характерными внесуставными поражениями» [46].

Развитию внесуставных поражений при РА способствует высокая активность заболевания, а также длительное его течения [5]. Множественные системные изменения определяют необходимость создания классификации внесуставных проявлений РА. Были предприняты различные попытки создания такой классификации.

Р. А. Вассон [75] предложил выделить следующие группы внесуставных поражений:

I. Собственно системная ревматоидная болезнь: серозит, васкулит, гранулема (ревматоидный узелок);

II. Признаки, связанные с хронической иммунной стимуляцией: анемия, лимфаденопатия (синдром Фелти);

III. Ассоциированные с РА синдромы (могут встречаться при других заболеваниях соединительной ткани или быть самостоятельными): фиброзирующий альвеолит.

Отдельно автором были выделены осложнения РА (амилоидоз, остеопения) и осложнения, вызванные лекарствами.

Важность данной классификации в том, что в ней сделана попытка сгруппировать встречающиеся при РА, главным образом синдромные, внесуставные проявления (хотя автор включил в свой список далеко не все из них) в зависимости от различных факторов, лежащих в основе их патогенеза, и показать гетерогенность внесуставной патологии при РА.

Шведский ученый С. Turesson, систематически занимающийся проблемой внесуставного РА, подчеркивает необходимость использования единых, заранее установленных критериев при анализе частоты развития и роли этих проявлений в течении и исходах болезни. В 1999г. им, в соавторстве с группой

ученых из университета г. Мальмо (Швеция), были представлены критерии экстраартикулярных проявлений РА («Мальмо-критерии»), примененные при изучении распространенности этих признаков и влиянии на выживаемость большой группы тщательно и длительно прослеженных больных РА шведов [141, 177]. В исследовании авторы, представив список из 17 внесуставных проявлений РА и их дефиниции, выделили 8 первых - как серьезные внесуставные проявления и показали, что именно они позволили очертить группу больных РА с особенно неблагоприятным жизненным прогнозом.

В «Мальмо-критерии» вошли перикардит, плеврит, синдром Фелти, «большой» васкулит кожи, нейропатия, склерит, эписклерит, васкулит сосудов сетчатки, ГН, васкулит других органов, амилоидоз, сухой кератоконъюнктивит, ксеростомия, вторичный синдром Шегрена, легочный фиброз, обусловленная облитерирующим бронхиолитом пневмония, цервикальная миелопатия, подкожные ревматоидные узелки, ревматоидные узелки иной локализации.

С. Turesson в своих последующих работах продолжил изучение «Мальмо-критериев» [98]. Он показал широкую распространенность внесуставных проявлений (40,6% случаев), установил, что их частота не снижалась при сравнении четырех десятилетних периодов наблюдения, изучил влияние серьезных внесуставных проявлений РА на развитие кардиоваскулярных заболеваний, продемонстрировал, что именно они достоверно ассоциированы с повышенным риском появления сердечно-сосудистой патологии у больных РА [161].

В ноябре 2007г. на пленуме Правления Ассоциации ревматологов России была принята новая отечественная классификация РА, подготовленная группой ученых Института ревматологии Российской Академии Медицинских Наук [17]. В данной российской классификации представлены следующие внесуставные проявления и осложнения РА:

1. Ревматоидные узелки;

2. Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит);

3. Нейропатия (мононеврит, полинейропатия);

4. Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);

5. Сухой синдром;

6. Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки);

Осложнения:

1. Вторичный системный амилоидоз;

2. Вторичный артроз;

3. Остеопороз (системный);

4. Асептический остеонекроз;

5. Туннельные синдромы (синдром карпального канала, сдавление локтевого, большеберцового нервов);

6. Подвывих в атланта-аксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника;

7. Атеросклероз.

Таким образом, вовлечение в патологический процесс почек представлено только в виде вторичного амилоидоза. Однако проблема ревматоидной нефропатии остается одной из самых актуальных на сегодняшний день, так как определяет не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход.

1.4. Поражение почек при ревматоидном артрите

Поражение почек является одной из важных проблем охраны здоровья граждан Российской Федерации [52]. В связи с чем, становится актуальным выявление ранних предикторов развития нефропатии при различных нозологиях, в частности при РА [53].

Поражение почек при РА встречается с высокой частотой от 36 до 73% [63, 150], а также является клинически значимым, так как при этом утяжеляется течение основного заболевания и увеличивается смертность. Thomas E. с

соавторами [132] продемонстрировали, что в сравнении с общей популяцией, у пациентов, госпитализированных с РА, среди причин смерти гораздо более вероятной будет почечная недостаточность. При этом в конечном итоге, по мере приближения к терминальной стадии хронической почечной недостаточности возникают одинаковые изменения вне зависимости от этиологии основного заболевания.

Несмотря на большое количество потенциальных причин поражения почек у пациентов с РА, данные по распространенности почечных нарушений при РА скудны. Karstila K. с соавт. [142] оценили частоту нарушений в клинических показателях функции почек в выборке из 103 пациентов с РА: у 9 % наблюдалась изолированная гематурия, у 5 % изолированная протеинурия (ПУ), у 1 % гематурия в сочетании с ПУ и у 3 % изолированная почечная недостаточность (креатинин сыворотки ≥ 100 ммоль/л у женщин и ≥ 115 ммоль/л у мужчинах). Однако один только креатинин сыворотки является недостаточным маркером почечной дисфункции, особенно у пациентов с потерей мышечной массы, которая часто связывается с РА [130].

Согласно исследованию М.М. Батюшина и Е.А. Выставкиной, среди больных РА распространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет 36% и проявляется снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) - менее 90 мл/мин/1,73 м² - в 31% случаев, МАУ - в 24%, ПУ - в 11%, гиперкреатинемией и повышением мочевины и мочевой кислоты крови у 7% больных, а также лейкоцитурией, снижением концентрационной функции почек по результатам проведения пробы с сухоядением. При этом у больных РА развитие ХБП и степень выраженности ее проявлений, определяются длительностью и активностью основного заболевания, возрастом, наличием артериальной гипертензии (АГ), дислипидемией и повышением уровня глюкозы крови [6].

Заслуживают внимания данные анализа 1128 историй болезни пациентов РА [18]. Патология почек была выявлена у 179 (15,9%) больных в виде:

нефротического синдрома – 7,8%, изолированного мочевого синдрома - 29,1%, микропротеинурии – 24,6% и макрогематурии – 38,5%. В работе было отмечено, что наиболее тяжелой формой поражения является амилоидоз, развитие которого не зависит от длительности заболевания, возраста пациента и приводит к быстрому формированию хронической почечной недостаточности.

Группой зарубежных авторов в проспективном обзорном исследовании было показано, что поражение почек при РА имеют около половины пациентов. Также авторы делают вывод о том, что необходимо регулярное исследование функции почек даже при нормальном уровне креатинина, а также - исследование мочевого осадка. Было показано, что в клинической практике недооценивается необходимость коррекции дозы базисных препаратов – половина пациентов в исследовании получала не соответствующую дозу метотрексата. У больных с поражением почек при высоком риске токсичности препарата дозировка должна назначаться с учетом функции почек [121].

Ранним признаком поражения почек является МАУ, хорошо изученная у больных сахарным диабетом и рассматриваемая в качестве диагностического критерия начальной диабетической нефропатии [82, 91], а также при сердечно-сосудистой патологии [1, 50, 123, 174].

М.А. Тяпкиной на группе из 83 пациентов, было показано, что у больных с РА концентрация в моче альбумина выше, чем у здоровых лиц. При этом повышение мочевой экскреции альбумина взаимосвязано с факторами риска кардиоваскулярных катастроф, считающимися традиционными (АГ, дислипидемия), а также с новыми факторами риска (скорость пульсовой волны в аорте, толщина *intima media* сонных артерий) и особенностями течения РА (кратность приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) [51]. Взаимосвязь МАУ при РА с высокой сердечно-сосудистой смертностью также прослеживается в исследовании S. Sihvonен с соавт. [151].

Существует несколько потенциальных причин нефропатии у пациентов с РА: поражение почек, связанное с приемом НПВС [19, 24, 36] и базисного

лечения (препараты золота, D-пенициламин, циклоспорин и метотрексат), вторичный почечный амилоидоз и различные типы ГН. Существует ряд исследований, оценивающих функцию почек и гистологический почечный статус у пациентов с РА, однако большинство из них было проведено на фоне терапии, которая не используется в настоящее время. Эти исследования показали, что мезангиопролиферативный ГН - самое частое гистологическое повреждение: в 34% случаев при изучении нефробиоптатов 158 пациентов РА с отклонениями в мочевом осадке и/или почечной дисфункцией, в период с 1979 по 1996 г. в Японии [66], и в 36% биоптатов почек 110 пациентов РА с клинически выраженным поражением почек с 1976 по 1992 г. в Финляндии [150]. Мембранозный ГН был найден у 31 % и 17 % пациентов с РА в ранее упомянутых исследованиях, выполненных в Японии и Финляндии, соответственно [66, 150]. Мембранозный ГН чаще развивается на фоне терапии препаратами золота или D-пенициламином, которые были широко распространены в прошлом. Действительно, многие подходы к лечению РА изменились с 2000 г., а, следовательно, воздействие медикаментозной терапии на почки стало иным.

К другим причинам поражения почек у пациентов с РА относят: быстрое прогрессирование ГН из-за микроскопического полиангиита [128], IgA-ассоциированный нефрит, гломерулопатии с минимальными изменениями, фокально-пролиферативный ГН и интерстициальный нефрит [150].

Вторичный амилоидоз развивается, помимо РА, также при ряде других ревматических воспалительных болезнях. Основным компонентом амилоидной фибриллы является так называемый белок АА с молекулярной массой 8300 дальтон, состоящий из 76 аминокислот. РА занимает ведущее место в спектре причин вторичного АА - амилоидоза - 37%. Развитие АА - амилоидоза при РА рассматривается как самое грозное осложнение, являющееся наиболее частой причиной смерти больных [46]. Вероятность развития амилоидоза в первые 15 лет от начала заболевания наиболее высока, в последующие 5 лет его частота

значительно уменьшается, и в дальнейшем АА-амилоидоз регистрируется как единичные случаи независимо от продолжительности болезни. Амилоидоз почек, на фоне РА, клинически характеризуется последовательной сменой стадий - от умеренной ПУ до нефротического синдрома и почечной недостаточности. Примерно у 50% больных нефротический синдром развивается в первые 3 года, у остальных - каждый год сохраненной протеинурической стадии позволяет прогнозировать ее пролонгирование еще на 4—5 лет, однако к 13-му году переход в нефротическую стадию завершается у всех больных [44].

Отличительная особенность клинических проявлений амилоидоза почек в отличие от хронического гломерулонефрита - отсутствие выраженного мочевого синдрома (прежде всего эритроцитурии), сохранение высокой ПУ, гипоальбуминемии при развитии хронической почечной недостаточности, а также нечастая умеренная АГ, преимущественно на стадии хронической почечной недостаточности. Диагноз вторичного амилоидоза в ревматологии базируется на сочетании поражения почек и/или других органов с наличием хронического воспалительного заболевания, чаще протекающего с постоянной активностью. Подтверждением диагноза АА-амилоидоза служит иммуногистохимическое исследование биопсийного материала и окрашивание Конго красным с дальнейшим изучением в поляризационном свете [8, 110, 114].

Таким образом, своевременное выявление мочевого синдрома, морфологическая верификация диагноза путем проведения чрезкожной пункционной нефробиопсии, позволяют улучшать прогноз заболевания и качество жизни больных [18]. Наиболее важным подходом к терапии РА, позволяющим изменить исход болезни и предотвратить развитие осложнений, в том числе системного амилоидоза, является подавление клинико-гуморальной активности заболевания и как следствие — снижение продукции сывороточных белков-предшественников [131, 133].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОД ОБСЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на кафедре терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАМН, профессор, Заслуженный деятель науки РФ В.В. Новицкий), на базе отделений ревматологии и нефрологии Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская областная клиническая больница» (главный врач – М.А. Лукашов) в период с 2009 по 2013 год.

2.1. Общая характеристика обследованных больных

В работе использованы данные, полученные при обследовании 110 больных с диагнозом РА, наблюдавшихся в ревматологическом и нефрологическом отделениях Томской областной клинической больницы. Среди пациентов преобладали женщины – 81 (73,6%), средний возраст больных составил: $49,9 \pm 5,2$ года у женщин и $46,2 \pm 10,0$ лет у мужчин. Средняя длительность заболевания была $7,6 \pm 5,0$ лет. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми пациентами и не имеющих на момент обследования хронических заболеваний.

Критерием включения больных в исследование был диагноз достоверного РА, установленный на основании диагностических критериев, предложенных EULAR/ACR в 2010г. [178] (табл. 1), согласно которым, выделяют четыре категории изменений: поражение суставов, серологические тесты, маркеры острой фазы воспаления, длительность симптомов. В зависимости от характеристики параметров, входящих в состав категории, начисляются баллы.

Диагностические критерии ревматоидного артрита (EULAR/ACR, 2010 г)

Категории	Характеристика	Баллы
А. Поражение суставов исключая дистальные межфаланговые, первый запястнопястный, первый плюснефаланговый	1 большой сустав	0
	2-10 больших суставов	1
	1-3 малых суставов.	2
	4-10 малых суставов.	3
	>10 суставов (хотя бы 1 малый сустав)	4
В. Серологический тест	Отрицательные РФ и АЦЦП	0
	Слабоположительные тесты на РФ или АЦЦП	1
	Высокоположительные тесты на РФ или АЦЦП	2
С. Маркеры острой фазы воспаления	Нормальный СРБ и СОЭ	0
	Повышенная концентрация СРБ и ускорение СОЭ	1
D. Длительность симптомов	< 6 недель	0
	≥6 недель	1

Сумма баллов от 6 до 10 указывает на достоверный РА.

При оценке диагностических критериев следует учитывать следующее:

1. Критерии используются у пациентов с синовитом (припуханием) хотя бы одного сустава, который не объяснить другими болезнями.

2. К большим суставам относятся плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные. Малые суставы - пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, 2-5 плюснефаланговые, межфаланговый большого пальца, запястные.

3. Слабоположительные тесты – менее чем трехкратное повышение от нормального уровня. Высокоположительные тесты – более чем в три раза выше

нормы.

В отличие от предложенных ранее критериев американской ревматологической ассоциации 1987 г., вышеуказанные критерии позволяют верифицировать диагноз практически в дебюте заболевания, не дожидаясь появления «грубых» рентгенологических изменений, внесуставных проявлений заболевания и пр.

У всех больных исключены паранеопластическая нефропатия, урологические заболевания (инфекция мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, нефроптоз и другие состояния, приводящие к нарушению уродинамики). Также исключено наличие сопутствующей патологии, которая могла оказать влияние на результаты проводимых исследований (сердечно-сосудистые заболевания, эндокринная патология, сочетание РА с другими системными заболеваниями соединительной ткани, в рамках которых может развиваться вторичная нефропатия).

Для формулировки диагноза РА была использована классификация, принятая на заседании Пленума Ассоциации ревматологов России 30 сентября 2007 г., адаптированная для практического использования [16].

Для определения активности РА использовался индекс DAS28, состоящий из нескольких дискретных значений активности РА, объединенных в единый инструмент для оценки тяжести заболевания. Данный индекс используется как в исследованиях, так и в реальной клинической практике [97].

В исследовании использован четырех компонентный вариант DAS28, который рассчитывался по формуле:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{ЧБС} + 0,28 \times \sqrt{ЧПС} + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times ВАШ,$$

где:

ЧБС – число болезненных суставов;

ЧПС – число припухших суставов;

СОЭ – значение определялось по методу Вестергрена;

ВАШ – визуальная аналоговая шкала (общая оценка больным состояния здоровья в мм по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале).

При оценке числа болезненных и припухших суставов учитываются следующие: плечевые (2), локтевые (2), лучезапястные (2), пястно - фаланговые (10), проксимальные межфаланговые (10) и коленные (2).

Значение DAS28 более 2,6, но менее 3,2 расценивалось как низкая активность РА, от 3,2 до 5,1 – средняя, более 5,1- высокая. Ремиссия заболевания достигается в случае, когда DAS28 составляет менее 2,6 (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом (n (%))

Показатель		Пациенты РА (n=110)
РФ	Положительный	89 (80,9)
	Отрицательный	21 (19,1)
АЦЦП	Положительный	78 (70,9)
	Отрицательный	32 (29,1)
Активность заболевания (DAS28)	Высокая	64 (58,2)
	Средняя	37 (33,6)
	Низкая	9 (8,2)
Стадия заболевания	Развернутая	50 (45,5)
	Поздняя	60 (54,5)
Внесуставные проявления РА		26 (23,6)
Рентгенологическая стадия (O. Steinbrocker)	I	2 (1,8)
	II	48 (43,7)
	III	46 (41,8)
	IV	14 (12,7)
Функциональный класс заболевания	I	21 (19,1)
	II	83 (75,4)
	III	6 (5,5)
	IV	-

В исследовании преобладали пациенты с высокой активностью РА – 64 (58,2%), средняя активность определялась у 37 (33,6%) больных, низкая – только у 9 (8,2%) (табл. 2). Ремиссия РА у исследуемых пациентов не зафиксирована.

Клиническая стадия заболевания определялась согласно классификации, предложенной Всероссийским научным обществом ревматологов (ВНОР) 2007г. [17]. По данной классификации выделяют четыре стадии РА: очень ранняя стадия характеризуется длительностью болезни менее 6 месяцев; ранняя стадия – продолжительность заболевания от 6 месяцев до 1 года; развернутая стадия – стаж РА от 1 года до 2 лет; поздняя – характеризуется длительностью болезни более 2 лет, а также наличием выраженной деструкции мелких и крупных суставов (III-IV рентгенологическая стадия), появлением осложнений.

Большую часть исследуемых пациентов составили больные с поздней стадией РА – 60 (54,5%), остальные – с развернутой стадией 50 (45,5%).

