

# ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

*Л.О. Зуб, С.В. Роборчук, В.Т. Кулачек, Т.П. Мороз*

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці

**Ключові слова:**  
ревматоїдний артрит, хронічна хвороба нирок, прогресування.

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №3 (69). С.117-124.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019.281

E-mail:  
int\_medicine@  
bsmu.edu.ua

*У статті наведено сучасні уявлення щодо патогенетичних механізмів прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на ревматоїдний артрит. Вказано на результати сучасних досліджень як в Україні, так і у світі, які зазначають зростання частоти коморбідної патології нирок у хворих на ревматоїдний артрит.*

**Мета роботи** - проаналізувати стан питання взаємовпливу прогресування хронічної хвороби нирок та ревматоїдного артриту в сучасній медичній літературі.

*У роботі наведено дані про особливості дисбалансу імунних факторів за наявності ревматоїдного артриту, що мають високу спорідненість до ниркової тканини та забезпечують реалізацію цитокінового ураження тканини нирок. Показано різні види уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит та патогенетичні механізми, що призводять до цього. Розкрито роль імунних факторів, системи коагуляції, клітинних дисфункцій при різних типах ураження нирок у хворих на ревматоїдний артрит.*

**Висновки.** Проаналізувавши доступні літературні джерела, можна стверджувати, що механізми прогресування ревматоїдного артриту та хронічної хвороби нирок на тлі вказаної патології є взаємопов'язаними через подібну реалізацію дії клітинних та молекулярних запальних медіаторів, що виявляються як при ревматоїдному артриті, так і при хронічній хворобі нирок. Необхідно зосередити увагу на вивченні механізмів поєданого взаємообтяження перебігу і прогресування хронічної хвороби нирок на тлі ревматоїдного артриту, що допоможе у виборі та оптимізації тактики лікування та ведення пацієнтів з вищевказаною поєднаною коморбідною патологією нирок та ревматоїдним артритом.

**Ключевые слова:**  
ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек, прогрессирование.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №3 (69). С.117-124.

## ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*Л.А. Зуб, С.В. Роборчук, В.Т. Кулачек В.Т., Т.П. Мороз*

*В статье приведены современные представления о патогенетических механизмах прогрессирования хронической болезни почек у больных ревматоидным артритом. Показаны результаты современных исследований как в Украине, так и в мире, которые определяют возрастание частоты коморбидной патологии почек у больных ревматоидным артритом.*

**Цель работы** - проанализировать состояние вопроса взаимовлияния прогрессирования хронической болезни почек и ревматоидного артрита в современной медицинской литературе.

*В работе приведены данные по особенностям дисбаланса иммунных факторов при наличии ревматоидного артрита, которые имеют высокое сродство к почечной ткани и обеспечивают реализацию цитокінового поражения ткани почек. Показано различные типы поражения почек у больных ревматоидным артритом и патогенетические механизмы, приводящие к этому. Раскрыта роль иммунных факторов, системы коагуляции, клеточных дисфункций при различных типах поражения почек у пациентов с ревматоидным артритом.*

**Выводы.** Проанализировав доступные литературные источники, можно утверждать, что механизмы прогрессирования ревматоидного артрита и хронической болезни почек на фоне данной патологии являются взаимосвязанными из-за подобной реализации действия клеточных и молекулярных медиаторов воспаления, которые выявляются как при ревматоидном артритом, так и при хронической болезни почек. Необходимо сконцентрировать внимание на изучении механизмов взаимного осложнения течения и прогрессирования хронической болезни почек на фоне ревматоидного артрита. Это поможет в выборе и оптимизации тактики лечения, а также ведения пациентов с вышесказанной сочетанной коморбидной патологией почек и ревматоидным артритом.

**PECULIARITIES OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

*L. O. Zub, S. V. Roborchuk, V. T. Kulachek, T. P. Moroz*

*Current conceptions concerning pathogenetic mechanisms of the chronic kidney disease development in patients suffering from rheumatoid arthritis are given in the article. The results of the present investigations both in Ukraine and in the world, indicating an increase of the kidney comorbid pathology frequency in patients with rheumatoid arthritis, are shown at.*

**The aim of the work is to analyse the issue state of the mutual influence of the chronic kidney disease progress and rheumatoid arthritis in the current medical literature.**

*Data about specific features of the immune factors imbalance at the presence of rheumatoid arthritis which have high relationship with the renal tissue and provide realization of cytokine damage of the kidney tissue, are cited in the article. Different kinds of the kidney damage in patients suffering from rheumatoid arthritis and pathogenetic mechanisms, leading to it, are given in the paper. The role of the immune factors, coagulation system, cellular dysfunctions at various types of injury in patients with rheumatoid arthritis have been revealed.*

**Conclusions.** *Having analysed the accessible literary sources, it is possible to affirm that mechanisms of the development of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease against a background of the given pathology are interdependent because of the similar realization of the action of the cellular and molecular inflammatory mediators, revealed both at rheumatoid arthritis and chronic renal disease. Attention should be paid to the studying of the mechanisms of the combined mutual aggravation of the clinical course and development of the chronic kidney disease against a background of rheumatoid arthritis, that will help in the choice and optimization of the treatment technique and conduction of patients with the aforesaid combined comorbidity pathology of the kidneys and rheumatoid arthritis.*

**Key words:**  
*rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, progress.*

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №3 (69). P.117-124.