Для определения стадии рентгенологических изменений суставов были выполнены стандартные рентгенограммы кистей и стоп. Развернутая характеристика рентгенологической стадии проводилась по стандартизированной оценке, предложенной в 1949 году О. Steinbrocker. При I рентгенологической стадии заболевания выявляют небольшой околоуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, а также незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах. II стадия – характеризуется наличием умеренного (выраженного) околоуставного остеопороза, множественными кистовидными просветлениями костной ткани, сужением суставных щелей, а также появлением единичных эрозий суставных поверхностей (до 4). III рентгенологическая стадия диагностируется при выявлении умеренного (выраженного) околоуставного остеопороза, в сочетании с множественными кистовидными просветлениями костной ткани, наличии сужения суставных щелей, множественных эрозий суставных поверхностей (5 и более), множественных выраженных деформаций костей,

подвывихов и вывихов суставов. Для верификации IV стадии, помимо изменений, описанных для III рентгенологической стадии, необходимо наличие единичных (множественных) костных анкилозов, субхондрального остеосклероза, остеофитов на краях суставных поверхностей.

В нашем исследовании у 48 пациентов (43,7% случаев) была выявлена II рентгенологическая стадия, у 46 (41,8%) - III стадия, у 14 (12,7%) больных определена IV стадия РА, и только у 2 (1,8%) – первая.

Для оценки функционального класса заболевания использовались данные классификации ВНОР (2007г) [17]. По этой классификации I функциональный класс характеризуется полностью сохраненной способностью пациента к самообслуживанию (одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.), непрофессиональной (элементы отдыха, досуга, занятия спортом и др. с учетом половых и возрастных предпочтений) и профессиональной деятельности (работа, учеба, ведение домашнего хозяйства - для домработников). При II функциональном классе самообслуживание и профессиональная деятельность сохранены, однако ограничена непрофессиональная деятельность. III класс определяется сохраненной способностью к самообслуживанию, при наличии ограничений в непрофессиональной и профессиональной деятельности. При IV функциональном классе ограничены все виды деятельности: непрофессиональная, профессиональная, а также самообслуживание.

У 83 пациентов, в 75,4% случаев, выявлен II функциональный класс РА, I и III – был определен у 21 (19,1%) и 6 (5,5%) больных соответственно.

Внесуставные проявления заболевания были зафиксированы у 26 (23,6%) больных. Из них у 17 (15,4%) пациентов обнаружены ревматоидные узелки, у 8 (7,3%) больных верифицирован синдром Шегрена, у 1 (0,9%) - диагностирован кожный васкулит (инфаркты ногтевого ложа).

Из осложнений РА выявлен вторичный амилоидоз почек у 5 (4,5%) пациентов.

2.2. Методы исследования

В настоящее время для диагностики хронического поражения почек используется ряд маркеров, таких как: повышенная альбуминурия или ПУ, стойкое изменение в осадке мочи, изменение электролитного состава крови, изменения почек по данным лучевых методов исследования, патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при прижизненной нефробиопсии, стойкое снижение СКФ [32, 54]. Учитывая это, обследование больных было комплексным, предусматривающим клинические и современные параклинические методы исследования.

Всем больным, а также лицам контрольной группы, проводили общепринятые в ревматологической и нефрологической практике обследования: клинический анализ крови (в том числе с определением СОЭ по методу Вестергрена), клинический анализ мочи, подсчет количества лейкоцитов и эритроцитов в 1 мл мочи по А.З. Нечипоренко, определение суточной экскреции белка с мочой (пирогалловым методом). Также определялись показатели биохимического анализа крови: общий белок крови (г/л) биуретовым методом, альбумин (г/л), холестерин (ммоль/л), мочевая кислота (мкмоль/л). Азотемия определялась по уровню мочевины (ммоль/л) и креатинина (мкмоль/л). Концентрацию электролитов сыворотки крови (калия, кальция и натрия) определяли на полуавтоматическом анализаторе EadyLyte фирмы Medica. Содержание СРБ в сыворотке крови определялось методом латекс агглютинации полуколичественным методом, для чего использовался набор реагентов ООО «Ольвекс Диагностикум» Россия, Санкт-Петербург [13].

У всех пациентов с РА проводилось определение РФ по Waaler Rose. Метод менее чувствительный, но более специфичный при РА. В основе метода лежит реакция пассивной гемагглютинации с сенсibilизированными эритроцитами барана [45]. Результат реакции учитывается по максимальному разведению сыворотки, дающей ясную картину максимальной агглютинации (учитывается диагностический титр 1:32 и выше).

Всем пациентам проводилось определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Информативность прогнозирования поражения почек повышается при сопоставлении клинических симптомов с МАУ [35]. В связи с чем, при отсутствии ПУ в клиническом анализе мочи с целью скрининга МАУ проводился полуколичественный анализ альбумина и креатинина мочи с помощью диагностических полосок МикроальбуФАН. Клиническое значение положительных результатов низкой концентрации альбумина в моче может указывать на риск начального заболевания почек. Тестовые полоски содержат зону для определения альбумина и для повышения точности полученных результатов также зону для определения креатинина в моче. Тест для измерения альбумина в моче основан на принципе изменения цвета кислотно-основного индикатора под влиянием белков. Тест для измерения креатинина основан на реакции креатинина с 3,5-динитробензойной кислотой в щелочной среде.

Интерпретация результатов проводилась исходя из нижеследующего. Альбумин в норме присутствует в моче в концентрации менее, чем 0,02 г/л. На МАУ указывает результат с концентрацией альбумина 0,02 – 0,3 г/л. Креатинин в норме присутствует в моче в концентрации 2,2 – 26,5 ммоль/л. Мы рассчитывали соотношение альбумин/креатинин, если результат составлял 3,4-33,9 мг/ммоль, то это указывало на наличие МАУ, более высокие значения свидетельствовали об альбуминурии (ПУ). Для дальнейшего статистического анализа результатов учитывалось только значение МАУ, а расчет соотношения альбумин/креатинин проводился для подтверждения достоверности полученных данных на предварительном этапе перед заполнением первичной документации.

2.2.1. Исследование функционального состояния почек

Функция почек оценивалась по показателям относительной плотности мочи, СКФ, канальцевой реабсорбции (КР), ФПР уровню мочевины и креатинина крови.

При относительной плотности мочи более 1,018-1,020 при однократном исследовании мочи функциональное состояние почек (концентрационная способность) характеризовали как сохранное.

СКФ (мл/мин) определяли по формуле, предложенной Cockcroft D.W., Gault M.H. в 1976 году [97].

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки крови (ммоль/л)}} \times 1,23 \text{ (для мужчин; 1,05 для женщин)}$$

Значения канальцевой реабсорбции более 98% расценивалось как нормальные.

Определение ФПР осуществлялось при помощи измерения СКФ (по клиренсу эндогенного креатинина) до и через 2 часа после белковой нагрузки мясным белком (из расчета 5 г отварной телятины на 1 кг массы тела) в условиях адекватного водного режима [55]. ФПР рассчитывали по формуле:

$$\text{ФПР} = ((R2 - R1) / R1) \times 100 \%,$$

где R1 – исходная величина СКФ,

R2 – величина СКФ после проведения пробы.

Для оценки макроморфологического состояния почек использовалось УЗИ почек, которое проводилось на аппарате Combison 530, с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Измерялись толщина паренхимы, длина и ширина почек в миллиметрах.

2.2.2. Закрытая нефробиопсия с гистоморфологическим анализом

Из всей выборки 25 пациентов параллельно наблюдались в отделении нефрологии, где им была взята нефробиопсия, результаты которой были деперсонализированы и включены в исследование.

Перед проведением чрескожной диагностической биопсии левой почки по методу R.M. Kark [120] у всех пациентов были исключены противопоказания (наличие единственной функционирующей почки, гипокоагуляция, тромбоцитопения, геморрагический синдром, правожелудочковая недостаточность, тромбоз почечных вен, аневризма почечной артерии, поликистоз почек, гидронефроз и пионефроз, непереносимость новокаина) и получено письменное согласие. Нефробиопсия выполнялась в асептических условиях под местной инфильтрационной анестезией раствором (0,5%) новокаина. Использовалась полуавтоматическая игла типа Tru-cut фирмы «Baxter» 14 са TW x 4,5 (11,4 см). По окончании процедуры накладывалась асептическая повязка, больной на носилках доставлялся в палату, в течение двух часов лежал на пузыре со льдом и в течение суток находился на строгом постельном режиме. В день процедуры назначался дицинон 12,5% раствора по 2 мл 2 раза в день внутримышечно. Проводилась 5-дневная антибактериальная терапия (обычно ампициллин по 0,5 г 4 раза в день внутримышечно), при необходимости назначались анальгетики и спазмолитики. На следующий день после нефробиопсии осуществлялся ультразвуковой контроль за состоянием левой почки и лабораторный контроль крови и мочи.

Исследование материала нефробиопсии проводилось на базе патологоанатомического отделения Областной клинической больницы.

Полученный при биопсии почки материал фиксировался в буферном растворе формалина, проводился через спирты и заливался в парафин. Срезы толщиной 6 мкм, выполненные на санном микротоме, окрашивались (гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, по Вейгеру, серебрение по Джонсу-Моури, ШИК-реакция, трихромокраска), с тем, чтобы обеспечить

избирательное окрашивание тканей почек (базальных мембран клубочков, мезангиального матрикса, базальных мембран канальцев, интерстиция и сосудов), а также обнаружить гранулярные отложения. Проводилась окраска Конго красным с дальнейшим изучением в поляризационном свете.

Морфологический вариант нефрита определялся по международной классификации болезней десятого пересмотра Всемирной организации здравоохранения. В препаратах анализировали выраженность изменений в клубочках (очаговые изменения – когда изменено менее 50% от общего количества клубочков, диффузные изменения – когда изменены все или почти все клубочки; и изменения в одном клубочке: сегментарные – изменена часть клубочка и глобальные – изменен весь клубочек), наличие гиперклеточности, увеличение экстрацеллюлярного матрикса, интерпозицию и склероз мезангия, наличие полулуний (скопление клеток и экстрацеллюлярного материала в мочевом пространстве), накопление лейкоцитов в просветах клубочковых капилляров, под эндотелиальными клетками или в мезангии. В канальцах оценивались наличие и степень атрофии. Обращали внимание на признаки склеротического процесса в интерстиции, оценивали состояние сосудов почек. Для оценки морфологической активности и хронизации (склероза) использован полуколичественный метод [11] с подсчетом индекса активности (ИА) и индекса склероза (ИС).

ИА определялся как сумма признаков активности по следующим критериям: интракапиллярная инфильтрация, наличие полулуний, мезангиальная пролиферция, пролиферация эндотелия, нейтрофильная инфильтрация, наличие депозитов, кариорексис, наличие тромбоцитов в клубочках.

ИС включал интегральную оценку по следующим критериям: сморщенные клубочки, степень склероза и гиалиноза клубочков, наличие синехий, перигломерулярный склероз, перигломерулярный гиалиноз, очаговый

или диффузный склероз стромы, атрофия канальцев, склероз мезангиального матрикса.

Выраженность признаков активности и склероза оценивалась в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 балл – минимальные изменения, 2 балла – умеренные, 3 балла – максимальные изменения. Итоговое значение ИА и ИС находилось в диапазоне от 0 (отсутствие признака) до 24 (8 признаков по 3 балла) баллов.

Морфологическая активность нефрита до 5 баллов по ИА оценивалась как минимальная, от 5 до 10 баллов – умеренная, более 10 баллов – высокая.

2.3. Оценка результатов исследования

Обработка данных проведена в пакете прикладных программ «Statistica 8.0» (StataSoft Ltd.). Статистический анализ результатов работы предварялся проверкой непрерывных переменных на нормальность распределения с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса, а также критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilks) (первое условие применимости параметрических методов статистики). Большинство показателей имели тип распределения отличный от нормального. Это согласуется с мнением О.Ю. Ребровой, указывавшей, что только 20% биомедицинских данных в действительности имеют нормальное распределение [41].

Форма связи между изучаемыми признаками была неизвестна, поэтому корреляционный анализ предварялся проверкой гипотезы о нелинейном виде возможных зависимостей между характеристиками исследуемых систем с применением критерия нелинейности (ξ).

Количественные данные при распределении признака близком к нормальному представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение), при ассиметричном распределении - в виде медианы и процентилей Me (25-го и 75-го), качественные признаки – в виде n (%) - число больных с данным признаком (процент от их количества в группе).

С помощью теста Левена (Levene) осуществлялась проверка гипотезы о равенстве дисперсий (второе условия применимости параметрических методов статистики).

Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными переменными при нормально распределенной совокупности оценивали, используя двусторонний вариант критерия Стьюдента (Student). Аналогичную задачу при распределении признака, отличающегося от нормального, решали, используя U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Анализ повторных измерений (сравнение двух значений признака, установленных до и после лечения) проводили (в зависимости от вида распределения) вычислением либо парного критерия Стьюдента, либо критерия Вилкоксона (Wilcoxon).

Множественные сравнения при нормальном распределении признаков и равенстве дисперсий проводились с применением однофакторного дисперсионного анализа (для независимых переменных), а также дисперсионного анализа повторных измерений (для зависимых переменных). Аналогичную задачу при распределении признака, отличающегося от нормального, решали, используя Краскел-Уоллис (Kruskal-Wallis) и Фридман (Friedman) ANOVA статистику. При так называемом Post-hoc анализе применяли непараметрический тест Манна-Уитни, применяя поправку Бонферрони при оценке значения p (вероятность справедливости нулевой гипотезы).

Для выявления различий между группами по выделенным качественным градациям какого либо признака использовались точный критерий Фишера, критерий χ^2 (с поправкой Йетса на непрерывность) и критерий Z.

Силу связи между изучаемыми количественными нормально распределенными показателями и ее направленность выражали через коэффициент корреляции Пирсона (r). Коэффициент ранговой корреляции

Спирмена (Spearman) вычисляли при анализе порядковых признаков и переменных с ненормальным распределением (r_s).

Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3 ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

3.1. Состояние почек при ревматоидном артрите

По данным разных авторов [39, 56, 63, 150], поражение почек при РА встречается с высокой частотой (от 36 до 73%) и имеет большое клиническое значение. Нефропатия, являясь наиболее тяжелым висцеральным проявлением РА, занимает особое место, поскольку остается одним из главных факторов, определяющих тяжесть течения и прогноз заболевания, а также его исход. Среди причин смерти больных РА важное место занимают хроническая почечная недостаточность и осложнения АГ, в возникновении и прогрессировании которой при РА, по мнению некоторых авторов, значительную роль также играет патология почек [43].

Причины возникновения нефропатии при РА разнообразны. Поражение почек может быть одним из экстраартикулярных проявлений РА или его осложнением (вторичный амилоидоз), а также являться осложнением медикаментозной терапии [60, 74]. Наиболее часто поражение почек при РА представлено гломерулонефритом, вторичным амилоидозом, возможно также развитие острого или хронического интерстициального нефрита, папиллярного некроза, пиелонефрита и васкулита с поражением почек [16].

Для нефропатии при РА не свойственна яркая симптоматика, например макрогематурия, острая анурия, выраженные отеки. Более характерным является латентное течение, без выраженных клинических признаков поражения почек, с небольшими изменениями в анализах мочи (микрогематурия, изолированная или с небольшой ПУ), как правило, без АГ, что затрудняет раннюю диагностику заболевания почек, позволяющую своевременно начать специфическую терапию и замедлить прогрессирование болезни.

Интерпретация мочевого синдрома, данных анамнеза и клинических симптомов позволяет лишь с небольшой долей вероятности предположить тот

или иной вариант поражения почек. Уточнить диагноз может помочь биопсия почки, которая, ввиду возможности тяжелых осложнений, имеет строгие показания: в основном это наличие нефротического синдрома, острое нарушение функции почек неясной этиологии, выраженный мочевого синдром [23]. Однако латентное течение нефропатии у большинства больных РА (выраженная ПУ с формированием нефротического синдрома характерна в основном для амилоидоза почек) предопределяет проведения этой диагностической манипуляции в редких случаях. Между тем, даже минимальные изменения в моче иногда соответствуют серьезным структурным и функциональным нарушениям в почках [150], впервые привлекая внимание врача уже на этапе формирования почечной недостаточности, что диктует необходимость поиска доступных маркеров для ранней диагностики нефропатии при РА.

Ранним признаком поражения почек является МАУ, хорошо изученная при диагностике начальной диабетической нефропатии [82, 91] а также при сердечно-сосудистой [1, 50]. Исследования уровня альбумина в моче при РА и развивающемся амилоидозе единичны, их результаты противоречивы, что определяет актуальность проблемы изучения поражения почек при этой патологии.

С целью выявления наличия признаков нефропатии при РА было проведено комплексное обследование 110 больных РА, включающее клинико-лабораторные тесты и исследование функционального состояния почек, результаты которого сравнили с показателями здоровых лиц (группа контроля 30 человек). Как известно, функциональное состояние почек отражает тяжесть нефропатии и позволяет судить о сохранности массы функционирующих (действующих) нефронов. Оценка суммарной функции почек проводилась по уровню показателей осмотического концентрирования (относительная плотность мочи в утренней порции), азотемии (креатинин, мочевины), а также по уровню КР и СКФ (по формуле Cockcroft-Gault).

Согласно данным, представленным в таблице 3, у больных РА установлены признаки поражения почек. Различия с контрольной группой регистрировались по показателям СКФ, значения которых при РА оставались в пределах нормальных, но были статистически значимо меньше. При этом нарушения концентрационной функции почек отмечено не было. Также было выявлено более высокое значение креатинина, по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,01$).

Показатели ФПР у пациентов с РА оказались статистически значимо ниже, чем в группе контроля, где адекватный прирост СКФ наблюдался во всех случаях ($p < 0,001$). ФПР при РА был достаточным лишь в 37,3% случаев, сниженным – в 41,8%, отсутствовал – в 20,9%. Уменьшение ФПР в доазотемической стадии нефропатии рассматривается в качестве информативного предиктора прогрессирующей депрессии функциональной активности почек в течение ближайших лет [15].