**Вступ**

Останнє десятиліття ознаменувалося істотним прогресом у розшифровці патогенетичних механізмів розвитку та прогресування ревматоїдного артриту (РА). Результати сучасних досліджень як в Україні, так і у світі зазначають зростання частоти коморбідної патології нирок у хворих на РА [1, 7].

Патологію нирок виявляють у хворих на РА з високою частотою - біля 60%, за даними різних авторів [1, 5]. У хворих на РА трапляються різноманітні захворювання нирок: вторинний амілоїдоз нирок, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, васкуліт ниркових судин, нефросклероз, а в деяких випадках - їх поєднання [1, 3, 5]. Етіологічно дуже умовно ураження нирок у хворих на РА можна розділити на 2 групи: по-перше, це нефропатія як одне з екстраартикулярних проявів чи ускладнень самого РА, наприклад, васкуліт ниркових судин, хронічний гломерулонефрит, вторинний амілоїдоз; у другому випадку - як ускладнення медикаментозної терапії РА: анальгетична нефропатія, медикаментозний гломерулонефрит [3, 5, 8, 9].

**Мета роботи**

Проаналізувати стан питання впливу прогресування хронічної хвороби нирок на перебіг ревматоїдного артриту в сучасній медичній літературі.

**Основна частина**

Найсуттєвішим патогенетичним аспектом розвитку РА на сьогодні вважають, перш за все, реакцію судин синовії на появу невідомого антигена й переробку його макрофагами, при чому відбувається підвищення

проникності судинної стінки та вихід за межі судинного русла активованих Т-лімфоцитів. Це супроводжується підвищеною продукцією речовин міжклітинної взаємодії - цитокінів. При РА переважає продукція цитокінів із прозапальною деструктивною дією: фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП $\alpha$ ), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерферон- $\gamma$  (ІФ $\gamma$ ) та ін. Продукція цитокінів забезпечує хемотаксис і залучення до підсиновіальної тканини нових формених елементів, що утворюють змішані Т-В-клітинні лімфоцитарні інфільтрати, які стали підставою для визначення РА як "незлужкісного лімфопроліферативного захворювання", що, на думку деяких дослідників-ревматологів, потребує ранньої активної (агресивної) терапії. Слід звернути увагу на те, що у цьому випадку В-лімфоцити через трансформацію у плазматичні клітини забезпечують продукцію антитіл; при РА - це антитіла до власного агрегованого  $\gamma$ -глобуліну (ревматоїдні фактори (РФ), які, потрапляючи в синовіальну рідину, фагоцитуються залученими фагоцитами), які, у свою чергу, можуть поглинатися макрофагами [11, 14].

Процеси клітинної взаємодії і фагоцитозу в синовії, прилеглих структурах і синовіальній рідині супроводжуються руйнуванням клітин, що призводить до викиду значної кількості біологічно активних речовин - цитокінів, простагландинів, металопротейназ, посилюючи запалення і деструкцію суглобових тканин [5, 11].

Цитокінова стимуляція синовії, ендотеліальних клітин і фібробластів спричинює проліферацію синовіальної тканини, розростання капілярної мережі та колагенізацію. Порожнина суглоба зменшується, утворена грануляційна тканина (ревматоїдний панус) руйнує

хрящ і росте у субхондральну кістку, руйнуючи її, що рентгенологічно виявляється кістковими ерозіями. Отже, заміщення нормальних структур суглоба новоутвореною сполучнотканинною структурою призводить до деформації і порушення його функцій [4, 9].

Вищеперелічені фактори мають високу спорідненість до ниркової тканини та забезпечують реалізацію цитокінового ураження тканини нирок.

Дисбаланс імунної відповіді, який виникає у відповідь на різке зростання вмісту прозапальних імунних факторів, є основою для виникнення патології нирок. Одночасно зменшується активність ретикулоендотеліальної системи, призупиняється переробка надлишку імунних комплексів, які осідають в мезангіумі та викликають ушкодження клубочків нирок, що відбувається внаслідок розвитку гломерулярних ушкоджень нирок у хворих на РА [3, 4, 9].

Є дані про участь комплементу у видаленні імунних комплексів з організму в системному кровотоці. За допомогою рецептора C3b, відомого як 1 рецептора комплементу (CR1), імунні комплекси під'єднуються до еритроцитів та інших клітин, що циркулюють у крові. у подальшому вказані комплекси розпізнаються та видаляються моноцитарно-макрофагальною системою. Ці дані можна підтвердити тим, що у хворих, у яких наявний дефіцит комплементу, нерідко розвивається гломерулонефрит. Також гломерулонефрит може спричинювати гіпокомплементемію через скупчення комплементу в ділянках осідання імунних комплексів. Осідання імунних комплексів на фільтраційних мембранах викликає активацію системи комплементу, що, у свою чергу, спричинює виділення вазоактивних речовин, які є медіаторами гострого запалення. Саме останні відіграють важливу роль у пошкодженні базальної мембрани [3, 4]. Активація системи комплементу відіграє важливу роль у розвитку запалення та імунної відповіді, активації фагоцитів та синтезі цитокінів, як було вказано вище. Відзначено, що при РА збільшення рівня розчинних форм рецепторів ФНП $\alpha$  та ІЛ-6 корелює з запальною активністю захворювання: лабораторними показниками (рівнем ШОЕ та концентрацією С-реактивного білка) і клінічними параметрами суглобового запалення (вираженість болю, тривалість ранкової скрутості). Склерозуючим ефектом наділені тромбоцитарний фактор росту (тц-ФР) і трансформуючий фактор росту (ТФР). Фіброгенні властивості ТФР продемонстровані в експериментах, коли повторні ін'єкції цитокіну мишам спричиняли важкий нирковий і печінковий фіброз [4, 9, 11]. Частіше при РА виявляють мезангіопроліферативний (34%) та мембранозний (31%) гломерулонефрити, значно рідше - гломерулонефрит з мінімальними змінами (11%) і мембранопрولیферативний (7%) [9, 17]. За даними Helin H.J. та співавторів (1995 р.), у пацієнтів з ізольованою протеїнурією однаково часто виявлявся мезангіопроліферативний і мембранозний гломерулонефрит. У пацієнтів з гематурією вдвічі частіше виявляли мезангіопроліферативний гломерулонефрит [9,17]. Мезангіопроліферативний гломерулонефрит є найбільш характерним проявом РА. У 2/3 випадків він виникає на початку РА, ще до призначен-

ня будь-якої терапії [9, 11, 16]. Клінічно мезангіопроліферативний гломерулонефрит, як правило, поєднується з високою активністю РА, підвищенням у крові рівня Іg М і ІgА, які можуть бути у складі імунних депозитів. Сечовий синдром протягом декількох років може бути транзиторним або стійким, залежно від важкості захворювання. При прогресуванні гломерулонефриту приєднується артеріальна гіпертензія (АГ), що прискорює нефросклероз з розвитком хронічної ниркової недостатності [9, 14]. Трапляється також важкий тип ураження нирок при РА у вигляді сегментарного некрозу з відкладенням фібрину [9, 17].

Одним із шляхів виведення з організму імунних комплексів є виділення через нирки. Через них фільтрується значна кількість крові з утворенням та накопиченням у клубочках імунних комплексів. Місце їх накопичення в клубочках визначається зарядом та розмірами імунних комплексів. Молекули з позитивним зарядом без перешкод проникають у субепітеліальний простір у зв'язку з поліаніонною природою базальної мембрани. У мезангіумі осідають великі за розмірами імунні комплекси, які утворюються з антитіл з високою афінністю до антигену. У периферичних ниркових петлях субепітеліально розташовані імунні комплекси середнього та малого розмірів, які утворюються за низької афінності антитіл до антигенів [14, 15].

Аналізуючи зв'язок ниркової патології з лікуванням РА встановлено, що гломерулонефрит з мінімальними змінами, зазвичай, є ускладненням терапії нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), який маніфестує, як правило, через 2-6 тижнів від початку лікування. Під час проведення електронної мікроскопії знаходять злиття між собою коротких відростків подоцитів. У деяких випадках фіксуємо прояви моонуклеарної інфільтрації і значний набряк інтерстицію, а також дистрофія клітин епітелію ниркових каналців, що вказує на поєднання гломерулонефриту з мінімальними змінами з гострим інтерстиціальним нефритом [9, 17]. Клінічно спостерігають ізольовану протеїнурію (помірну чи масивну з розвитком нефротичного синдрому), що може потребувати застосування глюкокортикоїдів [9, 16]. Мембранозний гломерулонефрит у 2/3 випадків також чітко пов'язаний з лікуванням препаратами золота (зараз майже не використовується), чи рідше з НПЗП [9, 15]. В 1/3 випадків мембранозна нефропатія не має відношення до здійснюваної терапії, оскільки зміни в аналізах сечі з'являлись до того, як призначалася будь-яка терапія. В такому випадку це можна розглядати як прояв ревматоїдного процесу. Морфологічні зміни при мембранозній нефропатії включають також наявність імунних депозитів [9, 14, 17, 19].

Встановлено зв'язок між серопозитивністю, підвищенням рівня ІgМ та ІgА і важкістю ниркової патології при РА. Вважають, що масивна присутність імунних депозитів в нирках при РА сприяє швидшому розвитку медикаментозних уражень [11, 15, 16, 19].

Механізми прогресування уражень нирок з розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН), розглядають з точки зору впливу також неімунних факторів. Отже, значну роль в механізмі ураження клубочків відіграє

система коагуляції. Велика кількість фібрину затримує тромбоцити, які за допомогою C3 і Fc-рецепторів утворюють мікротромби. Останні можуть дегранулювати, виділяючи вазоактивні речовини, які збільшують проникність судин [9,19].

Сьогодні широко досліджуються клітинні дисфункції при різноманітних захворюваннях, виявлено значний вплив на них порушення реологічних властивостей крові і мікроциркуляторний стан, де значну роль відіграє ушкодження мембран еритроцитів. Оскільки стан еритроцитів, їх мембран є цінним показником порушення кровообігу, його чутливість та інформативність є високими, у патогенезі ревматоїдної нефропатії є важливим визначення морфофункціональних властивостей еритроцитів [15]. У процесі черз капілярного обміну значну роль відіграють еритроцити. Вони беруть участь у регуляції клітинного метаболізму при різноманітних факторах зовнішнього середовища. Крім транспортної функції кисню, еритроцити транспортують і біологічно активні речовини (фібриноген, фактори зсідання крові-VII, IX, XI, XII, гормони, медіатори, уроркіназу, плазміноген та інші). Для цього еритроцитам важливо зберігати еластичність, адже в нирковому кровотоці діаметр судин часто менший за розміри еритроцитів, і для їх проходження крізь їх просвіт необхідна якісна дефігурація еритроцитів. Тут має значення стан еритроцитарної мембрани, яка складається із шару ліпідів, білків, має особливості білкового скелета. До складу останнього входить протеїн спектрин, що знаходиться з внутрішньої сторони мембрани еритроцита і з актином бере участь у дефігурації еритроцита. Щільність ліпідного шару мембрани еритроцита має також велике значення для виконання його функції [12, 14].