На патологию почек при РА указывало также выявление у пациентов ПУ и МАУ (табл. 3), значения которых статистически значимо превосходили аналогичные параметры в группе здоровых лиц ($p < 0,001$). В настоящее время тест на МАУ является обязательным этапом скринингового обследования, направленного на выявление ранних признаков нефропатии при различных заболеваниях [22, 48]. Основными механизмами появления МАУ считается клубочковая гиперфилтрация (определяемая по величине ФПР) и повреждение эндотелия сосудов (эндотелиальная дисфункция). Однако дифференцировать значимость вклада каждой из составляющих достаточно трудно, генез МАУ часто становится смешанным [22].

Изучение МАУ при РА определяется необходимостью раннего выявления поражения почек для предупреждения обострения РА путем контроля иммунологической активности почечного процесса, позволяющего остановить развитие повреждения и восстановить функцию почек.

Таблица 3

Значения лабораторных показателей, позволяющих оценить состояние почек у пациентов с ревматоидным артритом (Ме (LQ; UQ))

Показатель	Контроль (n=30)	Пациенты с РА (n=110)
Мочевина (ммоль/л)	4,7 (4,2; 5,2)	4,6 (4,3; 5,0)
Креатинин (мкмоль/л)	62 (60; 67)	67 (61; 77)**
СКФ (мл/мин)	107 (97; 117)	97 (89; 107)**
ФПР (%)	18 (15; 24)	13 (8; 17)***
КР (%)	99,34 (98,53; 99,70)	98,94 (98,43; 99,46)
Относительная плотность мочи	1,023 (1,021; 1,026)	1,022 (1,020; 1,025)
Суточная ПУ (г/л в сутки)	0,04 (0,02; 0,06)	0,10 (0,05; 0,30)***
Количество больных с ПУ (абсолютное число (%))	-	37 (33,6%)
МАУ (г/л)	0,01 (0,01; 0,01)	0,08 (0,01; 0,08)***
Количество больных с МАУ (абсолютное число (%))	-	38 (34,5%)

Примечание. * - различия со здоровыми статистически значимы (** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$)

Таким образом, анализ лабораторных показателей, характеризующих состояние почек, позволил установить признаки вовлечения их в патологический процесс при РА, причем развитие нефропатии по показателям МАУ и ПУ выявлено в 68,1% случаев.

3.2. Лабораторные, инструментальные и функциональные параметры состояния почек у больных ревматоидным артритом

Учитывая данные исследования, для более детального анализа все

больные РА в зависимости от наличия либо отсутствия клинических признаков поражения почек были разделены на две группы. В одну группу вошли 35 (31,8%) пациентов, у которых признаки нефропатии отсутствовали (МАУ менее 0,02 г/л), другую составили 75 (68,2%) больных с наличием маркеров поражения почек. Последние, в свою очередь, в зависимости от выраженности вовлечения почек в патологический процесс были разделены на две подгруппы: с МАУ и с ПУ (38 (34,5%) и 37 (33,6%) пациентов соответственно). При анализе межгрупповых различий статистически значимых различий по полу, возрасту и стажу заболевания не выявлено.

При дифференцированном анализе по группам установлено, что больные с ПУ имели большую выраженность мочевого синдрома (не только ПУ, но также гематурии, лейкоцитурии), чем пациенты с нефропатией уровня МАУ (табл. 4), в то время как у больных, вошедших в группу без нефропатии и здоровых лиц патологических изменений в мочевом осадке не выявлено (в соответствии с условиями отбора). Так уровень лейкоцитов и эритроцитов в анализе мочи по Нечипоренко у больных РА в подгруппе ПУ составил 1000 (500; 1750) и 1000 (500; 2000) в 1 мл мочи соответственно, что статистически значимо превышало аналогичные показатели во всех других исследуемых группах. Значения МАУ и ПУ составили 0,08 (0,08; 0,15) г/л и 0,49 (0,30; 1,14) г/сутки в соответствующих подгруппах больных РА.

Статистически значимое снижение СКФ (91 (76; 102) мл/мин) также зарегистрировано в группе пациентов с ПУ, в сравнении не только со здоровыми лицами ($p < 0,001$), но также больными РА с МАУ и без нефропатии ($p < 0,01$). Статистически значимых изменений показателей КР у больных РА не установлено.

ФПР составил 4 (4; 11)% в группе пациентов с ПУ, что статистически значимо меньше, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,001$), у пациентов без явлений нефропатии ($p < 0,001$) и с МАУ ($p < 0,01$).

Лабораторные, инструментальные и функциональные параметры состояния
почек у больных РА (Me (LQ; UQ))

Показатель		Контроль (n=30)	Пациенты без нефропатии (n=35)	Пациенты с нефропатией (n=75)	
				МАУ (n=38)	ПУ (n=37)
Общий анализ мочи	Относительная плотность мочи	1,023 (1,021; 1,026)	1,022 (1,020; 1,025)	1,023 (1,021; 1,025)	1,021 (1,019; 1,024)
	Белок (г/л)	-	-	-	0,30 (0,24; 0,44)
Анализ мочи по Нечипо-ренко	Лейкоциты (в 1 мл мочи)	500 (250; 750)	500 (250; 875)	500 (500; 687)	1000 (500; 1750)**#
	Эритроциты (в 1 мл мочи)	250 (250; 750)	250 (0; 500)	250 (0; 500)	1000 (500; 2000) ***^^^###
Мочевина (ммоль/л)		4,7 (4,2; 5,2)	4,5 (3,8; 5,3)	5,2 (4,2; 5,5)	4,6 (3,8; 5,4)
Креатинин (мкмоль/л)		62 (60; 67)	63 (60; 70)	65 (61; 70)*	74 (66; 83) ***^^^##
МАУ (г/л)		0,01 (0,01; 0,01)	0,01 (0,01; 0,01)	0,08 (0,08; 0,15) ***^^^	ПУ
Суточная ПУ (г/сутки)		0,04 (0,02; 0,06)	0,03 (0,01; 0,05)	0,10 (0,08; 0,11)**^^	0,49 (0,30; 1,14) ***^^^###
СКФ (мл/мин)		107 (97; 117)	102 (94; 110)	100 (94; 106)	91 (76; 102) ***^^^##
КР (%)		99,34 (98,53; 99,70)	98,95 (98,39; 99,65)	99,10 (98,63; 99,03)	99,05 (98,25; 99,24)
ФПР (%)		18 (15; 24)	18 (16; 21)	13 (10; 15) ***^^^	4 (4; 11) ***^^^###
Размеры правой почки	Толщина паренхимы (мм)	16 (15; 17)	15 (14; 16)	15 (15; 16)	15 (14; 16)
	Длина (мм)	102 (101; 104)	103 (100; 104)	102 (100; 104)	102 (101; 104)
	Ширина (мм)	47 (46; 49)	48 (45; 49)	48 (46; 50)	49 (46; 50)
Размеры левой почки	Толщина паренхимы (мм)	16 (15; 17)	15 (14; 16)	15 (14; 16)	15 (14; 16)
	Длина (мм)	102 (101; 104)	103 (100; 105)	102 (100; 105)	102 (100; 104)
	Ширина (мм)	47 (46; 49)	48 (46; 50)	48 (46; 49)	48 (46; 49)

Примечание. * - различия со здоровыми статистически значимы (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001); ^ - различия с пациентами без нефропатии статистически значимы (^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001); # - различия с группой МАУ статистически значимы (# - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001)

Значения оценки суммарной азотовыделительной функции почек также статистически значимо отклонялись от нормального уровня у пациентов с ревматоидной нефропатией (табл. 4). В группе с ПУ отмечено более высокое значение креатинина -74 (66; 83) мкмоль/л относительно остальных групп пациентов и контроля, в то время как у больных с МАУ статистически значимой разницы по этому параметру с пациентами без нефропатии установлено не было ($p>0,05$). Таким образом, нефропатия уровня ПУ при РА была ассоциирована с большей депрессией парциальных функций почек.

Морфометрические показатели, полученные при УЗИ почек, межгрупповой статистической разницы не имели (табл. 4).

3.3. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений ревматоидного артрита у пациентов с нефропатией и без признаков поражения почек

В настоящее время РА рассматривается как заболевание, в основе которого лежат многообразные дефекты иммунной системы на клеточном и молекулярном уровнях [26]. Формирование ревматоидной нефропатии также носит многофакторный характер, что представлено разнообразием клинических и морфологических вариантов поражения почек [150]. Несмотря на данные исследований, посвященных проблеме поражения почек при РА [50, 55, 150], остаются не до конца изученными вопросы их патогенеза, своевременной диагностики и эффективности лечения. Кроме того, большой интерес представляет определение факторов риска развития и прогрессирования ревматоидной нефропатии, модификация которых позволила бы снизить темпы прогрессирования почечной патологии. В связи с вышеизложенным, была предпринята попытка проанализировать особенности течения РА при развитии данного осложнения.

Клинико-лабораторное исследование 110 больных РА позволило диагностировать нефропатию у 75 пациентов, у 35 больных признаки поражения почек отсутствовали. Несмотря на то, что по большинству

клинических параметров, характеризующих РА (функциональный класс заболевания, положительное значение РФ, стадия заболевания, рентгенологическая стадия (O. Steinbrocker), длительность РА, внесуставные проявления) сравниваемые группы не различались (табл. 5), можно отметить большую активность РА в группе пациентов с нефропатией.

Таблица 5

Клинико-лабораторная характеристика больных ревматоидным артритом
(n (%))

Показатель		Пациенты без нефропатии (n=35)	Пациенты с МАУ (n=38)	Пациенты с ПУ (n=37)
РФ	Положительный	27 (77,1)	31 (81,6)	31 (83,8)
	Отрицательный	8 (22,9)	7 (18,4)	6 (16,2)
АЦЦП	Положительный	18 (51,4)	29 (76,3)*	31 (83,8)*
	Отрицательный	17 (48,6)	9 (23,7)	6 (16,2)
Активность заболевания (DAS28)	Высокая	6 (17,2)	25(65,8)**	33(89,2)**
	Средняя	20 (57,1)	13(34,2)	4 (10,8)
	Низкая	9 (25,7)	-	-
Стадия заболевания	Развернутая	14 (40)	19 (50)	17 (45,9)
	Поздняя	21 (60)	19 (50)	20 (54,1)
Внесуставные проявления РА		7 (20)	9 (23,7)	10 (27)
Рентгенологическая стадия (O. Steinbrocker)	I	-	1 (2,6)	1 (2,7)
	II	14 (40)	18 (47,4)	16 (43,2)
	III	17 (48,6)	16 (42,1)	13 (35,1)
	IV	4 (11,4)	3 (7,9)	7 (18,9)
Функциональный класс заболевания	I	10 (28,6)	8 (21,1)	3 (8,1)
	II	24 (68,6)	27 (71)	32 (86,5)
	III	1 (2,8)	3 (7,9)	2 (5,4)
	IV	-	-	-

Примечание. * - различия с пациентами без нефропатии статистически значимы (* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$).

Так положительное значение АЦЦП – биомаркера, наличие которого ассоциируется с более тяжелым, прогрессирующим течением РА [3], статистически значимо чаще определялось у пациентов с явлениями нефропатии ($p < 0,01$), как и высокая активность основного заболевания, оцениваемая по индексу DAS28 ($p < 0,001$).

Все больные РА имели более высокие значения СОЭ и СРБ (табл. 6) в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Кроме того, при оценке лабораторных показателей установлено, что признаки гуморальной активности (в частности СОЭ) статистически значимо преобладали у больных РА с поражением почек: в подгруппе с ПУ значение этого параметра составило 50 (39; 64) мм/час, с МАУ – 44 (36; 50) мм/час ($p < 0,01$, по сравнению с пациентами без нефропатии. Уровень тромбоцитов также был статистически значимо выше в группах с ПУ ($345,0 (256,5; 418,0) \times 10^9/\text{л}$) и МАУ ($315 (251; 397) \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). По уровню микроэлементов, показателям липидного обмена, а также уровню белка и альбумина крови статистически значимой разницы не выявлено.

В ходе корреляционного анализа были выявлены положительные взаимосвязи индекса DAS28 с показателями, характеризующими состояние почек, а именно с креатинином крови ($r = 0,33; p < 0,05$), суточной протеинурией ($r = 0,61; p = 0,05$) и МАУ ($r = 0,47; p < 0,05$). Наряду с этим, были прослежены отрицательные взаимосвязи индекса активности РА (DAS28) со СКФ ($r = -0,28; p < 0,05$), ФПР ($r = -0,24; p < 0,05$), а также КР ($r = -0,19; p < 0,005$).

Проведение сопоставлений между суточной потерей белка с мочой и следующими показателями: стажем заболевания ($r = 0,32; p < 0,05$), значением СОЭ ($r = 0,40; p < 0,05$), СРБ ($r = 0,23; p < 0,05$), уровнем креатинина крови ($r = 0,31; p < 0,05$) выявили прямую корреляционную связь. Аналогичная связь прослежена между МАУ и стажем заболевания ($r = 0,31; p < 0,05$), а также СОЭ ($r = 0,33; p < 0,05$).

Таблица 6

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов с РА и поражением почек, без поражения почек и здоровых лиц (Me (LQ; UQ))

Показатель	Контроль (n =30)	Пациенты без нефропатии (n=35)	Пациенты с нефропатией (n=75)	
			МАУ (n=38)	ПУ (n=37)
Гемоглобин (г/л)	132(126; 139)	129(123; 137)	131 (125; 141)	129(122; 137)
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,22 (3,92; 4,41)	4,13 (3,97; 4,50)	4,19(4,00; 4,38)	4,14(3,88; 4,45)
СОЭ (мм/час)	11 (6; 13)	32(21; 43)***	44(36; 50)***^	50(39; 64) ***^^
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	6,74(5,88; 7,95)	7,60(6,36; 8,35)	7,70(6,60; 9,25)*	7,10(6,45; 8,25)
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	262 (232; 307)	287 (239; 348)	345 (256; 418) **	315 (251; 397) **
СРБ, мг/л	3 (1; 5)	50(16; 96)***	48(24; 142)***	97(25; 183)***
Общий белок (г/л)	73 (70; 78)	72 (69; 76)	73 (69; 76)	72,0(67,5; 74,0)
Альбумины (г/л)	38 (37; 40)	39,0(36,5; 40,0)	40(38; 42)	38(35; 40)
Общий билирубин (мкмоль/л)	7,4(5,6; 10,1)	8,5(5,0; 10,7)	8,0(4,5; 10,1)	7,8(6,3; 9,0)
Аспартатаминотрансфераза (Ед/л)	22 (20; 26)	21 (15; 28)	23 (17; 28)	25 (18; 28)
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	19(18; 24)	21 (16; 27)	21,5(16; 27)	21 (16; 27)
Мочевая кислота (мкмоль/л)	262 (220; 307)	274(225; 314)	281,5(244; 321)	284(240; 316)
Ca ⁺⁺ (ммоль/л)	2,31 (2,29; 2,31)	2,29(2,19; 2,34)	2,32(2,24; 2,38)	2,30(2,20; 2,32)
Na ⁺ (ммоль/л)	141 (140; 142)	141 (140; 142)	141,0(139,5; 142,0)	141 (140; 142)
K ⁺ (ммоль/л)	4,1 (4,0; 4,3)	4,20(4,05; 4,30)	4,20(4,00; 4,35)	4,1 (4,0; 4,2)
Cl ⁻ (ммоль/л)	102(101; 104)	102(101; 103)	102(101; 104)	103(101; 104)
КФК (Ед/л)	35,5 (26,0; 47,0)	28 (22; 51)	38,0(23,5; 64,0)	47,0(29,5; 55,0)
Холестерин (ммоль/л)	5,00(4,33; 5,40)	5,10(4,20; 5,65)	5,10(4,74; 5,59)	5,10(4,55; 5,95)
Триглицериды (ммоль/л)	1,00 (0,89; 1,11)	1,10(0,92; 1,37)	1,10(0,92; 1,25)	1,10(0,92; 1,24)

Примечание. * - различия со здоровыми статистически значимы (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); ^ - различия с пациентами без нефропатии статистически значимы (^ - $p < 0,01$; ^^ - $p < 0,001$)

С помощью коэффициента Спирмена оценивалось влияние ревматоидного процесса на почки. Для этого, выраженность нефропатии, определяемая мочевым синдромом и снижением СКФ, была представлена в порядковом обозначении, оцениваясь суммой баллов (МАУ имела 1 балл, ПУ – 2 балла, снижение СКФ менее 90 мл/мин – 1 балл), а отсутствие нарушений приравнивалось к нулю. Например, больной без нефропатии имел ноль баллов, а с МАУ и СКФ менее 90 мл/мин – 2 балла. В ходе корреляционного анализа, с использованием ранговой корреляции, была обнаружена взаимосвязь выраженности нефропатии с активностью (DAS28) и длительностью РА ($r_s=0,32$ и $r_s=0,33$; $p<0,05$ соответственно).

Таким образом, обнаружена взаимосвязь состояния почек с активностью РА и стажем заболевания. По-видимому, длительно протекающий высокоактивный РА является важным фактором, детерминирующим развитие нефропатии.

3.4. Морфологическая характеристика поражения почек у больных ревматоидным артритом

Известно, что единственным методом, позволяющим дифференцировать патологические изменения в почках, является нефробиопсия. Считается, что морфологическая картина на 3-5 лет опережает клиническую картину и часто именно морфологическая активность и/или выраженность склеротических и других изменений определяет тактику ведения больного [50]. 25 больным РА с наличием мочевого синдрома была проведена чрескожная пункционная биопсия почек.

При анализе состояния почек у этих пациентов получено статистически значимое отклонение практически по всем параметрам (исключая размеры почек), представленным в таблице 7, в сравнении со здоровыми лицами. Так, суточная ПУ у данной группы больных составила 0,52 (0,42; 1,16) г/сутки, СКФ - 81 (75; 103) мл/мин, ФПР - 4 (3; 4)% , КР - 98,48 (98,21; 98,95)% ($p<0,01$).