Залишається дискусійним питання ролі структурно-функціональних порушень стану еритроцитів при ураженні нирок у хворих на РА. Тому актуальність дослідження ультраструктурних та цитохімічних особливостей еритроцитів крові у хворих на РА у поєднанні з нирковою патологією залежно від типу ураження нирок не викликає сумніву [14, 17].

Ще одним неімунним механізмом взаємообтяження РА та ХХН вважається наявність ниркової гіпертензії. Активація ренін-ангіотензинової системи при запальних процесах у нирках при РА спричиняє порушення внутрішньониркової гемодинаміки та призводить до внутрішньоклубочкової гіпертензії. У подальшому внутрішньоклубочкова гіпертензія разом з процесами запалення, активованими факторами росту та цитокінами підтримує процеси запалення в мезангіумі та тубулоінтерстиціальній тканині, що спричинює активацію процесів склерозування клубочків. Вивчаючи внутрішньониркову гемодинаміку і вміст продуктів метаболізму оксиду азоту у хворих з тривалістю РА 6 місяців- 28 років, вчені виявили у пацієнтів з функціональним резервом нирок <5% (ознаками внутрішньониркової гіпертензії) знижену екскрецію з сечею оксиду азоту та активність РА (ревматоїдний фактор, циркулюючі імунні комплекси, симптоми загострення патологічного процесу). При підвищенні внутрішньонирко-

вого тиску знижується продукція оксиду азоту в ендотелії ниркових капілярів, що посилює їх спазм та гіпоксію тканини нирок. Це замикає патологічне коло та спричиняє хронізацію ураження нирок та її прогресування [9, 14].

Вплив активних форм кисню та антиоксидантної системи на перебіг патологічних процесів, зокрема РА та ХХН, є беззаперечним. Теоретичним обґрунтуванням участі вільних радикалів у розвитку РА є здатність пошкоджувати білки, ліпіди, ДНК, у такий спосіб роблячи їх аутоантигенами та спричинюючи продукцію аутоантитіл. Активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) супроводжується пригніченням системи антиоксидантного захисту (АОС). У літературі зазначено значне підвищення показників ПОЛ у хворих на РА при гломерулонефриті за наявності нефротичного синдрому, гормонорезистентних формах та високої активності процесу. Недостатність антиоксидантного захисту при РА спричиняє накопичення продуктів вільнорадикального окиснення, також може бути спровокована утворенням антитіл до ферментів-антиоксидантів (наприклад, до таких як глутатіонредуктаза, каталаза тощо) [9, 18].

Багато уваги на сучасному етапі приділяють вивченню пуринових сполук, їх обміну в нормі і патології, що має велике значення також серед неімунних механізмів ураження нирок у хворих на РА. При дослідженні аденозидіамінази, яка займає чільне місце в пуриновому метаболізмі, виявлено, що її активність визначає кількість аденозину та дезоксиаденозину, які, своєю чергою, беруть участь у взаємодії імунних клітин. Зниження активності цього ферменту призводить до зміни синтезу РНК, ДНК, їх зупинки, що спричинює загибель клітин. Антиоксидантна система та пуриновий обмін взаємопов'язані за допомогою ксантиноксидази, яка бере участь у вільнорадикальному окисненні та перекисному окисненні ліпідів. Вона також діє на кінцевому етапі пуринового метаболізму. При розвитку патології нирок спостерігаються зміни активності ферментів антиоксидантної системи і пуринового обміну. Велике значення мають зміни в активності вищевказаних ферментів у процесі гіперпродукції аутоантитіл до них. Активні форми кисню є природними продуктами обміну, які утворюються в клітинах при метаболізмі кисню. Ці радикали продукуються мітохондріями при наявності коензиму Q, а в ендоплазматичному- ретикулумі за участі цитохрому P-450, під впливом НАДФН-оксидазного комплексу клітин-лейкоцитів, а також при власному окисненні клітин, що гинуть. Виділення радикалів кисню проваюють і макрофаги з гранулоцитами, виконуючи захисні функції організму [11, 18].

Дисбаланс прооксидантної та антиоксидантної систем призводить до розвитку окиснювального стресу, що спричинює посилене вироблення активних форм кисню, які називаються прооксидантами. Ці прооксиданти взаємодіють з основними структурами та молекулами клітин. Активні форми кисню, забираючи у різних органічних молекул електрони, перетворюють їх у перекисні сполуки і запускають ланцюгові реакції всередині клітин, у цьому випадку, ниркових клітин. Пошкоджувальна дія радикалів направлена на так звані

мішені: пошкодження ДНК, перекисне окиснення ліпідів цитоплазматичних та внутрішніх мембран клітин нирки, окислювальне пошкодження білків, які утворюють скупчення чи пептидні ланцюги тощо. На сьогодні патогенетична роль активних форм кисню визначена у патогенезі багатьох захворювань, зокрема і розвитку ниркової патології за наявності РА [11, 12, 18].

Пошкоджувальна дія внутрішньоклітинних і позаклітинних радикалів різноманітних видів є тепер доведеною. Вільні радикали в клітинах організму утворюються при нормальному обміні речовин, позаклітинні форми синтезуються внаслідок ультрафіолетового випромінювання чи іонізуючої радіації. Пошкоджувальними факторами можуть бути надлишок кисню (особливо при гіпербаричній оксигенації і реперфузії), паління, великі дози вітамінів А та D і деякі ксенобіотики. Найбільш небезпечна складова оксидативного стресу - це утворення активних форм кисню (reactiveoxygenspecies). До активних форм кисню належить високоактивний гідроксильний радикал (оОН), супероксидний радикал (O<sub>2</sub>o-), іон гіпохлориту (OCl<sub>o</sub>-) і перекис водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Кожний вільний радикал, який утворюється в організмі, провокує ланцюгові реакції, які відбуваються до видалення вільних радикалів. Клітини володіють різноманітними механізмами захисту, щоб подолати окислювальні пошкодження, які спричинені активними формами кисню та іншими вільними радикалами [11, 15, 18].

Слід відзначити, що у кожному конкретному випадку можуть брати участь не всі наведені чинники. Від сполучення різноманітних медіаторів залежить гістологічний тип патології нирок, що поєднана з РА.

Але при розвитку ниркового васкуліту за наявності РА вражаються судини середнього калібру, що досить рідко призводить до формування мікроаневризм цих судин. В основному, васкуліт розвивається при серопозитивному варіанті РА. Одним з найважливіших факторів ризику цього ураження нирок є високі титри ревматоїдного фактору у крові пацієнтів з РА, що визначає несприятливий прогноз перебігу РА. При ревматоїдному васкуліті гістологічно будуть виявлятися такі варіанти: лейкоцитокластичний васкуліт, що проявляється відкладенням імунних комплексів у венулах, капілярах та артеріолах, та малоімунні пошкодження -при вказаному запаленні виявляють невеликі відкладення імунних частин, спостерігається в артеріях середнього калібру та ниркових артеріях [9, 11, 17].

Тільки амілоїдоз нирок можна назвати істинною ревматоїдною нефропатією. Усе решта частіше розвивається самостійно, як поєднана коморбідна патологія нирок у хворих на РА. Амілоїдоз може розвиватися у хворих на РА будь-якого віку, зазвичай після тривалого багаторічного перебігу захворювання, за даними А.І.Дядика (2010 р.). Але дослідження останніх років та закордонні дослідження показують значне зменшення виявлення цього типу ураження нирок. Тривалість і тяжкість перебігу РА можуть бути факторами ризику виникнення амілоїдозу нирок. При серонегативному РА амілоїдоз трапляється частіше [8, 19].

Основну роль у перебігу амілоїдозу має не локалізація амілоїду, а його склад. Амілоїд складається з білка-

попередника, за яким визначають тип амілоїду, глюкоаміногліканів, протеогліканів і плазменного глікопротеїну, який називають сироватковим амілоїдом Р (SAP) [8].

Існує близько 30 білків, які за певних умов утворюють амілоїд; властивості тих чи інших білків стали основою для сучасної класифікації амілоїдозу. Білки-попередники найбільш поширених форм - AA та AL. У хворих із вторинним амілоїдозом при РА амілоїдна фібрила утворена білком з іншою послідовністю і електрофоретичною активністю, ніж легкі ланцюги імунoglobulinів при первинному амілоїдозі. Цей амілоїд отримав назву амілоїдний білок А. Пізніше знайдено сироватковий аналог білка А, який найменували SAA (serumamyloidA). Амілоїдогенність білка-попередника залежить від амінокислотних замінів в молекулі білка, його концентрації у крові і, відповідно, в тканинах, зокрема в нирковій тканині. Вміст SAA в плазмі крові хворих на РА може збільшуватись у тисячу і більше разів. Несприятливими показниками для прогнозу життя хворих на РА з AA-амілоїдозом нирок, за даними зарубіжних дослідників, є сироваткові концентрації SAA, які складають 10 мг/л і більше, за даними вітчизняних дослідників - 50 мг/л. Білок AA походить з реактивного білка гострої фази запалення - сироваткового амілоїду А, - синтез якого (переважно в печінці) у відповідь на запалення та наявність деяких пухлин регулюється цитокінами, включаючи ФНП- $\alpha$ . Відповідно до сучасних даних, крім тривалого запального процесу при РА, великого значення в розвитку амілоїдозу нирок набуває схильність до його виникнення, пов'язана з циркуляцією змінених амілоїдогенних білків-попередників. AA-амілоїд утворюється переважно із залишків SAA1-ізотипу. Вивчення поліморфізму гена SAA у осіб, хворих на РА, різних етнічних груп досі залишається невивченим. Унаслідок численних досліджень виявлено дивовижну географічну різницю в частоті виникнення AA амілоїдозу серед різних етнічних груп усього світу, і причини такої різниці досі залишаються невідомими. Одним із найбільш обґрунтованих пояснень цієї різниці є поліморфізм гетерогенного SAA1 генотипу серед різних етнічних груп, що може бути причиною різної частоти AA амілоїдозу при ревматоїдному артриті. Ідентифіковано новий поліморфізм плазмового SAA1.3 та виявлено, що частота SAA1.3 алелю є помітно більшою при AA амілоїдозі у японців із ревматоїдним артритом. Запропоновано вважати, що цей алель є фактором ризику вторинного AA амілоїдозу при ревматоїдному артриті. До того ж, підтверджено ідею, що SAA1.3 алель є не лише фактором ризику для асоціації AA амілоїдозу та ревматоїдного артриту, але і значним предиктором виживання серед японців із ревматоїдним артритом, ускладненим AA амілоїдозом. Це припущення надає важливу роль SAA1.3 алелю в переважанні AA амілоїдозу при ревматоїдному артриті в етнічно різних групах [8, 19].