Таблица 7

Лабораторные, инструментальные и функциональные параметры состояния почек у больных ревматоидным артритом, которым выполнена нефробиопсия (Me (LQ; UQ))

Показатель		Контрольная группа (n=30)	Пациенты с нефробиопсией (n=25)
ОАМ	Относительная плотность мочи	1,023 (1,021; 1,026)	1,020 (1,019; 1,021)**
	Белок (г/л)	-	0,34 (0,25; 0,54)***
	Эритроциты (ед. в поле зрения)	-	2 (1; 4)***
	Лейкоциты (ед. в поле зрения)	0 (0; 1)	1 (0; 3)***
	Цилиндры (ед. в поле зрения)	-	4 (2; 7)***
Анализ мочи по Нечипоренко	Лейкоциты (в 1мл мочи)	500 (250; 750)	750 (250; 1750)*
	Эритроциты (в 1мл мочи)	250 (250; 750)	1500 (500; 3000)***
Суточная ПУ (г/сутки)		0,04 (0,02; 0,06)	0,52 (0,42; 1,16)***
СКФ (мл/мин)		107 (97; 117)	81 (75; 103)***
КР (%)		99,34 (98,53; 99,70)	98,48(98,21; 98,95)**
ФПР (%)		18 (15; 24)	4 (3; 4)***
Размеры правой почки	Толщина	16 (15; 17)	16 (14; 16)
	Длина (мм)	102 (101; 104)	102 (100; 104)
	Ширина (мм)	47 (46; 49)	49 (46; 50)
Размеры левой почки	Толщина паренхимы (мм)	16 (15; 17)	16 (14; 17)
	Длина (мм)	102 (101; 104)	102 (100; 103)
	Ширина (мм)	47 (46; 49)	48 (46; 50)

Примечание. * - различия со здоровыми статистически значимы (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

У всех пациентов, которым была проведена нефробиопсия, зафиксирована высокая активность РА (DAS28 - $6,31 \pm 0,31$). Только у 2 больных (8% случаев) из этой группы РФ не был выявлен, остальные 92% имели высокое значение этого параметра. У 84% пациентов с проведенной нефробиопсией определялось положительное значение АЦЦП.

При изучении характера морфологических изменений в почках было установлено, что у 14 больных (56,0% случаев) имел место мезангиопролиферативный вариант ХГН. При анализе морфологической картины нефробиоптатов оценивались размеры клубочков, характер их поражения: диффузный или очаговый, сегментарный или глобальный, а также степень гиперцеллюлярности. Микроскопически было выявлено, что расширение мезангиального матрикса чаще (64,3%) носило очаговый (в патологический процесс вовлекалось менее половины клубочков) и сегментарный (57,1%) характер, когда поражается только часть сосудистых петель. В 7 нефробиоптатах регистрировалась мезангиальная пролиферация с образованием спаек между отдельными петлями, что приводило к некоторому сужению просвета капилляров, а у 6 больных выявлены спайки между петлями капилляров и капсулой. Очаговый склероз мезангиального матрикса отмечался у 5 (35,7%) больных, лейкоцитарная инфильтрация клубочков определена в 2 (14,2%) нефробиоптатах пациентов. В корковом и мозговом слое паренхимы 8 нефробиоптатов наблюдался слабо выраженный перигломерулярный и периваскулярный очаговый склероз. Диффузно-очаговые инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток и единичных полиморфно-ядерных лейкоцитов имели место в 25% случаев больных с установленным мезангиопролиферативным вариантом ХГН при РА.

Наряду с клубочковыми регистрировались тубулоинтерстициальные поражения, проявляющиеся дистрофическими и атрофическими изменениями эпителия проксимальных и дистальных канальцев. Чаще они носили очаговый характер – в 6 (42,8%) нефробиоптатах, диффузный установлен у 2 (14,3%)

больных.

Изменения сосудов – очаговый периваскулярный склероз и гиалиноз были выявлены у 5 (35,7%) больных, а продуктивный васкулит от слабой до умеренной степени выраженности был диагностирован у 2 (14,3%) пациентов.

Амилоидоз по результатам нефробиопсии (окраска конго-красным) был верифицирован у 5 пациентов (женщины, от 49 до 55 лет). У большинства из них имел место длительный стаж основного заболевания (от 12 до 30 лет), и лишь в одном случае продолжительность РА составляла 5 лет от начала появления первых симптомов. Следует отметить, что у всех пациенток выявлена высокая активность процесса по результатам оценки индекса DAS28, в том числе и в течение последних трех лет (по результатам анамнеза и амбулаторных карт). У больных верифицирована III-IV рентгенологическая стадия, что свидетельствует о выраженных функциональных нарушениях со стороны суставов. При оценке уровня РФ в крови пациенток только в одном случае выявлено его отрицательное значение, в остальных - пациентки были серопозитивными, при этом значение РФ составляло не менее трех верхних границ нормы. Во всех пяти случаях определялись положительные АЦЦП. В четырех случаях имело место позднее назначение метотрексата (предшествовала терапия хлорохином, сульфасалазином, лефлуномидом) и только в течение последних двух лет пациентки получали его в адекватной дозировке регулярно. В одном случае (пациентка со стажем РА пять лет) - назначение метотрексата было своевременным, но на протяжении всего лечения сохранялась выраженная клинико-гуморальная активность основного заболевания, требующая постоянного приема высоких доз анальгетиков.

Помимо активного суставного синдрома на момент госпитализации у трех пациенток из пяти имели место жалобы на слабость, снижение аппетита, периодически возникающие боли в поясничном отделе позвоночника, нарастающие отеки нижних конечностей. При этом лабораторно выявлена потеря белка с мочой от 4,1 до 8 г/сутки, а также снижение СКФ (от 64 до 75

мл/мин) и истощение ФПР (3 – 4%), КР при этом составляла (98,81 - 99,74 %). Также в биохимическом анализе крови у этих больных определялась гиперлипидемия (холестерин от 6,5 до 7,7 ммоль/л), гипоальбуминемия зафиксирована у 2-х пациентов (21 и 28 г/л).

У одной пациентки, предъявляющей жалобы только на пастозность голеней и легкую слабость, уровень суточной ПУ составлял 2,81 г/сутки, при СКФ - 99 мл/мин и ФПР - 3%, КР - 98,45%. Биохимические показатели крови имели нормальные значения.

Только в одном случае вторичного амилоидоза, при отсутствии клинических данных, а также нормальных биохимических показателей крови, значении СКФ - 103 мл/ мин и КР - 99,18%, выявлена суточная ПУ – 0,41 г/сутки, наряду с отсутствием ФПР – 4%.

Микроскопическая картина у 5 больных с амилоидозом определялась расширением мезангия из-за отложений гиалиноподобного вещества, с образованием крупных эозинофильных узлов. Отложения амилоида выявлялись в пирамидах, а также в клубочках в виде небольших отложений в мезангиуме и отдельных капиллярных петлях. Склероз и амилоидоз пирамид и пограничного слоя были резко выражены. Также отмечалась атрофия большого числа глубоко расположенных нефронов, редукция путей юкстамедуллярного кровотока и лимфотока в мозговом веществе почек. Эпителий канальцев главных отделов был в состоянии гиалиново-капельной или гидропической дистрофии, с расширением просвета канальцев, в которых обнаруживались белковые цилиндры. В стенках отдельных приносящих и стромальных артерий видны очаговые и концентрические отложения гомогенных масс амилоида.

У 3 больных РА были выявлены изменения, соответствующие тубулоинтерстициальному нефриту. В этих случаях имели место дистрофия и субатрофия эпителия извитых канальцев, а в интерстиции обнаружены участки склероза с умеренной лимфоидной инфильтрацией. Светооптических данных за ГН не выявлено: клубочки обычного размера, не изменены.

В морфологической картине нефробиоптатов у 2-х пациентов превалировали сосудистые изменения, слабые и умеренные явления продуктивного васкулита артериол, капилляров, сопровождающиеся очаговым периваскулярным склерозом. Клубочки при этом были нормальных размеров. В строме определялся слабый очаговый склероз.

Лишь у одного больного РА при световой микроскопии нефробиоптата патология не выявлена, хотя поводом для проведения нефробиопсии был изолированный мочевого синдром.

Для оценки выраженности воспалительного процесса в почках использовался подсчет ИА, вычисляемый как сумма морфологических признаков активности в нефробиоптате [34]. К морфологическим признакам активности относили: пролиферацию мезангиальных клеток, интракапиллярную инфильтрацию, пролиферацию подоцитов, наличие полулуний, нейтрофильную инфильтрацию, кариорексис, наличие депозитов, воспаление интерстиция, васкулит, наличие тромбоцитов в клубочках. Как правило, морфологические признаки активности, коррелируют с клинико-лабораторными проявлениями активности нефрита [25].

Интегральная оценка выраженности склероза включала расчет ИС по следующим критериям: сморщенные клубочки, степень склероза и гиалиноза клубочков, наличие синехий, перигломерулярный склероз, перигломерулярный гиалиноз, очаговый или диффузный склероз стромы, атрофия канальцев, склероз мезангиального матрикса [34].

Выраженность признаков активности и склероза оценивалась в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 балл – минимальные изменения, 2 балла – умеренные, 3 балла – максимальные изменения. Итоговое значение ИА и ИС находилось в диапазоне от 0 (отсутствие признака) до 24 (8 признаков по 3 балла) баллов.

Значение индекса морфологической активности у больных РА составило 4 (3; 5) балла, а ИС - 5 (4; 6) баллов. В ходе проведенного исследования были установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи

морфологических индексов (ИС и ИА) с активностью РА (значение индекса DAS28) ($r_s=0,32$ и $r_s=0,52$ соответственно, $p<0,01$), а ИС также с длительностью РА ($r_s=0,48$, $p<0,01$).

Таким образом, характер морфологической картины нефробиоптатов больных РА при наличии мочевого синдрома соответствовал мезангиопролиферативному варианту ХГН в 56% случаев, амилоидоз выявлен в 20%, изменения, соответствующие тубулоинтерстициальному нефриту имели место в 12%, признаки изолированного васкулита установлены в 8%, а отсутствие патологии на светооптическом уровне при проведении исследования обнаружено в 4% случаев. По-видимому активность РА вносит вклад в формирование ревматоидной нефропатии, в то время как на развитие склероза и амилоидоза оказывает влияние не только активность, но также длительность заболевания.

3.5. 2-летняя динамика функционального состояния почек и активности ревматоидного артрита у больных, не получающих базисную терапию

На момент включения в исследование 62 пациента не получали терапию базисными противовоспалительными препаратами. 25 больным из этой группы по различным причинам (низкий комплаенс, отказ больного от терапии, невозможность проведения контрольных анализов по месту жительства и пр.) во время стационарного лечения не была назначена терапия метотрексатом. С учетом рекомендуемой ежегодной госпитализации в отделение ревматологии в плановом порядке, была проведена оценка клинико-функционального состояния почек у этой группы больных спустя 2 года.

Следует отметить, что исходно пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от признаков поражения почек. Так, у 13 пациентов определялась МАУ, как ранний предиктор поражения почек, у 12 больных признаки нефропатии отсутствовали (МАУ не выявлена). В таблице 8 приведена 2-летняя динамика состояния почек и активности РА у больных, не получающих терапию метотрексатом.

2-летняя динамика показателей активности ревматоидного артрита и состояния почек у больных без терапии метотрексатом (Me (LQ; UQ))

Показатель	Пациенты без поражения почек (n=12)	Пациенты с МАУ (n=13)
Активность (DAS28)	5,05 (4,91; 5,55)	5,30 (5,10; 6,37)
	5,40 (5,20; 6,25)**	6,00 (5,80; 6,70)**
Мочевина (ммоль/л)	4,6 (3,9; 5,5)	4,3 (3,8; 5,3)
	4,6 (4,3; 4,8)	4,6 (4,1; 4,9)
Креатинин (мкмоль/л)	66 (62; 69)	64 (61; 67)
	67 (65; 72)*	74 (67; 82)*^^
СКФ (мл/мин)	99 (94; 106)	98 (94; 105)
	98 (92; 102)	89 (82; 94)*^
ФПР (%)	19 (17; 21)	13 (11; 14)^^^
	18 (14; 19)	7 (6; 9)**^^^
КР (%)	98,95 (98,42; 99,71)	99,02 (98,60; 99,14)
	99,54 (99,22; 99,73)	98,48 (98,22; 98,80)
Относительная плотность мочи в общем анализе	1,023 (1,020; 1,026)	1,023 (1,020; 1,024)
	1,024 (1,023; 1,025)	1,020 (1,018; 1,021)*^^^
Суточная ПУ (г/сутки)	0,05 (0,03; 0,05)	0,08 (0,07; 0,10)^^^
	0,06 (0,04; 0,10)	0,08 (0,07; 0,53)^

Примечание. * - различия с исходным уровнем по группе статистически значимы (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$); ^ - различия между группами в один временной период наблюдения статистически значимы (^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$; ^^ - $p < 0,001$). В числителе исходный показатель, в знаменателе – через 2 года.

В начале исследования пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по показателям активности РА и параметрам состояния почек, кроме уровня МАУ, по которому больные и были разделены ($p < 0,001$), а также ФПР.

Спустя 2 года установлено нарастание активности РА при отсутствии терапии у пациентов в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,01$): показатель DAS28 составил у больных без признаков поражения почек 5,40 (5,20; 6,25), а в

группе с нефропатией - 6,00 (5,80; 6,70).

Что касается клинико-лабораторного состояния почек, то была выявлена тенденция к нарастанию уровня креатинина в обеих группах больных через 2 года наблюдения, относительно исходного уровня ($p < 0,05$), а в группе с МАУ этот параметр был еще и статистически значимо выше, чем у пациентов без нефропатии, и составил 74 (67; 82) мкмоль/л, против 67 (65; 72) мкмоль/л ($p < 0,01$). При оценке показателей СКФ, а также ФПР была отмечена отрицательная динамика в подгруппе пациентов, имеющих исходно МАУ. Причем эти показатели статистически значимо отличались и от исходного уровня больных и от показателей пациентов без нефропатии через 2 года наблюдения. Аналогичные изменения были выявлены относительно удельного веса мочи: тенденция к снижению наблюдалась у больных с МАУ, где значение параметра составило 1,020 (1,018; 1,021) ($p < 0,05$), в то время как за тот же временной период у больных без МАУ статистически значимого снижения удельного веса выявлено не было.

Таким образом, в ходе 2-летнего исследования у больных РА, не получающих терапию метотрексатом, были выявлены признаки прогрессирования нефропатии, сопровождающиеся нарастанием активности ревматоидного процесса.

По-видимому, МАУ можно использовать в качестве раннего предиктора поражения почек при РА, так как пациенты с МАУ имели более высокую скорость прогрессирования ХБП.

ГЛАВА 4

ВЛИЯНИЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

4.1. Современные подходы к лечению ревматоидного артрита

В настоящее время для лечения РА используют очень большое число препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами, общими механизмами действия которых является способность подавлять развитие воспаления [5, 29].

В лечении РА выделяют три основных прорыва. Первый - связан с началом использования глюкокортикоидов в 1948 году, вследствие чего у больных и врачей появилась надежда на успех терапии этой патологии. Использование низких доз метотрексата явилось вторым важным достижением, так в 1985 году были завершены первые исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность этого препарата. И, наконец, на рубеже XX и XXI веков были открыты и внедрены в клиническую практику новые противовоспалительные препараты, полученные генно-инженерным путем, с использованием моноклональных антител к различным медиаторам воспаления (преимущественно к ФНО- α) [42]. Течение РА у пациентов, не получающих базисной противовоспалительной терапии, в большинстве случаев (85,0%) характеризуется прогрессирующим течением заболевания с высокой активностью, эрозивно-деструктивными изменениями, развитием функциональной недостаточности уже в первые 2 года заболевания [57], что указывает на необходимость выполнения стандарта ведения больных РА, включая раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов, на всех этапах медицинской помощи.

Исходя из современных представлений о патогенезе РА, для его фармакотерапии используются следующие группы лечебных средств: базисные противовоспалительные препараты (синтетические, биологические), НПВС, глюкокортикоиды [49].

Ремиссия или, как минимум, очень низкая активность РА – основная цель базисной терапии, так называемое «Тreat to target». Выделяют следующие группы базисных противовоспалительных препаратов: цитостатики (метотрексат, лефлуномид, циклоспорин и др.), аминохиноловые производные (плаквенил, хлорохин); сульфаниламиды (сульфасалазин, салазопиридазин), препараты золота, D-пеницилламин. В последние годы назначение генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и др.) позволило перейти на качественно новую ступень в лечении РА.

Метотрексат является «золотым стандартом» лечения РА. По сравнению с другими базисными препаратами он обладает наилучшим соотношением эффективность/токсичность [21, 27]. Метотрексат относится к группе антиметаболитов, по структуре напоминает фолиевую (птероглутаминовую) кислоту, которая состоит из птеридиновых групп, связанных с парааминобензойной кислотой, соединенной с остатками глутаминовой кислоты. Метотрексат отличается от фолиевой кислоты заменой аминогруппы на карбоксильную группу в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [27]. Основным механизмом действия препарата реализуется путем конкурентного ингибирования фермента дегидрофолатредуктазы, которая участвует в превращении фолиевой кислоты в два ее активных метаболита – тетрагидрофолиевую кислоту и дигидрофолиевую кислоту. В свою очередь, эти метаболиты участвуют в преобразовании гомоцистеина в метионин, а также образовании пуринов и тимидилата, что является одним из необходимых звеньев в сложном каскаде реакций синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Помимо инактивации дегидрофолатредуктазы, важным эффектом метотрексата, реализуемым через его активные метаболиты, является ингибирование ферментов конечных реакций пуриновой «ветви» каскада

превращений фолиевой кислоты: тимидилатсинтетазы, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид трансамилазы и др.

Имеются указания на то, что антиДНК-синтетическое действие, как результат полного ингибирования дегидрофолатредуктазы, реализуется при назначении сверхвысоких доз метотрексата (100–1000 мг/м²) и обуславливает антипролиферативное действие препарата, что играет большую роль в лечении онкологических больных. Эффект же при применении малых доз препарата обусловлен, в первую очередь, действием глютаминированных метаболитов метотрексата, которые угнетают активность 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотида, и, как результат, проявляется в избыточном накоплении аденозина. В свою очередь, аденозин, образующийся после внутриклеточного расщепления аденозинтрифосфата, обнаруживает антиагрегантные свойства и способность модулировать иммунно-воспалительные реакции. Таким образом, в низких дозах метотрексат проявляет себя не столько антипролиферативным иммуносупрессором, а скорее как представитель нового класса НПВС, эффект которого связан не с ингибированием синтеза простагландинов, а со стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления.