Виявлено, що у виникненні амілоїдозу нирок при РА бере участь фактор вираженості порушень фагоцитарної функції макрофагів. Оскільки створення AA-амілоїдної фібрили відбувається у вакуолях макрофагу

після процесу фагоцитозу SAA, може відбуватись накопичення і перенасичення їх скупченнями SAA. Після загибелі макрофагів ці фібрили потрапляють в нирковий інтерстицій, беручи на себе функцію субстанції подальшого накопичення амілоїду в тканинах. Доведено, що формування одного ланцюга  $\beta$ -складчастої структури амілоїдогенного білка достатньо для провокування фібрилоутворення. Концентрація білків гострої фази запалення (С-реактивного білка (СРБ) та SAA) залежить від активності запального процесу суглобів при РА [8, 19].

Клінічно перебіг амілоїдозу нирок відбувається за стадійністю: від протеїнурії до нефротичного синдрому і ниркової недостатності, проте патогенетичні механізми, які визначають таку клінічну еволюцію ураження нирок при амілоїдозі, до кінця не вивчені. У процесі розвитку амілоїдозу нирок пусковим і основним є гломерулярний амілоїдоз, ступінь розвитку якого відображає тривалість нефропатії і непрямо корелює з вираженістю протеїнурії. При подальшому зростанні об'єму інтерстицію (ниркового фіброзу) та прогресуванні гломерулярного амілоїдозу розвивається ниркова недостатність. За наявності амілоїдозу нирок амілоїд відкладається у стінках судин, у капілярних петлях, що спричинює потовщення базальної мембрани, в мезангіумі клубочків, базальних мембранах каналців і стромі. Електронна мікроскопія виявляє специфічний фібрилярний білок амілоїду (АА-амілоїд)- нирки виглядають щільними, великими і "сальними". У процесі прогресування процесу клубочки і піраміди цілком заміщуються амілоїдом, розростається сполучна тканина і розвивається амілоїдне зморщування нирок. Зміни нирок на різних стадіях відображають динаміку процесу. У латентній стадії зовнішній вигляд нирок змінений мало, хоча в пірамідах (сосочках) виявляють склероз і відкладання амілоїду за ходом прямих судин і збірних трубок. Зміни клубочків проявляються потовщенням і двоконтурністю мембран капілярів, просвіт яких аневризматично розширений. В інтермедіарній зоні і пірамідах строма просякнута білками плазми. Наступна протеїнурична стадія характеризується тим, що амілоїд з'являється не тільки в пірамідах, але і в клубочках у вигляді невеличких відкладень в мезангіумі й окремих капілярних петлях, а також в артеріолах. Склероз та амілоїдоз пірамід значно виражені і спричинюють атрофію багатьох глибоко розташованих нефронів, редукції шляхів юкстамедулярного кровотоку і лімфотоку в мозковій речовині нирок. У просвіті каналців виявляються циліндри. Нефротична стадія характеризується збільшенням кількості амілоїду в нирках. Він виявляється у багатьох капілярних петлях більшості клубочків, в артеріолах і артеріях, за ходом власної каналцевої мембрани, проте виражений склероз кіркової речовини відсутній. Канальці розширені, заповнені циліндрами. В епітелії каналців у стромі багато ліпідів (холестерину). В азотемічній (уремічній) стадії у зв'язку зі зростаючим склерозом спостерігається загибель значної кількості нефронів, їх атрофія, заміщення фіброзною тканиною. Нирки звичайних розмірів або дещо зменшені. Вони щільні, з багатьма рубцевими западаннями на поверхні

і мають назву амілоїдно зморщених нирок. Хронічна ниркова недостатність є основною причиною смерті хворих на амілоїдоз[8, 20].

Вищевказані механізми прогресування РА та ХХН на тлі досліджуваної патології є взаємопов'язаними через подібну реалізацію дії клітинних та молекулярних запальних медіаторів, що виявляються при РА та ХХН [9, 11].

При застосуванні НПЗП у хворих на РА можуть розвиватися різноманітні види ниркової патології: медикаментозний гломерулонефрит (як було вказано вище), гострий каналцевий некроз з гострою нирковою недостатністю, гострий інтерстиціальний нефрит, хронічний інтерстиціальний нефрит з папілярним некрозом (аналгетична нефропатія) [6, 10, 13].

Ураження нирок внаслідок прийому НПЗП пов'язані з їх впливом на ниркову гемодинаміку. Функція нирок в основному залежить від утворення локальних ниркових простагландинів (ПГ), які синтезуються з арахідонової кислоти за допомогою 2-х ізоферментів циклооксигенази - ЦОГ-1 і ЦОГ-2. ЦОГ-1 відповідає за продукцію ПГ, що регулюють фізіологічну активність клітин. ЦОГ-2 бере участь у синтезі прозапальних ПГ. Більшість НПЗП пригнічують активність ЦОГ-1, що сприяє їх потенційній нефротоксичності [2,10,13]. Експериментально доведено, що НПЗП (індометацин) сприяють розвитку запальної реакції інтерстицію та дистрофічних змін у каналцях [4,10], погіршенню фільтраційної функції у хворих на РА на тлі прийому НПЗП (ЦОГ-1) у вигляді зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та зменшення реабсорбції натрію [10, 13].