Следует также отметить, что некоторые фармакологические эффекты метотрексата могут быть связаны с его влиянием на синтез полиаминов, необходимых для пролиферации клеток и синтеза белка и принимающих участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях.

По имеющимся данным, при применении малых доз метотрексата происходит переключение синтеза цитокинов с клеточного (Th1) на гуморальный (Th2) иммунный ответ, что проявляется в отчетливых противовоспалительном и иммуномодулирующем эффектах. Это свойство метотрексата имеет огромное значение при лечении так называемых Th1-зависимых заболеваниях человека, ярким представителем которых является РА.

Еще одной стороной механизма действия метотрексата является

ингибирование синтеза ферментов коллагеназы и стромелизина, которые участвуют в деструкции суставов при РА.

Кроме того, по имеющимся данным, метотрексат *in vitro* стимулирует дифференцировку моноцитов и экспрессию Fas-антигена, что связано с повышенным высвобождением противовоспалительных цитокинов (растворимый антагонист ИЛ-1 и р-фактора некроза опухоли-75Р) и ингибирование синтеза интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). При этом усиление дифференцировки моноцитов ассоциируется с увеличением чувствительности этих клеток к ФНО-индуцированному апоптозу. В целом, эти данные позволяют предположить, что один из вероятных механизмов противовоспалительного действия метотрексата связан с подавлением рекрутирования незрелых и “воспалительных” моноцитов из костного мозга в зону воспаления и снижением продолжительности жизни этих клеток в воспаленных тканях [26].

Метотрексат назначают один раз в неделю. В таблетированной форме используют дробный прием с двенадцатичасовым интервалом, при парентеральном введении (внутримышечно или подкожно) доза вводится полностью.

Ранняя стадия РА, особенно первые 3 месяца от начала заболевания, наиболее благоприятна для проведения эффективной базисной терапии. Основой ведения больных ранним РА является тщательное мониторинговое наблюдение адекватности проводимого лечения (не реже 1 раза в 3 месяца) с последующей коррекцией терапии в случае необходимости [58].

В последнее время активно развиваются поиски новых средств для лечения системных воспалительных заболеваний, в том числе РА.

Так в исследовании зарубежных авторов [158] была показана эффективность использования металлического селена, который значительно ингибирует продукцию ИЛ-1 β фибробластоподобными синовиоцитами, данный элемент также ингибировал простагландин E2 и NO индуцированную

продукцию ИЛ-1 β . И как следствие снижает ИЛ-1 β -стимулированную экспрессию генов и производство металлопротеиназ-3 и 12, индуцированной NO-синтетазы и циклооксигеназы-2 в фибробластоподобных синовиоцитах человека. Кроме того, было показано, что металлический селен частично ингибирует ИЛ-1-индуцированную активацию p38 митоген активированную протеин киназу. И как следствие выше сказанного можно сделать вывод о том, что металлический селен, как ингибитор одного из важных звеньев воспалительной реакции – ИЛ-1 β , может быть потенциальным агентом для лечения РА.

Другим коллективом зарубежных авторов [64] в эксперименте на крысах была показана эффективность 11-эпи-синулариоида ацетата (Ya-s11), выделенного из мягких кораллов *Formosa querciformis Sinularia*, в снижении экспрессии провоспалительных белков: индуцированной синтазы оксида азота и циклооксигеназы-2, в стимулированных липополисахаридом макрофагах мышей. Также авторами было показано индуцированное Ya-s11 ослабление экспрессии белка катепсина К, матричных металлопротеиназ-9, тартрат устойчивой кислой фосфатазы и ФНО- α в тканях лодыжки крыс. Таким образом, основываясь на ослаблении экспрессии провоспалительных белков у крыс Ya-s11 также может служить в качестве терапевтического средства для лечения РА.

4.2. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений ревматоидного артрита и состояния почек в группах больных получающих и не получающих терапию метотрексатом

В представленном исследовании с целью определения влияния терапии метотрексатом на прогрессирование нефропатии у пациентов с РА, все больные (110 человек) были разделены на две группы. В одну вошли 62 (56,4%) пациента, которым никогда не назначалась базисная терапия. Другую группу составили 48 (43,6%) больных, которые не менее года получали терапию

метотрексатом в стандартной дозе – 10 - 15 мг в неделю. Все пациенты принимали НПВС в рекомендуемых дозах в режиме «по требованию». Пациенты, получающие глюкокортикоиды перорально, не были включены в исследование. По возрасту и стажу заболевания группы статистически значимых различий не имели.

Оценка клинико-лабораторных параметров, характеризующих РА, проводилась по следующим показателям: подсчет количества болезненных и припухших суставов, с определением класса их функциональной недостаточности, выявление стажа заболевания, наличия внесуставных проявлений, определение значения СОЭ, РФ и АЦЦП. Также выполняли рентгенографию кистей с захватом лучезапястных суставов и рентгенографию стоп (с целью верификации стадии заболевания по O. Steinbrocker). Пациентам также было предложено дать оценку общего состояния здоровья по визуально - аналоговой шкале. Активность заболевания выставлялась исходя из значения индекса DAS28, для расчета которого использовалась формула, учитывающая количество болезненных, припухших суставов, значение СОЭ по методу Вестергрена, а также данные визуально - аналоговой шкалы. Значение DAS28 более 2,6, но менее 3,2 расценивалось как низкая активность РА, от 3,2 до 5,1 – средняя, более 5,1 – высокая.

Согласно данным, представленным в таблице 9, в обеих группах преобладали пациенты с положительным значением АЦЦП и РФ (межгрупповые различия статистически не значимы).

У пациентов, получающих терапию метотрексатом более года, высокая активность РА выявлялась статистически значимо реже, чем в группе больных без базисного лечения, что закономерно на фоне патогенетической терапии. Значение индекса DAS28 (Me (LQ; UQ) в группе больных без метотрексата составило 5,41 (5,10; 6,37), что соответствует высокой активности заболевания, в то время как на фоне лечения этот показатель составил 4,17 (3,47; 6,20) ($p < 0,001$), что расценивалось как средняя активность РА. По функциональному

классу, рентгенологической стадии, наличие внесуставных проявлений пациенты не имели статистически значимых различий.

Таблица 9

Клинико-лабораторная характеристика проявлений ревматоидного артрита в зависимости от наличия терапии метотрексатом (n (%))

Показатель		Пациенты без базисной терапии (n=62)	Пациенты, получающие метотрексат (n=48)
РФ	Положительный	49 (79,0)	40 (83,3)
	Отрицательный	13 (21,0)	8 (16,7)
АЦЦП	Положительный	44 (71,0)	34 (70,8)
	Отрицательный	18 (29,0)	14 (29,2)
Активность заболевания (DAS28)	Высокая	46 (74,2)	16 (33,3)**
	Средняя	16 (25,8)	23 (47,9)
	Низкая	-	9 (18,8)
Стадия заболевания	Развернутая	34 (54,8)	16 (33,3)
	Поздняя	28 (45,2)	32 (66,7)
Внесуставные проявления РА		14 (22,58)	12 (25,00)
Рентгенологическая стадия (O. Steinbrocker)	I	2 (3,2)	
	II	32 (51,6)	16 (33,3)
	III	23 (37,1)	23 (47,9)
	IV	5 (8,1)	9 (18,8)
Функциональный класс заболевания	I	12 (19,4)	9 (18,8)
	II	47 (75,8)	36 (75,0)
	III	3 (4,8)	3 (6,2)
	IV	-	-

Примечание. * - различия с группой пациентов, не получающих метотрексат статистически значимы ($p < 0,001$).

Функция почек оценивалась по показателям удельного веса мочи, СКФ, КР, ФПР, уровню мочевины и креатинина крови. Также у всех пациентов

исследовалась суточная ПУ, при нормальных значениях которой определялась МАУ.

Анализируя данные, полученные при сравнении показателей состояния почек у больных РА на фоне лечения метотрексатом и без базисной терапии (табл. 10), установлено, что нефропатия чаще развивалась у последних ($p < 0,05$), причем особенно это касалось ранних признаков поражения почек – МАУ.

Таблица 10

Сравнительная характеристика показателей, характеризующих состояние почек, у больных ревматоидным артритом не получающих терапию метотрексатом и на фоне лечения (Me (LQ; UQ))

Показатель		Пациенты без базисной терапии (n=62)	Пациенты, получающие метотрексат (n=48)
ОАМ	Относительная плотность мочи	1,023 (1,020; 1,025)	1,021 (1,019; 1,025)
	Белок, г/л	0,00 (0,00; 0,14)	0,00 (0,00; 0,26)
МАУ (г/л)		0,08 (0,01; 0,15)	0,01 (0,01; 0,08)***
Суточная ПУ (г/л)		0,10 (0,07; 0,25)	0,07 (0,02; 0,39)
Количество пациентов без признаков нефропатии (n (%))		12 (19,4%)	23 (47,9%) *
Количество пациентов с МАУ (n (%))		30 (48,4%)	8 (16,7%) **
Количество пациентов с ПУ (n (%))		20 (32,3%)	17 (35,4%)
СКФ (мл/мин)		98 (94; 105)	95 (75; 112)
КР (%)		98,94 (98,44; 99,44)	98,93 (98,35; 99,56)
ФПР (%)		14 (10; 16)	13 (4; 17)

Примечание. * - различия с группой пациентов, не получающих метотрексат статистически значимы (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

Было выявлено также статистически значимое преобладание уровня МАУ (0,08 (0,01; 0,15) г/л) в группе пациентов не получающих лечение ($p < 0,001$). По остальным параметрам статистически значимых различий не выявлено.

Таким образом, можно говорить о положительном влиянии метотрексата на состояние почек у больных РА, что, возможно, связано с подавлением активности воспалительного процесса.

4.3. Нефропротективная активность метотрексата у больных ревматоидным артритом: результаты 2-летнего контролируемого исследования

Целью настоящего раздела исследования было изучение нефропротективной активности метотрексата при его длительном (24-месячном) применении у больных РА. Из всех больных включенных в открытое контролируемое исследование оценить динамику удалось у 90 больных, которые были разделены на три группы. Первую группу составили 35 пациентов, которым во время госпитализации был впервые назначен метотрексат в дозе 10-15 мг в неделю. Из 48 человек, которые на момент начала исследования уже получали лечение метотрексатом, в динамике удалось отследить 30 пациентов (вторая группа). Длительность проведения базисной терапии у них составила 3 (2; 6) года. В последнюю группу вошли 25 человек, которым по различным причинам (низкий комплаенс, отказ больного от терапии, невозможность проведения контрольных анализов по месту жительства и пр.) во время стационарного лечения и далее патогенетическая терапия назначена не была. По возрасту и стажу заболевания группы статистически значимых различий не имели.

На фоне проводимой терапии метотрексатом положительный клинический эффект наблюдался у всех пациентов. Он проявлялся отчетливой редукцией суставного синдрома. Пациенты отмечали уменьшение времени утренней скованности, интенсивности болевого синдрома, снижение количества болезненных и припухших суставов, а также увеличение объема движений в

них (что было подтверждено также при объективном осмотре). Уменьшение потребности в НПВС стало одним из важных параметров при оценке эффективности лечения, а использование индекса DAS28 в динамике позволило объективизировать полученные результаты.

Следует отметить, что нежелательные явления на фоне проводимой терапии были выявлены у единичных пациентов и расценены как легкие (в том числе не требовавшие отмены препарата). Наиболее часто побочные эффекты лечения наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, анорексия, диспепсия), а также в виде увеличения количества эпизодов оппортунистической инфекции. Обязательным условием в терапии больных РА являлось назначение фолиевой кислоты в дозе 8-10 мг в неделю, а также прием гепатопротекторов курсами 2 раза в год, наряду с лечением метотрексатом, что во многом обусловило снижение частоты нежелательных явлений.

Как следует из таблицы 11, к моменту начала исследования более высокую активность РА (значение индекса DAS28) можно было наблюдать в группе пациентов с впервые назначенным базисным лечением (5,55 (5,30; 6,36)), в сравнении с больными, которые по различным причинам не получали патогенетическую терапию (5,20 (5,00; 5,60), $p < 0,05$), причем в обоих случаях значение индекса соответствовало высокой активности РА. В группе пациентов, которые к моменту включения в исследование уже получали метотрексат, индекс DAS28 составил 3,96 (3,42; 4,41), что характеризовало активность РА как среднюю, и было статистически значимо ниже, чем у пациентов двух других групп ($p < 0,001$). Такие результаты оказались вполне ожидаемыми на фоне лечения.

Спустя 2 года от начала наблюдения в группе больных без терапии метотрексатом имела место отрицательная динамика в виде увеличения индекса DAS28 (5,90 (5,30; 6,70); $p < 0,001$), в то время как у пациентов с впервые назначенным лечением установлено статистически значимое снижение этого показателя до 3,40 (3,00; 4,40) относительно исходного уровня ($p < 0,001$).

Таблица 11

Нефропротективная эффективность метотрексата: результаты 2-летней терапии больных ревматоидным артритом (Me (LQ; UQ))

Показатель	Пациенты без базисного лечения (n=25)	Пациенты с впервые назначенным базисным лечением (n=35)	Пациенты получающие метотрексат длительно (n=30)
Активность (DAS28)	5,20 (5,00; 5,60)	5,55 (5,30; 6,36)*	3,96 (3,42; 4,41)***###
	5,90 (5,30; 6,70)^^^	3,40 (3,00; 4,40)***^^	3,85 (3,30; 4,20)***
Мочевина (ммоль/л)	4,5 (3,8; 5,3)	4,9 (4,1; 5,5)	4,8 (4,3; 5,5)
	4,6 (4,2; 4,9)	4,7 (4,3; 5,0)	4,7 (4,1; 5,1)
Креатинин (мкмоль/л)	64 (62; 69)	65 (60; 72)	66 (59; 75)
	70 (65; 78)^^	67 (59; 73)*	67 (60; 76)**
СКФ (мл/мин)	98 (94; 105)	99 (93; 104)	101 (87; 124)
	94 (87; 94)^^	98 (84; 120)	98 (88; 121)*
ФПР (%)	16 (13; 18)	13 (10; 15)**	16 (11; 17)
	10 (7; 17)^^^	17 (12; 20)^*	16 (13; 17)
КР (%)	99,00 (98,49; 99,55)	98,95 (98,42; 99,44)	99,01 (98,45; 99,54)
	98,88 (98,31; 99,51)	98,81 (98,49; 99,34)	99,29 (98,74; 99,50)
Относительная плотность мочи	1,023 (1,020; 1,025)	1,022 (1,020; 1,025)	1,022 (1,018; 1,024)
	1,022 (1,019; 1,024)	1,021 (1,019; 1,024)	1,023 (1,019; 1,025)
Суточная ПУ (г/сутки)	0,07 (0,05; 0,08)	0,14 (0,10; 1,04)***	0,05 (0,02; 0,10)###
	0,08 (0,05; 0,31)^	0,08 (0,03; 0,27)^^	0,06 (0,05; 0,07)
МАУ (г/л)	0,08 (0,01; 0,15)	0,08 (0,08; 0,15)*	0,01 (0,01; 0,08)###
	0,08 (0,01; 0,15)	0,01 (0,01; 0,03)*^^	0,01 (0,01; 0,08)*

Примечание. Статистическая значимость различий: * - с группой без базисной терапии на одном этапе исследования (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); # - с группой с впервые назначенной базисной терапией на одном этапе исследования (# - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$); ^ - различия с исходным показателем (^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$; ^^ - $p < 0,001$)

В числителе - значения параметров, в начальной точке наблюдения, в знаменателе - спустя 2 года от начала исследования

Таким образом, к исходу наблюдения пациенты, не получающие терапию метотрексатом, имели показатели более высокой активности РА (индекс DAS28), чем больные двух других групп, получающие терапию метотрексатом ($p < 0,001$). Статистически значимой динамики значений индекса DAS28 в группе пациентов длительно получающих базисную терапию за исследуемый период времени выявлено не было.

К моменту включения в исследование группа пациентов, которым впервые был назначен метотрексат, отличалась от других групп более выраженными нарушениями показателей, характеризующих состояние почек (табл. 11). Так, в этой группе наблюдались самые высокие значения МАУ (0,08 (0,08; 0,15) г/л; $p < 0,05$) и суточной ПУ (0,14 (0,10; 1,04) г/сутки; $p < 0,001$). Через 2 года наблюдения у пациентов с впервые назначенным лечением на фоне снижения активности РА имело место статистически значимое улучшение следующих показателей: снижение уровня МАУ и суточной ПУ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

Напротив, у пациентов не получающих базисную терапию спустя 2 года от начала наблюдения была выявлена отрицательная динамика: повышение уровня креатинина с 64 (62; 69) мкмоль/л до 70 (65; 78) мкмоль/л ($p < 0,01$), снижение СКФ с 98 (94; 105) мл/мин до 94 (87; 94) мл/мин ($p < 0,01$), уменьшение ФПР с 16 (13; 18)% до 10 (7; 17)% ($p < 0,001$), а также статистически значимое увеличение потери белка при оценке суточной ПУ (0,08 (0,05; 0,31) г/сутки; $p < 0,05$) относительно исходного уровня. Кроме того, к моменту окончания исследования пациенты без патогенетической терапии имели более высокие ($p < 0,05$) значения креатинина не только с исходным уровнем, но и по сравнению с группами больных, получающими лечение метотрексатом.

В таблице 12 суммирована вышеизложенная информация. На исходном уровне среди пациентов без базисного лечения МАУ зафиксирована в 13 (52%) случаях, признаки поражения почек не выявлены - в 12 (48%). Через 2 года в группе пациентов с отсутствием патогенетической терапии из 12 человек без

признаков поражения почек на начальном этапе, отрицательное значение показателя МАУ сохранялось только у 6, у 5 – зафиксировано появление МАУ, а у 1 больного ПУ. В этой группе отрицательная динамика имела место также у пациентов с МАУ на начальном этапе: через 2 года от начала исследования у 7 больных выявлена ПУ (рис. 1). Таким образом, установлено статистически значимое прогрессирование нефропатии в течение 2 лет в группе больных РА, не получающих лечение метотрексатом ($\chi^2=10,17$; $p=0,006$).

Таблица 12

Динамика поражения почек у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом и без базисного лечения (n (%))

Показатель	Исходный уровень	Через 2 года
Пациенты без базисного лечения (n=25)		
Количество пациентов без признаков нефропатии	12 (48)	6 (24)
Количество пациентов с МАУ	13 (52)	11 (44)
Количество пациентов с ПУ	0	8 (32)
$\chi^2=10,17$ ($p=0,006$)		
Пациенты с базисным лечением (n=65)		
Количество пациентов без признаков нефропатии	18 (27,7)	33 (50,8)
Количество пациентов с МАУ	25 (38,5)	18 (27,7)
Количество пациентов с ПУ	22 (33,8)*	14 (21,5)
$\chi^2=7,33$ ($p=0,026$)		

Примечание. * - различия с группой без базисной терапии на исходном этапе исследования статистически значимы: $\chi^2=11,48$ ($p=0,003$)

Напротив, у пациентов, получавших базисную терапию метотрексатом (как в течение последних двух лет, так и более длительно), выявлено улучшение показателей состояния почек (табл. 12, рис. 2, 3). Так, на исходном уровне не установлено патологии почек у 18 пациентов (в 27,7% случаев), МАУ имела место у 25 человек (38,5%), ПУ зафиксирована у 22 больных (в 33,8 % случаев). Спустя 2 года от начала наблюдения число пациентов без признаков поражения почек увеличилось до 33 (50,8 %), что закономерно сопровождалось не только редукцией числа больных с нефропатией, но также выраженности последней ($\chi^2=7,33$; $p=0,026$).

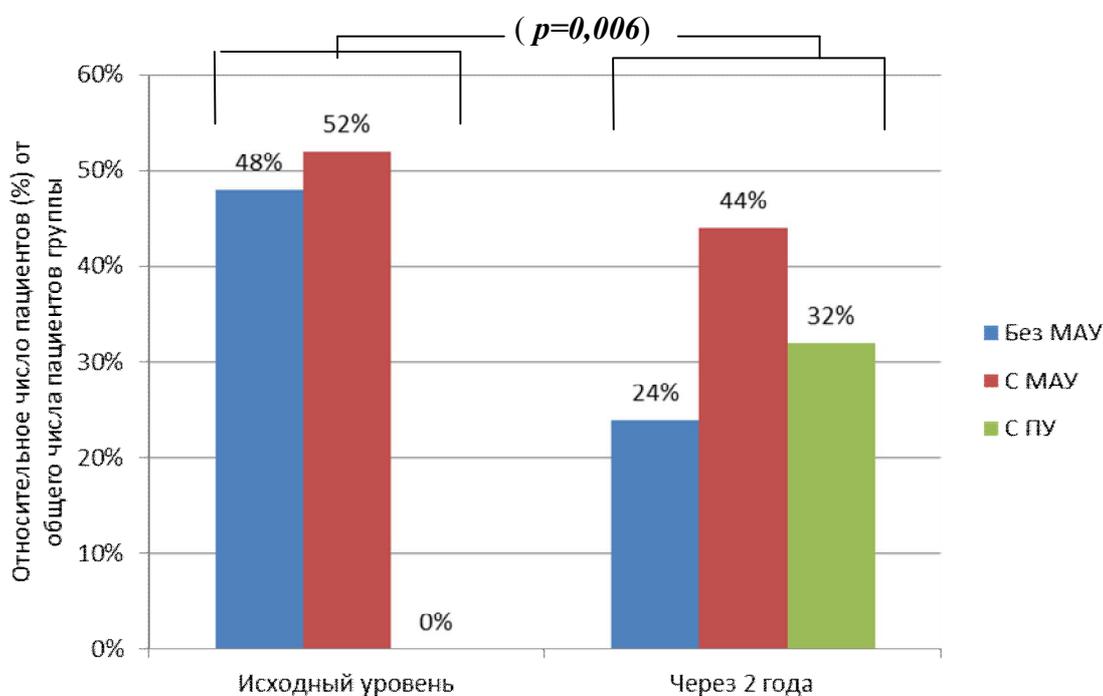


Рис. 1. Динамика выраженности нефропатии у больных РА, не получавших лечение метотрексатом

Необходимо отметить, что более заметная положительная динамика касалась показателей состояния почек в группе больных с впервые назначенной базисной терапией. Так, через 2 года у 15 человек не было выявлено МАУ, хотя на начальном этапе у всех пациентов установлены явления нефропатии. Заслуживают внимание данные о том, что отрицательное значение МАУ было

получено только у тех больных, которые в начале наблюдения имели значение этого показателя близкое к нормальному. Аналогичные изменения произошли и в подгруппе больных с ПУ: через 2 года у 9 пациентов потеря белка уменьшилась до уровня МАУ (верхняя граница).

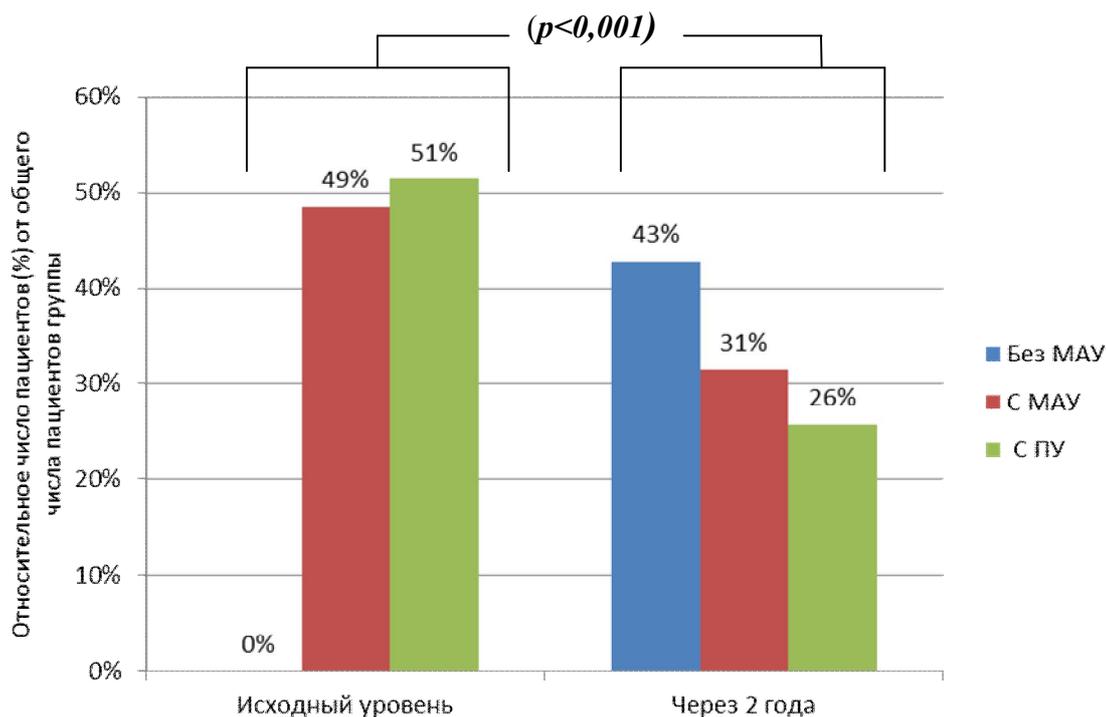


Рис. 2. Динамика выраженности нефропатии у больных РА после назначения метотрексата

У больных РА, получающих базисную терапию длительно, за исследуемый период выраженных изменений показателей, характеризующих состояние почек, выявлено не было. Только в одном случае у пациента с МАУ на начальном этапе исследования выявлена отрицательная динамика в виде появления ПУ, количество же пациентов без явлений нефропатии осталось прежним.

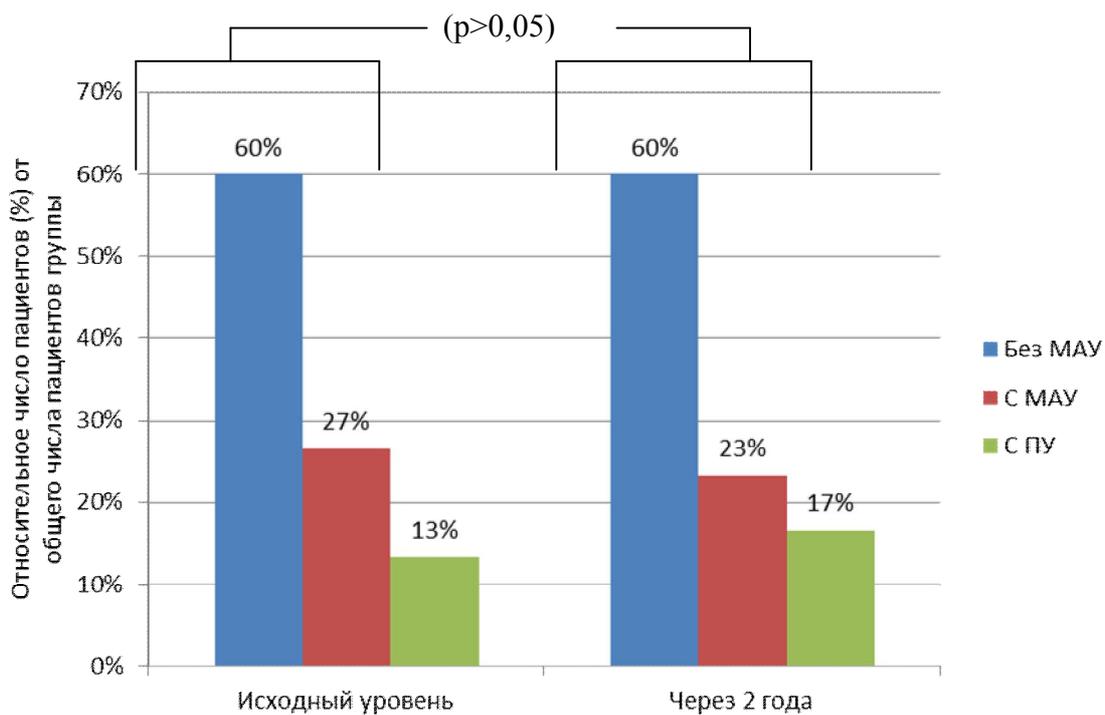


Рис. 3. Динамика выраженности нефропатии у больных РА при длительном назначении метотрексата

Таким образом, в ходе исследования были получены данные свидетельствующие о положительном влиянии базисной терапии метотрексатом не только на снижение клинико-гуморальной активности РА, но также на состояние почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие поражения почек у пациентов с РА занимает особое место, поскольку остается фактором, определяющим не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход. Причины возникновения нефропатии при РА разнообразны: поражение почек может быть одним из проявлений или осложнением заболевания (вторичный амилоидоз), а также являться результатом медикаментозной терапии [60, 74].

Ранним признаком поражения почек является МАУ, хорошо изученная у больных сахарным диабетом и рассматриваемая в качестве диагностического критерия начальной диабетической нефропатии [82, 91], а также при сердечно-сосудистой патологии [1, 50]. Исследования экскреции альбумина с мочой при РА [51] единичны, что определяет актуальность проблемы изучения ранних маркеров повреждения почек при этой патологии.

Общим свойством большого числа препаратов, используемых в настоящее время для лечения РА, является способность подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета. Метотрексат является «золотым стандартом» в терапии РА, так как по сравнению с другими базисными препаратами он обладает наилучшим соотношением эффективность - доступность - токсичность [27, 31]. Однако результаты оценки влияния метотрексата на состояние почек при РА противоречивы [118, 185]. Между тем подобные знания имеют большое практическое значение при лечении данной категории больных.

Адресуясь к этой проблеме, целью исследования стало: дать функционально - морфологическую характеристику состояния почек при РА, а также оценить влияние метотрексата на выявленные нарушения.

Детализация цели исследования представлена следующими задачами: оценка частоты выявления основных клинико-лабораторных маркеров повреждения почек при РА; изучение функционально-морфологического состояния почек у больных РА, с выраженным мочевым синдромом; выявление

факторов сопряженных с выраженностью нефропатии у больных РА; оценка влияния патогенетической терапии РА (метотрексат) на клиничко-функциональное состояние почек.

Для решения поставленных задач обследовано 110 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет с диагнозом РА, который был установлен на основании диагностических критериев EULAR/ACR (2010 г.).

В исследовании преобладали пациенты с высокой активностью РА – 64 (58,2%), средняя активность определялась у 37 (33,6%) больных, низкая – только у 9 (8,2%). Позднюю клиническую стадию РА имели 60 (54,5%) больных, развернутую – 50 (45,5%). У 48 пациентов (43,7%) была выявлена II рентгенологическая стадия, у 46 (41,8%) – III стадия, у 14 (12,7%) больных определена IV стадия РА, и только у 2 (1,8%) – первая. У 83 пациентов (75,4% случаев) выявлен II функциональный класс РА, I и III – был определен у 21 (19,1%) и 6 (5,5%) больных соответственно.

Внесуставные проявления заболевания были зафиксированы у 26 (23,6%) больных. Из осложнений РА – у 5 (4,5%) пациентов выявлен вторичный амилоидоз почек.

У больных РА установлены признаки, позволяющие предполагать наличие поражения почек, по меньшей мере, у части из них, причем характерным являлось латентное течение нефропатии, без выраженных клинических проявлений (отсутствовали макрогематурия, острая анурия, выраженные отеки), с небольшими изменениями в анализах мочи и без АГ. Различие с контрольной группой регистрировалось по СКФ, значение которой при РА оставалось в пределах нормального, но было статистически значимо меньше. При этом нарушения концентрационной функции почек отмечено не было. Также были выявлены более высокие значения креатинина, по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,01$). Показатели ФПР у пациентов с РА оказались статистически значимо ниже, чем в группе контроля, где во всех случаях наблюдался адекватный прирост СКФ ($p < 0,001$), тогда как при РА последний был

достаточным лишь в 37,3% случаев, сниженным – в 41,8%, отсутствовал – в 20,9%. На патологию почек при РА указывало также выявление у пациентов ПУ и МАУ, значения которых статистически значимо превосходили аналогичные параметры в группе здоровых лиц. Развитие нефропатии по показателям МАУ и ПУ установлено в 68,1% случаев.

Для более детального анализа все больные РА в зависимости от наличия либо отсутствия клинических признаков поражения почек были разделены на две группы. В одну вошли 35 (31,8%) пациентов, у которых признаки нефропатии отсутствовали (МАУ менее 0,02 г/л), другую составили 75 (68,2%) больных с маркерами повреждения почек. Последние, в свою очередь, в зависимости от выраженности вовлечения почек в патологический процесс были разделены на две подгруппы: с МАУ и с ПУ (38 (34,5%) и 37 (33,6%) пациентов соответственно). Больные РА с ПУ имели большую выраженность мочевого синдрома (не только ПУ, но также гематурии, лейкоцитурии), чем пациенты с нефропатией уровня МАУ, в то время как у больных, вошедших в группу без нефропатии и здоровых лиц патологических изменений в мочевом осадке не выявлено. Статистически значимые более низкие значения СКФ (91 (76; 102) мл/мин) также зарегистрированы в группе пациентов с ПУ, в сравнении не только со здоровыми лицами ($p < 0,001$), но также больными РА с МАУ и без нефропатии ($p < 0,01$). ФПР составил 4 (4; 11)% в группе пациентов с ПУ, что статистически значимо меньше, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,001$), у пациентов без явлений нефропатии ($p < 0,001$) и с МАУ ($p < 0,01$). Кроме того в группе с ПУ отмечено более высокое значение креатинина относительно остальных групп пациентов и контроля, в то время как у больных с МАУ статистически значимой разницы по этому параметру с пациентами без нефропатии установлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, нефропатия уровня ПУ при РА была ассоциирована с большей депрессией парциальных функций почек.

Несмотря на данные исследований, посвященных проблеме поражения

почек при РА [40, 44, 122], остаются не до конца изученными факторы риска развития и прогрессирования ревматоидной нефропатии, модификация которых позволила бы снизить темпы прогрессирования почечной патологии. В связи с вышеизложенным, была предпринята попытка проанализировать особенности течения РА при развитии данного осложнения. Следует отметить, что хотя по большинству клинических параметров, характеризующих РА (функциональный класс заболевания, положительное значение РФ, стадия заболевания, рентгенологическая стадия, длительность РА, внесуставные проявления) сравниваемые группы не различались, большая активность РА установлена в группе пациентов с нефропатией. Так положительное значение АЦЦП – биомаркера, наличие которого ассоциируется с более тяжелым, прогрессирующим течением РА, статистически значимо чаще определялось у пациентов с явлениями нефропатии ($p < 0,01$), как и высокая активность основного заболевания, оцениваемая по индексу DAS28 ($p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа установлены многочисленные взаимосвязи показателей, характеризующих состояние почек и показателей, оценивающих активность и длительность ревматоидного процесса. По-видимому, длительно протекающий высокоактивный РА является важным фактором, детерминирующим развитие нефропатии.

25 больным РА с наличием мочевого синдрома была проведена диагностическая нефробиопсия. Морфологические изменения гломерулярного аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных РА соответствовали мезангиопролиферативному варианту хронического гломерулонефрита в 56% случаев, амилоидоз выявлен в 20%, изменения, соответствующие тубулоинтерстициальному нефриту, имели место в 12%, изолированный васкулит установлен в 8%. У одного больного РА (в 4% случаев) при световой микроскопии материала нефробиопсии патология не выявлена, хотя поводом для проведения биопсии был изолированный мочевого синдром (умеренная ПУ).

Для оценки выраженности воспалительного процесса и склероза в почках

использовался подсчет соответствующих индексов. В ходе проведенного исследования были установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи морфологических индексов (ИС и ИА) с активностью РА (значение индекса DAS28), а ИС также с длительностью РА ($p < 0,01$). По-видимому, активность РА вносит вклад в формирование ревматоидной нефропатии, в то время как на развитие склероза и амилоидоза оказывает влияние не только активность, но также длительность заболевания.