Ранньою ознакою нестероїдної нефропатії є зниження відносної щільності сечі, що визначається у 100% пацієнтів. У 25% відзначають порушення ацидифікації (стійка лужна реакція сечі), у 10% - розвиток каналцевого ацидозу: м'язова слабкість, судоми, кальцифікація мозкового прошарку нирок, остеопороз. Хворих може турбувати спрага, поліурія, ніктурія. Сечовий синдром незначний, представлений мікрогематурією, незначною протеїнурією. У 70% таких пацієнтів виявляється абактеріальна лейкоцитурія, у деяких розвивається рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів. Зростання гематурії, епізоди макрогематурії з нирковою колікою можуть бути спровоковані сосочковим некрозом та супроводжуватися підвищенням рівня азотемії зі швидким спонтанним відновленням функції нирок, атаками пієлонефриту. У більшості хворих сосочковий некроз перебігає безсимптомно, проявляючись тільки помірним сечовим синдромом [10]. Зростання протеїнурії до масивної (більш як 3,5 г/добу) вказує на важке ураження клубочків - вторинний фокально-сегментарний гломерулосклероз і є поганою прогностичною ознакою, що засвідчує про можливість швидкого (через 1-2 роки) розвитку термінальної ниркової недостатності [2,10, 13].

Деякі автори вважають нестероїдну нефропатію найчастішою причиною розвитку ХХН у хворих на РА [10]. Сьогодні існують НПЗП, що селективно блокують ЦОГ-2. Їх застосування дало змогу значною мірою знизити частоту побічних ефектів ЦОГ-1. Але для підтверд-

ження менш вираженого нефротоксичного ефекту селективних інгібіторів ЦОГ-2 порівняно з інгібіторами ЦОГ-1 необхідне проведення тривалих контрольованих випробовувань [10,13].

Протягом останніх років спостерігається зростання частки пієлонефритів у загальному масиві уражень нирок при РА [11].

Актуальним було б дослідження взаємозумовленості розвитку пієлонефриту та РА, а також хронізації та прогресуванню досліджуваної ниркової патології у хворих на РА.

Отже, на нашу думку, необхідно зосередити увагу на подальшому вивченні механізмів поєднаного взаємобтяження перебігу і прогресування ХХН на тлі РА, що допоможе у виборі та оптимізації тактики лікування та ведення пацієнтів з вищевказаною поєднаною коморбідною патологією нирок та РА.

## Висновки

Проаналізувавши доступні літературні джерела, можна стверджувати, що механізми прогресування ревматоїдного артриту та хронічної хвороби нирок на тлі цієї патології є взаємопов'язаними через подібну реалізацію дії клітинних та молекулярних запальних медіаторів, що виявляються як при ревматоїдному артриті, так і при хронічній хворобі нирок. Необхідно зосередити увагу на вивченні механізмів поєднаного взаємобтяження перебігу і прогресування хронічної хвороби нирок на тлі ревматоїдного артриту, що допоможе у виборі та оптимізації тактики лікування та ведення пацієнтів з вищевказаною поєднаною коморбідною патологією нирок та ревматоїдним артритом.

## Список літератури

1. Батюшин ММ, Виставкина ЕА. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите. *Фундаментальные исследования*. 2012;2 (Ч 2):249-52.
2. Демидова НВ, Гусева ИА, Каратеев ДЕ. Клинико-иммунологические аспекты раннего ревматоидного артрита. *Терапевтический архив*. 2010;82(5):71-7.
3. Зуб ЛО, Кулачек ВТ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит. Патент України № 85183. 2013 Лис 11.
4. Кундер ЕВ. Роль цитокинов в развитии системного и локального воспаления при спондилоартропатиях. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2010;2:12-7.
5. Mavliyanov IR, Akbarova GP, Khabilova NL. The renal tubular epithelial system in patients with rheumatoid arthritis in relation to its duration. *Профилактическая медицина*. 2009; 12 (3):14-7.
6. Нейко ЄМ, Яцишин РІ, Штефюк ОВ. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему. *Український ревматологічний журнал*. 2009;2:35-9.
7. Ребров АП, Волошинова ЕВ, Тяпкина МА. Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом. *Клиническая нефрология*. 2011;6:32-5.
8. Синяченко ОВ, Бевзенко ТБ, Гончар ГА. Амилоидоз почек при артрите. *Український ревматологічний журнал*. 2011;2:58-63.
9. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(3):183-94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.5
10. Bell S, Rennie T, Marwick CA, Davey P. Effects of peri-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function. *Cochrane Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т.18, №3(69)

Database Syst Rev [Internet]. 2018[cited 2019 Sep 10];11:CD011274. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011274.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD011274.pub2

11. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2):206-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010

12. Hill AJ, Thomson RJ, Hunter JA, Traynor JP. The prevalence of chronic kidney disease in rheumatology outpatients. *Scott Med J*. 2009;54(2):9-12. doi: 10.1258/rmsmj.54.2.9

13. Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(7):2291-321. doi: 10.3390/ph3072291

14. Haddiya I, Rhou H, Benamar L, Ezzaitouni F, Bayahia R, Ouzeddoun N. Idiopathic membranous nephropathy preceding the onset of rheumatoid arthritis: a case report. *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6(3):181-4.

15. Sun Jian, Liu Dong-wei, Liu Zhang-suo. Epidemiology investigation on rheumatoid arthritis and chronic kidney disease among population older than 45 years in Luohe city. *Chin J Nephrol*. 2012;28(7):534-7.

16. Kaneko K, Nanki T, Hosoya T, Mizoguchi F, Miyasaka N. Etanercept-induced necrotizing crescentic glomerulonephritis in two patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010; 20(6):632-6. doi: 10.1007/s10165-010-0333-3

17. Michel M, Henri P, Vincent FB, Leon N, Marcelli C. Mesangial immunoglobulin (Ig)A glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Joint Bone Spine*. 2013; 80(6):660-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.05.003

18. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(5):469-84. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032

19. Kawada T. Reply to: subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARR? Study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012[cited 2019 Sep 10];71(12):e3. Available from: <https://ard.bmj.com/content/71/12/e3> doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202595

## References

1. Batyushin MM, Vystavkina EA. Klinicheskie proyavleniya i factory riska porazheniya pochek pri revmatoidnom artrite [Clinical manifestations and risk factors for kidney damage in rheumatoid arthritis]. *Fundamental research*. 2012;2 (Ch 2):249-52. (in Russian)
2. Demidova NV, Guseva IA, Karateev DE. Kliniko-immunologicheskie aspekty rannego revmatoidnogo artrita [Clinical and immunological aspects of early rheumatoid arthritis]. *Therapeutic archive*. 2010;82(5):71-7. (in Russian)
3. Zub LO, Kulachek VT, vynakhidnyky; Bukovyns'kyi derzhavnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk. Sposib rann'oi diahnostryky urazhen' nyrok u khvorykh na revmatoidnyi artryt [Method for early diagnosis of kidney lesions in patients with rheumatoid arthritis]. Patent Ukrainy № 85183. 2013 Lys 11. (in Ukrainian)
4. Kunder EV. Rol' tsitokinov v razvitii sistemnogo i lokal'nogo vospaleniya pri spondiloartropatiyakh [The role of cytokines in the development of systemic and local inflammation in spondyloarthropathies]. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2010; 2:12-7. (in Russian)
5. Mavliyanov IR, Akbarova GP, Khabilova NL. The renal tubular epithelial system in patients with rheumatoid arthritis in relation to its duration. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2009;12(3):14-7.
6. Neyko YeM, Yatsyshyn RI, Shtefiuk OV. Revmatoidnyi artryt: suchasnyi pohliad na problemu [Rheumatoid Arthritis is a modern view on the problem]. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2009;2:35-9. (in Ukrainian)
7. Rebrov AP, Voloshinova EV, Tiapkina MA. Vstrechaemost' khronicheskoy bolezni pochek i ee struktura u bol'nykh revmatoidnym artritom [Prevalence of chronic kidney disease and its etiological structure in patients with rheumatoid arthritis]. *Clinical nephrology*. 2011;6:32-5. (in Russian)
8. Synyachenko OV, Bevenko TB, Gonchar GA. Amiloidoz pochek pri artrite [Renal amyloidosis in arthritis]. *Ukrainian*

Journal of Rheumatology. 2011;2:58-63. (in Russian)

9. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(3):183-94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.5

10. Bell S, Rennie T, Marwick CA, Davey P. Effects of peri-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2019 Sep 10];11:CD011274. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011274.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD011274.pub2

11. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2):206-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010

12. Hill AJ, Thomson RJ, Hunter JA, Traynor JP. The prevalence of chronic kidney disease in rheumatology outpatients. *Scott Med J*. 2009;54(2):9-12. doi: 10.1258/rsmsmj.54.2.9

13. Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(7):2291-321. doi: 10.3390/ph3072291

14. Haddiya I, Rhou H, Benamar L, Ezzaitouni F, Bayahia R, Ouzeddoun N. Idiopathic membranous nephropathy preceding the

onset of rheumatoid arthritis: a case report. *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6(3):181-4.

15. Sun Jian, Liu Dong-wei, Liu Zhang-suo. Epidemiology investigation on rheumatoid arthritis and chronic kidney disease among population older than 45 years in Luohe city. *Chin J Nephrol*. 2012;28(7):534-7.

16. Kaneko K, Nanki T, Hosoya T, Mizoguchi F, Miyasaka N. Etanercept-induced necrotizing crescentic glomerulonephritis in two patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010;20(6):632-6. doi: 10.1007/s10165-010-0333-3

17. Michel M, Henri P, Vincent FB, Leon N, Marcelli C. Mesangial immunoglobulin (Ig)A glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Joint Bone Spine*. 2013;80(6):660-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.05.003

18. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(5):469-84. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032

19. Kawada T. Reply to: subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARR? Study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012[cited 2019 Sep 10];71(12):e3. Available from: <https://ard.bmj.com/content/71/12/e3> doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202595

#### Відомості про авторів:

Зуб Л.О. - д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Роборчук С.В. - к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Кулачек В.Т. - к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Мороз Т.П. - к.мед.н., зав. відділенням гемодіалізу КУ "Обласна клінічна лікарня" м. Чернівці

#### Сведения об авторах:

Зуб Л.А. - д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Роборчук С.В. - к.мед.н., асистент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Кулачек В.Т. - к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Мороз Т.П. - к.мед.н., зав. отделением гемодиализа КУ "Областная клиническая больница" г. Черновцы

#### Information about authors:

Zub L.O. - Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University"

Roborchuk S.V. - PhD, assistant, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University"

Kulachek V.T. - Ph.D., associate professor, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University"

Moroz, T.P. - Ph.D., head. Department of hemodialysis CU "Regional Clinical Hospital" Chernivtsi

*Стаття надійшла до редакції 27.08.2019*

*Рецензент – проф. О.С.Хухліна*

*© Л.О. Зуб, С.В. Роборчук, В.Т. Кулачек, Т.П. Мороз, 2019*