Анализируя данные, полученные при сравнении показателей состояния почек у больных РА на фоне лечения метотрексатом и без базисной терапии, установлено, что нефропатия чаще развивалась у последних (52,1% и 80,6% случаев, соответственно; $p < 0,05$), причем в большей степени это касалось ранних признаков поражения почек – МАУ (48,4% и 16,7% соответственно; $p < 0,01$) и происходило на фоне более высокой активности РА, что закономерно без патогенетической терапии.

Для оценки нефропротективной активности метотрексата при его длительном (24-месячном) применении в открытое контролируемое исследование включили 90 больных РА, которые были разделены на три группы. Первую группу составили 35 пациентов, которым во время госпитализации был впервые назначен метотрексат в дозе 10-15 мг в неделю; в другую вошли 25 человек, которым по различным причинам патогенетическая терапия назначена не была, в третью - 30 пациентов, которые получали терапию метотрексатом более года.

К моменту включения в исследование группа пациентов, которым впервые был назначен метотрексат, отличалась от других групп самой высокой активностью РА (индекс DAS28) и наиболее выраженными нарушениями показателей, характеризующих состояние почек (МАУ (0,08 (0,08; 0,15) г/л; $p < 0,05$) и суточная ПУ (0,14 (0,10; 1,04) г/сутки; $p < 0,001$). Через 2 года наблюдения у пациентов с впервые назначенным лечением на фоне снижения активности РА имело место статистически значимое улучшение показателей:

снижение уровня МАУ, суточной ПУ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

Напротив, у пациентов не получающих базисную терапию спустя 2 года от начала наблюдения была выявлена отрицательная динамика в виде увеличения индекса DAS28 ($p < 0,001$), повышения уровня креатинина ($p < 0,01$), снижения СКФ ($p < 0,01$) и ФПР ($p < 0,01$), а также статистически значимого увеличения суточной ПУ ($p < 0,05$). Кроме того, к моменту окончания исследования пациенты без патогенетической терапии имели самую высокую активность РА (индекс DAS28) и наиболее высокие значения креатинина не только по сравнению с исходным уровнем, но и с группами больных, получающих лечение ($p < 0,05$).

Таким образом, статистически значимое прогрессирование нефропатии установлено в группе больных РА, не получающих терапию метотрексатом ($\chi^2 = 10,17$; $p = 0,006$), причем на исходном этапе исследования в этой группе количество пациентов с нефропатией и выраженность последней была меньше ($\chi^2 = 11,48$; $p = 0,003$), чем у больных которые получали лечение.

Напротив, в группе пациентов, получавших базисную терапию метотрексатом (как в течение последних двух лет, так и более длительно), выявлено улучшение показателей состояния почек ($\chi^2 = 7,33$; $p = 0,026$). Необходимо отметить, что положительная динамика касалась показателей состояния почек в группе больных с впервые назначенной базисной терапией. У больных РА, получающих лечение длительно, за исследуемый период выраженных изменений показателей, характеризующих состояние почек, выявлено не было.

Таким образом, в ходе исследования были получены данные свидетельствующие о положительном влиянии базисной терапии метотрексатом не только на снижение клинико-гуморальной активности РА, но также на состояние почек.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-лабораторная диагностика позволяет выявить маркеры повреждения почек у большинства (68,1%) больных ревматоидным артритом продолжительностью более года, причем в 34,5% случаев имеет место субклиническое течение нефропатии (микроальбуминурия, депрессия функционального почечного резерва).

2. В структуре ревматоидной нефропатии с выраженным мочевым синдромом преобладает мезангиопролиферативный вариант нефрита (56%), вторичный амилоидоз установлен в 20% случаев, тубулоинтерстициальный нефрит – в 12%, изолированный васкулит – в 8% и нефрит с минимальными изменениями – в 4%.

3. Выраженность нефропатии при ревматоидном артрите находится в прямой зависимости от его активности, оцениваемой индексом DAS28, длительности заболевания и титра антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

4. Базисная терапия ревматоидного артрита метотрексатом параллельно с подавлением активности воспалительного процесса способствует замедлению прогрессирования нефропатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленная высокая частота поражения почек при ревматоидном артрите (68,1%) требует обязательного дополнительного обследования при наличии минимальных отклонений в анализах мочи с целью ранней диагностики нефропатии.

2. Для раннего выявления начальных признаков поражения почек при ревматоидном артрите полуколичественное определение микроальбуминурии является оптимальным скрининговым методом.

3. При обнаружении микроальбуминурии у пациентов с ревматоид-

ным артритом целесообразно скорейшее назначение базисной противовоспалительной терапии, так как это ведет к уменьшению риска прогрессирования патологии почек в динамике.

Список литературы

1. Альбуминурия - маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н.А. Мухин, Г.П. Арутюнов, В.В. Фомин // Клиническая нефрология. - 2009. - №1. - С.5-10
2. Амирджанова, В.Н. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Н. Амирджанова. - М., 2008. - 46 с.
3. Антитела к цитруллин-содержащим антигенам в диагностике и прогнозировании течения раннего ревматоидного артрита / И.Б. Беляева, С.В. Лапин, А.В. Созина и др. // Медицинская иммунология. - 2007. - Т. 9, № 1. - С. 77-84.
4. Афанасьев, И.А. Особенности течения заболевания у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия ревматоидного фактора / И.А. Афанасьев // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2013. - Т. 3, № 3. - С. 769.
5. Балабанова, Р.М. Ревматоидный артрит: диагностика, лечение / Р.М. Балабанова // Врач. - 2012. - № 5. - С. 6-9.
6. Батюшин, М.М. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / М.М. Батюшин, Е.А. Выставкина // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 5. - С. 249-252
7. Верлюченко, Е.А. Содержание цитокинов провоспалительного действия в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом / Е.А. Верлюченко, О.В. Гришина, А.В. Безгин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2012. - № 1. - С. 21-22.
8. Вермель, А.Е. Амилоидоз: классификация, клиническая характеристика. Диагностика и лечение / А.Е. Вермель // Клиническая медицина. - 1997. - № 7. - С. 12-17.
9. Взаимосвязь клинической эффективности терапии тоцилизумабом с

уровнем матричной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом / А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков и др. // Терапевтический архив. - 2013. – №5. – С. 25-28

10. Влияние заболевания на качество жизни больных ревматоидным артритом / А.Б. Павлова, В.Г. Кривошапкин, Р.Н. Протопопова и др. // Наука и образование. – 2006. – № 2. – С. 124-128.

11. Воспаление: руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.

12. Дерганова, О.Ю. Применение основных иммунологических показателей ревматоидного артрита в клинической практике / О.Ю. Дерганова // Альманах современной науки и образования. – 2013. – Т. 72, № 5 – С. 60-62.

13. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков: учебное пособие / В.В. Долгов, О.П. Шевченко. – М., 2002. – 67 с.

14. Иванюк, М.В. Клинико-лабораторные проявления раннего ревматоидного артрита / М.В. Иванюк, Т.Г. Данилова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 136.

15. Калюжина, Е.В. Хронический гломерулонефрит в сочетании с хроническим описторхозом: дис. ... д-ра мед. наук / Е.В. Калюжина. – Томск, 2007. – 287 с.

16. Каневская, М.З. К проблеме ревматоидной нефропатии / М.З. Каневская, В.А. Варшавский // Терапевтический архив. – 2003. – № 5. – С. 24-28.

17. Каратеев, Д.Е. О классификации ревматоидного артрита / Д.Е. Каратеев, Ю.А. Олюнин // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 5-16.

18. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек у больных ревматоидным артритом / А.А. Хрюстов, Л.А. Соколова, Т.И. Баранова, Крохина Н.Б. // Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 7. - С. 115-117.

19. Клинико-морфологический анализ лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / М.М. Батюшин, А.З. Мационис, П.Е. Повилайтите и др. // Нефрология и диализ. - 2009. - Т.11, №1. – С.44-48
20. Козлов, В.А. Проблемы эпигенома при ревматоидном артрите / В.А. Козлов // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 9-13.
21. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: Алмаз, 2006. – 118 с.
22. Литвин, А.Ю. Микроальбуминурия: клиническое значение / А.Ю. Литвин // Врач. – 2011. – № 9. – С. 7-13.
23. Митрофанова, Е.И. Пункционная биопсия почки / Е.И. Митрофанова, А.Н. Максудова // Практическая медицина. – 2008. – № 25. – С. 45-47.
24. Морфологические аспекты нефротоксического действия нестероидных противовоспалительных средств / А.Н. Горшков, И.В. Марусов, О.Д. Ягмуров и др. // Нефрология. - 2013. – Т.17, №1. – С.73-77
25. Морфологические варианты поражения почек у больных ревматоидным артритом / Л.А. Соколова, И.Е. Валамина, Н.Б. Крохина, А.А. Хрюстов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – Т. 4, № 37. – С. 92-94.
26. Насонов, Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 9. – С. 372-376.
27. Насонов, Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии / Е.Л. Насонов. – М.: Герус, 2009. – 200 с.
28. Насонов, Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 22. – С. 1009-1012.
29. Насонов, Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней / Е.Л. Насонов. – М.: М-Сити, 1996. – 345 с.

30. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Р.М. Балабанова // Ревматология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290-331.
31. Насонов, Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний: Клинические рекомендации / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова. – М.: БиоХимМак, 2006. – 60 с.
32. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов // Нефрология. - 2012. - Т.16, №1. – С.89-115.
33. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шилова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 696 с.
34. Нефрология: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.
35. Николаев А.Ю. Анализ ведущих факторов прогрессирования хронической болезни почек (обзор литературы) /А.Ю. Николаев // Нефрология и диализ. - 2011. – Т.13, №4. – С.396-402
36. НПВС-нефропатии // Клиническая нефрология. - 2011. - № 5. - С.17-24.
37. Олюнин, Ю.А. Ранний ревматоидный артрит. Современные аспекты диагностики и лечения / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2010. – № 1. – С. 65-70.
38. Петрунько, И.Л. Ревматоидный артрит: первичная инвалидность в иркутской области / И.Л. Петрунько, Л.В. Меньшикова, А.А. Черкасова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2011. – № 3. – С.38-40.
39. Ребров, А.П. Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом / А.П. Ребров, Е.В. Волошинова, М.А. Тяпкина // Клиническая нефрология. – 2011. – № 6. – С. 32-35.

40. Ребров, А.П. Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом / А.П. Ребров, М.А. Тяпкина, Е.В. Волошинова // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 40-42.
41. Реброва, О.Ю. Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях // Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций / под ред. С.Е. Бащинского, В.В. Власова. – М.: МедиаСфера, 2006. – С. 94-105.
42. Салихов, И.Г. Лечение ревматоидного артрита / И.Г. Салихов, С.А. Лапшина, Э.Р. Кириллова // Практическая медицина. – 2008. – № 32. – С. 3-7.
43. Саморядова, О.С. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом: дис. ... канд. мед. наук / О.С. Саморядова. – М., 1992. – 116 с.
44. Саркисова, И.А. Ревматоидный артрит как основная причина развития АА-амилоидоза / И.А. Саркисова, В.В. Рамеев, Л.В. Козловская // Клиническая геронтология. – 2009. – № 2. – С. 14-20.
45. Серологические агглютинационные экспресс-тесты: сборник инструкций / DAC-SpectroMed. – Кишинев, 2008. – 32 с.
46. Сигидин, Я.А. Диффузные болезни соединительной ткани / Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванова. – М.: Медицина, 2004. – 640 с.
47. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 31-45.
48. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей [Электронный ресурс] / М.Ю. Швецов, И.Н. Бобкова, И.Б. Колина, Е.С. Камышова; под ред. Е.М. Шилова. – Саратов, 2011. – Ч. 2. – URL: <http://www.hd13.ru/article/1436/>
49. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова, Н.А. Чемерис // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т.14, № 1. – С. 72-75.

50. Сорокин, Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания, микроальбуминурия и статины: ожидается ли новый прорыв? / Е.В. Сорокин // Русский медицинский журнал. - 2010. Т. 18. № 22. С. 1327-1331.
51. Тяпкина, М.А. Взаимосвязь альбуминурии и кардиоваскулярного риска у больных с ревматоидным артритом / М.А. Тяпкина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 514.
52. Хроническая болезнь почек и программа народосбережения Российской Федерации / Е.М. Шилов, Н.Л. Козловская, Бобкова И.Н. и др. // Клиническая нефрология. - 2010. - №3. – С.29-38
53. Хроническая болезнь почек у больных с ревматоидным артритом / А.Г. Киселева, Г.М. Орлова, И.А. Бердникова, Н.М. Фереферова // Сибирский медицинский журнал. - 2007. – Т.74, №7. – С.90-93
54. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Клиническая нефрология.- 2012. - № 4. - С. 4-26.
55. Хуснутдинова, Л.А. Значение функционального почечного резерва при хронических заболеваниях почек / Л.А. Хуснутдинова, А.Н. Максудова, И.Г. Салихов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С.425-428.
56. Цыбулько, С.В. Клинико-иммунологические аспекты поражения почек при ревматоидном артрит: дис. ... канд. мед. наук / С.В. Цыбулько. – Ярославль, 2000. – 124 с.
57. Черных, Т.М. Особенности «нативного течения» ревматоидного артрита по данным стационарного регистра больных / Т.М. Черных, И.А. Барышникова // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50, № 1. – С. 42-44.
58. Шостак, Н.А. Ранний ревматоидный артрит: алгоритмы диагностики и лечения / Н.А. Шостак, А.А. Мурадянц // Фарматека. – 2011. – № 11. – С. 61-66.
59. Шостак, Н.А. Ревматоидный артрит – современный взгляд на

проблему / Н.А. Шостак // Вестник Росздравнадзора. – 2012. – № 4 – С. 89-91.

60. Шулуток, Б.И. Почки при ревматоидном артрите // Болезни печени и почек / Б.И. Шулуток. – СПб., 1993. – С. 449-455.

61. Яременко, О.Б. Диагностика ревматоидного артрита на ранних стадиях / О.Б. Яременко // Здоровье Украины. – 2008. – № 5/1. – С. 63-65.

62. A methodological problems in comparing the severity of rheumatoid arthritis between populations / A. Ali-Gomba, A. Silmon, A. Adebajo et al. // Br. J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 34. – P. 781-784.

63. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis / Y. Koseki, C. Terai, M. Moriguchi et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 327-331.

64. A Soft Coral-Derived Compound, 11-epi-Sinulariolide Acetate Suppresses Inflammatory Response and Bone Destruction in Adjuvant-Induced Arthritis [Electronic resource] / Y.Y. Lin, Y.H. Jean, H.P. Lee HP et al. // PLoS One. – 2013. – May 13. – URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0062926>

65. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein / J.D. Gillmore, L.B. Lovat, M.R. Persey et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 24-29.

66. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis / M. Nakano, M. Ueno, S. Nishi et al. // Clin. Nephrol. – 1998. – Vol. 50. – P. 154-160.

67. Anticitrulin antibody and the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis / M.J. Haye Salinas, S. Retamozo, L. Vetorazzi et al. // Medicina. – 2013. Vol. 73; №1. P.21-25.

68. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints / U.M. Døhn, B.J. Ejbjerg, M. Court-Payen et al. // Arthritis. Res. Ther. – 2006. – Vol. 8, N 4. – R110.

69. Association of (Q)R/ KRRRA positive HLADRB1 alleles disease progression in early active and severe rheumatoid arthritis / C. Seidl, U. Koch, T. Buhleier et al. // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 773-776.
70. Association of the course of collagen-induced arthritis with distinct patterns of cytokine and chemokine messenger RNA expression / S. Thornton, L.E. Duwel, G.P. Boivin et al. // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 1109-1118.
71. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis / V.P. Nell, K.P. Machold, T.A. Stamm et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1731–1736.
72. Avouac, J. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review / J. Avouac, L. Gossec, M. Dougados // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 845-851.
73. Bach, R. Fibrinolytic and fibrin stabilizing activity of synovial membranes / R. Bach, J. Gormsen // *Ann. Rheum. Dis.* – 1976. – Vol. 29. – P. 287-293.
74. Bacon, P.A. Extra-articular rheumatoid arthritis / P.A. Bacon, R.J. Moots // *Arthritis and allied conditions* / eds. W.J. Koopman et al. – 13-th. ed. – Baltimore: Williams&Wilkins, 1997. – P. 1071-1089.
75. Bacon, P.A. Extra-articular rheumatoid arthritis // *Arthritis and Allied Conditions* / eds. D.J. McCarty, W.J. Koopman. – 12th ed. – Philadelphia, 1993. – P. 811–838.
76. Bendtsen, P. Severity of rheumatoid arthritis, function and quality of life: sub-group comparisons / P. Bendtsen, J.O. Hörnquist // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 495-502.
77. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort / T. Funck-Brentano, F. Etchepare, S.J. Joulin et al. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48, N 12. – P. 1515-1519.
78. Burrage, P.S. Matrix metalloproteinase: role in arthritis / P.S. Burrage,

K.S. Mix, C.E. Brinckerhoff // *Front. Biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 529-543.

79. C/EBP beta in rheumatoid arthritis: correlation with inflammation, not disease specificity / R.M. Pope, R. Lovis, S. Mungre et al. // *Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 91. – P. 271-282.

80. c-Fos/activator protein-1 transactivates wee1 kinase at G1/S to inhibit premature mitosis in antigenspecific Th1 cells / H. Kawasaki, K. Komai, Z. Ouyang et al. // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 4618-4627.

81. Cockcroft, D. W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. W. Cockcroft, M. H. Gault // *Nephron*, 1976. - Vol. 16. - P.31-41

82. Characteristics and prognosis of normoalbuminuric type 1 diabetic patients / P.L. Poulsen, E. Ebbenhøj, K.W. Hansen, C.E. Mogensen // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22, N 2. – P. B72-75.

83. Citrullination is an inflammationdependent process / D. Makrygiannakis, E. Klint, I. Lundberg et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1219-1222.

84. Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis / E. Vossenaar, S. Nijenhuis, M. Helsen et al. // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48, N 9. – P. 2489-2500.

85. Cobb, S. Length of life and cause 39 of death in rheumatoid arthritis / S. Cobb, F. Anderson, W. Bauer // *N. Engl. J. Med.* – 1953. – Vol. 249. – P. 553-556.

86. Current management: Management of rheumatic diseases in the era of biological anti-rheumatic drugs / Y.T. Konttinen, S. Seitsalo, M. Lehto, S. Santavirta // *Acta Orthop.* – 2005. – Vol. 76, N 5. – P. 614—619.

87. Dayer, J.M. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts / J.M. Dayer, B. Beutler, A. Cerami // *J. Exp. Med.* – 1985. – Vol. 162, N 6 – P. 2163-2168.

88. Destructive arthritis without lymphocyte infiltration in H2-c-fos transgenic mice / S. Shiozawa, Y. Tanaka, T. Fujita, T. Tokuhisa // *J. Immunol.* – 1992. – Vol. 148. – P. 3100-3104.

89. Determination of cytokines in synovial fluids: correlation with diagnosis

and histomorphological characteristics of synovial fluid / P. Kahle, J.G. Saal, K. Schaudt et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1992. – Vol. 51. – P. 731-734.

90. Development and assessment of rheumatoid arthritis severity: results of Delphi panel / D. Carbal, J.N. Katz, E. Weinblatt et al. // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 53. – P. 61-66.

91. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment / J.L. Gross, M.J. de Azevedo, S.P. Silveiro et al. // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 281. – P. 164-176.

92. Direct evidence of high DNA binding activity of transcription factor AP-1 in rheumatoid arthritis synovium / K. Fujisawa, T. Kobata, T. Hasunuma et al. // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 912-918.

93. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide / P. Emery, F.C. Breedveld, M. Dougados et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61, N 4 . – P. 290—297.

94. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis: comparative study / A. Ates, G. Kinikli, M. Turgay et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 538-545.

95. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study [Electronic resource] / S.F. Nielsen, S.E. Bojesen, P. Schnohr, B.G. Nordestgaard // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – e5244. – URL: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e5244?view=long&pmid=22956589>

96. El-Gabalawy, H.S. Anti-Sa antibodies: prognostic and pathogenetic significance to rheumatoid arthritis / H.S. El-Gabalawy, J.A. Wilkins // *Arthritis Res. Ther.* – 2004. – Vol. 6. – P. 86-89.

97. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / B. Combe, R. Landewe, C. Lukas, H.D. Bolosiu et al. // *Ann. Rheum. Dis.*, 2007. - Vol. 66. – P.34-45

98. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence

trends and risk factors over 46 years / C. Turesson, W.M. O'Fallon, C.S. Crowson et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62, N 8. – P. 722-727.

99. Extremity magnetic resonance imaging assessment of synovitis (without contrast) in rheumatoid arthritis may be less accurate than power Doppler ultrasound / J.E. Freeston, A.K. Brown, E. Hensor et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, N 9. – P. 1351.

100. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. / C.C. Erhardt, P.A. Mumford, P.J.W. Venables, R.S. Maini // *Ann. Rheum. Dis.* – 1989. – Vol. 48, N 1. – P. 7-13.

101. Fassbender, H.G. Is pannus a residue of inflammation? / H.G. Fassbender // *Arthritis Rheum.* – 1984. – Vol. 27. – P. 956-957.

102. Fassbender, H.G. Joint destruction in various arthritic diseases // *Articular cartilage biochemistry* / eds. K. Kuettner et al. – New York: Raven Press, 1986. – P. 371-389.

103. Finnegan, A. Pathways for interleukin-1-driven arthritis / A. Finnegan, P.D. Doodles // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 3282-3285.

104. Foster, A.C. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing 36 necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis / A.C. Foster, S.L. Forstot, L.A. Wilson // *Ophthalmology.* – 1984. – Vol. 91. – P. 1253-1263.

105. Gary, A.K. Combined structural and synovial assessment for improved ultrasound discrimination of rheumatoid, osteoarthritic, and normal joints: a pilot study / A.K. Gary, W.C. Grant, O.C. Daniel // *Open rheumatol. J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 199-206.

106. Gordon, D.A. The extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. A systematic 34 analysis of 127 cases / D.A. Gordon, J.L. Stein, I. Broder // *Am. J. Med.* – 1973. – Vol. 54. – P. 445-452.

107. Harris, E.D. Extra-articular complications of 14 rheumatoid arthritis / E.D. Harris // *Kelley's Textbook of Rheumatology* / eds. W.N. Kelley, E.D. Harris, S. Ruddy et al. – 4th ed. – Philadelphia: Elsevier, 1993. – P. 895-900.

108. Henderson, B. Arthritogenic actions of recombinant IL-1 and TNF in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo / B. Henderson, E.R. Pettipher // *Clin. Exp. Immunol.* – 1989. – Vol. 75. – P. 306-310.
109. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis / U. Wagner, S. Kaltenhauser, H. Sauer et al. // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 341-351.
110. Hoshii, Y. Histopathological diagnosis of amyloidosis / Y. Hoshii // *Rinsho Byori.* – 2006. – Vol. 54. – P. 513-518.
111. How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis / G. Schett, C. Stach, J. Zwerina et al. // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 2936-2948.
112. Human weel kinase is directly transactivated by and increased in association with c-Fos/AP-1: rheumatoid synovial cells overexpressing these genes go into aberrant mitosis / H. Kawasaki, K. Komai, M. Nakamura et al. // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22. – P. 6839-6844.
113. IgG and IgM rheumatoid factor synthesis in rheumatoid synovial membrane cell cultures / R.M. Wernick, P.E. Lipsky, E. Marban-Arcos et al. // *Arthritis Rheum.* – 1985. – Vol. 28. – P. 742-752.
114. Ikeda, S. Diagnosis and treatment in systemic amyloidosis / S. Ikeda // *Rinsho Byori.* – 2008. – Vol. 56, N 2. – P. 121—129.
115. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-1 β and TNF α , by human macrophages / D.V. Jovanovic, J.A. Di Battista, J. Martel-Pelletier et al. // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 3513-3521.
116. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigeninduced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis / P.K. Wong, J.M. Quinn, N.A. Sims et al. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 158-168.
117. Involvement of simultaneous multiple transcription factor expression, including cAMP responsive element binding protein and OCT-1, for synovial cell

outgrowth in patients with rheumatoid arthritis / S. Wakisaka, N. Suzuki, M. Takeno et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1998. – Vol. 57. – P. 487-497.

118. Is lowdose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature / H. Izzedine, V. Launay-Vacher, S. Karie et al. // *Clin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 64. – P. 315–319.

119. Jain, M. Musculoskeletal ultrasound in the diagnosis of rheumatic disease / M. Jain, J. Samuels // *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* – 2010. – Vol. 68, N 3. – P. 183-190.

120. Kark, R. M. Needl biopsy of the kidney / R. M. Kark // *Lancet*, 1956. - №1. - C. 51.

121. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study / S. Karie, F. Gandjbakhch, N. Janus et al. // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 350–354.

122. Kidney involvement in rheumatoid arthritis / A. Icardi, P. Araghi, M. Ciabattoni et al. // *Reumatismo.* – 2003. – Vol. 55, N 2. – P. 76-85.

123. Klausen, K.P. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases / K.P. Klausen, H. Scharling, J.S. Jensen // *J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 260. – P. 231–237.

124. *Primer on the Rheumatic Diseases* / eds. J.H. Klippel, J.H. Stone, L.E.J. Crofford, P.H. White. – 12th ed. – Atlanta: Ga Arthritis Foundation, 2001. – P. 209-225.

125. Loo van den, A.A.J. Effects of murine recombinant IL-1 on synovial joints in mice: measurement of patellar cartilage metabolism and joint inflammation / A.A.J. van den Loo, W.B. van den Berg // *Ann. Rheum. Dis.* – 1990. – Vol. 49. – P. 238-245.

126. McInnes, I. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. McInnes, G. Schett // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 7, N 6. – P. 429-442.

127. MHC variants and articular disease severity in rheumatoid arthritis / M.J.

McMahon, M.C. Hillarby, R.W. Clarkson et al. // *Br. J. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 32. – P. 899-902.

128. Microscopic polyangiitis in a patient with rheumatoid arthritis / R. Palomar, O. Castaneda, E. Rodrigo et al. // *Nefrologia.* – 2005. – Vol. 25. – P. 438–441.

129. Molecular mechanism of immune response, synovial proliferation and apoptosis in rheumatoid arthritis / N. Hasunuma, T. Kato, T. Kobata et al. // *Springer Semin. Immunopathol.* – 1998. – Vol. 20. – P. 41-52.

130. Muscle involvement in rheumatoid arthritis: clinicopathological study of 21 symptomatic cases / O. Miro, E. Pedrol, J. Casademont et al. // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 1996. – Vol. 25. – P. 421-428.

131. Nakamura, T. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis / T. Nakamura, S. Higashi, K. Tomoda // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 518-522.

132. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year follow up study / E. Thomas, D.P. Symmons, D.H. Brewster et al. // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 958-965.

133. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis / H.J. Lachmann, H.J. Goodman, J.A. Gilbertson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, N 23. – P. 2361—2371.

134. Osteoclasts are essential for TNF-mediated joint destruction / K. Redlich, S. Hayer, R. Ricci et al. // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1419-1427.

135. Overexpression of zinc-finger transcription factor Z-225/Egr-1 in synoviocytes from rheumatoid arthritis patients / W.K. Aicher, A.H. Heer, A. Trabandt et al. // *J. Immunol.* 1994. – Vol. 152. – P. 5940-5948.

136. Päi, S. Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis / S. Päi, L. Päi, R. Birkenfeldt // *Scand. J. Rheumatol.*

– 1998. – Vol. 27. – P. 252-256.

137. Pap, T. Matrix metalloproteinases / T. Pap, S. Gay, G. Schett // *Biological therapies in rheumatology* / eds. J.S. Smolen, P.E. Lipsky. – London: Taylor & Francis Ltd., 2002. – P. 483-497.

138. Pepys, M.B. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein / M.B. Pepys, M.L. Baltz // *Adv. Immunol.* – 1983. – Vol. 34. – P. 141-212.

139. Pepys, M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1805-1812.

140. Predictive value of antibodies to citrullinated peptides and rheumatoid factors in anti-TNF-alpha treated patients / F. Bobbio-Pallavicini, R. Caporali, C. Alpini et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1109. – P. 287-295.

141. Predictors of extra-articular manifestation in rheumatoid arthritis / C. Turesson, L. Jacobsson, U. Bergström et al. // *Scand. J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 29. – P. 358-364.

142. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study / K. Karstila, M. Korpela, S. Sihvonon, J. Mustonen // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26, N 12. – P. 2089-2095.

143. Proliferation of T-cells, macrophages, neutrophilic granulocytes and fibroblast-like cells in the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis / K. Schaser, R.W. Kinne, H. Beil et al. // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* – 1996. – Vol. 80. – P. 276-280.

144. Promoting export of macrophage cholesterol: the physiological role of a major acute phase protein, serum amyloid A. / S. Tam, A. Flexman, J. Hulme et al. // *J. Lipid. Res.* – 2002. – Vol. 43. – P. 1410-1420.

145. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints / A.K. Scheel, K.G. Hermann, S. Ohrndorf et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. –

Vol. 65, N 5. – P. 595-600.

146. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints / M. Backhaus, G.R. Burmester, D. Sandrock et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61, № 10. – P. 895-904.

147. Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis / S. Shimizu, S. Shiozawa, K. Shiozawa et al. // *Arthritis Rheum.* – 1985. – Vol. 28. – P. 25-31.

148. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against CCP before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset / E. Berglin, T. Johansson, U. Sundin et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 453-458.

149. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis / T. Jónsson, S. Arinbjarnarson, J. Thorsteinsson et al. // *Scand. J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 24. – P. 372–375.

150. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis / H.J. Helin, M.M. Korpela, J.T. Mustonen, A.I. Pasternack // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 242–247.

151. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis / S. Sihvonen, M. Korpela, J. Mustonen et al. // *Nephron Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 96. – P. 107–114.

152. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin / E.R. Vossenaar, N. Despres, E. Lapointe et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2004. – Vol. 6. – P. 142-150.

153. Rheumatoid synovial cell proliferation, transformation and fibronectin secretion in culture / R.A. Jacobs, D. Perrett, J.M. Axon et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 717-723.

154. Ridker, P.M. *Cardiology Patient Page*. C-reactive protein: a simple test

to help predict risk of heart attack and stroke / P.M. Ridker // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 81-85.

155. Scott, D.G.I. Systemic rheumatoid vasculitis:a clinical and laboratory study 37 of 50 cases / D.G.I. Scott, P.A. Bacon, C.R. Tribe // *Medicine (Baltimore)*. – 1991. – Vol. 60. – P. 288-297.

156. Scott, D.L. Radiological progression in established rheumatoid arthritis / D.L. Scott // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 69. – Suppl. – P. 55-65.

157. Scott, D.L. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis / D.L. Scott, G.H. Kingsley // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 704-712.

158. SeMet Inhibits IL-1 β -Induced Rheumatoid Fibroblast-Like Synoviocytes Proliferation and the Production of Inflammatory Mediators [Electronic resource] / X. Ying, X. Chen, S. Cheng et al. // *Biol. Trace Elem. Res.* –2013. – May 17. – URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12011-013-9696-6>

159. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis / G. Cunnane, S. Grehan, S. Geoghegan et al. // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 58-63.

160. Serum matrix metalloproteinase 3 levels in comparison to C-reactive protein in periods with and without progression of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis / M. Posthumus, P. Limburg, J. Westra et al. // *Clin. Exp. Rheum.* – 2003. – Vol. 21. – P. 465-472.

161. Severe extra-articular disease manifestations are associated with increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / C. Turesson, R.L. McClelland, T.J.H. Christianson, E.L. Matteson // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, N 1. – P. 70-75.

162. Severity of rheumatoid arthritis in Portuguese patients: comment on the article by Drosos et al and on the letter by Ronda et al / J.E. Fonseca, H. Canhao, F. Costa Dias et al. // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 470-471.

163. Shiozawa, S. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction / S. Shiozawa, K. Shiozawa, T. Fujita // *Arthritis Rheum.* –

1983. – Vol. 26. – P. 472-478.

164. Shiozawa, S. Presence of HLA-DR antigen on synovial type A and B cells: an immunoelectron microscopic study in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and normal traumatic joints / S. Shiozawa, K. Shiozawa, T. Fujita // *Immunology*, – 1983. – Vol. 50. – P. 587-594.

165. Shmerling, R.H. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility / R.H. Shmerling, T.L. Delbanco // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. – P. 528-534.

166. Spontaneous expression of immediately-early response genes c-fos and egr-1 in collagenase-producing rheumatoid synovial fibroblasts / A. Trabandt, W.K. Aicher, R.E. Gay et al. // *Rheumatol. Int.*, 1992. – Vol. 12. – P. 53-62.

167. Synovial fluid matrix metalloproteinase 3 levels are increased in inflammatory arthritis whether erosive or not / C. Ribbens, B. Andre, O. Kaye et al. // *Rheumatology*. – 2000. – Vol. 39. – P. 1357-1365.

168. Synovial synthesis of rheumatoid factors and immune complex constituents in early arthritis / V. Jones, P.C. Taylor, R.K. Jacoby, T.B. Wallington // *Ann. Rheum. Dis.* – 1984. – Vol. 43. – P. 235-239.

169. Teitelbaum, S.L. RANKing c-Jun in osteoclast development / S.L. Teitelbaum // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 463-465.

170. The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: phase 2 methodological report / T. Neogi, D. Aletaha, A.J. Silman et al. // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62. – P. 2582-2591.

171. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett, S.M. Edworthy, D.A. Bloch et al. // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 315-324.

172. The contribution of human c-fos DNA to cultured synovial cells: a transfection study / Y. Kuroki, S. Shiozawa, R. Yoshihara, T. Hotta // *J. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 20. – P. 422-428.

173. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific

antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin / C. Masson-Bessiere, M. Sebbag, E. Girbal-Neuhauser et al. // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 4177-4184.

174. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population / F. Irie, H. Iso, T. Sairenchi et al. // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 1264–1271.

175. Tigh, H. Rheumatoid factor / H. Tigh, D. Carson // *Textbook of rheumatology* / eds. W.N. Kelley, E.D. Harris, S. Ruddy, C.B. Sledge. – Philadelphia: WB Saunders, 1997. – P. 241-249.

176. Tumor necrosis factor stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction / K. Kobayashi, N. Takahashi, E. Jimi et al. // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 191. – P. 275-286.

177. Turesson, C. Extra-articular rheumatoid arthritis; prevalence and mortality / C. Turesson, L. Jacobsson, U. Bergström // *Rheumatology (Oxford)*. – 1999. – Vol. 38, N 7. – P. 668-674.

178. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman et al. // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, N 9. – P. 2569-2581.

179. Uhlig, T. Is rheumatoid arthritis disappearing / T. Uhlig, T.K. Kvien // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 7-10.

180. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination / M. Szkudlarek, M. Klarlund, E. Narvestad et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8, N 2. – P. R52.

181. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination / M. Szkudlarek, E. Narvestad, M. Klarlund et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, N 7. – P. 2103-2112.

182. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases / D.E. Furst, F.C. Breedveld, J.R. Kalden et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 2-14.

183. Validation of the Disease Activity Score 28 (DAS28) disease progression in patients with rheumatoid and EULAR response criteria based on CRP against arthritis, and comparison with the DAS28 based on ESR / G. Wells, J. Becker, J. Teng et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, N 6. – P. 954-960.

184. Voskuyl, A.E. The 40 mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis / A.E. Voskuyl, A.Z. Zwinderman, M.L. Westedtetal // *Arthr. Rheum.* – 1996. – Vol. 39. – P. 266-271.

185. Widemann, B.C. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity / B.C. Widemann, P.C. Adamson // *Oncologist.* – 2006. – Vol. 11. – P. 694-703.