

## СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ДІАГНОСТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

**В.Т. Кулачек, Л.О. Зуб, С.В. Роборчук, Я.В.Кулачек, Л.М.Гончарук**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

*У статті розглянуто діагностичні методи визначення патології нирок у хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням основних патогенетичних механізмів прогресування хронічної хвороби.*

**Мета роботи:** проаналізувати сучасні напрямки діагностики прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на ревматоїдний артрит згідно з даними медичної літератури.

*У роботі наведено дані щодо важливості визначення морфофункціональних властивостей еритроцитів, низькомолекулярних білків у крові та сечі, цитокінів у крові як маркерів пошкодження нирок. З метою визначення темпів прогресування хвороб нирок з успіхом використовується динаміка показників  $\beta_2$ -мікроглобулінемії та трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  плазми крові хворих.*

**Висновок.** Вивчення та впровадження нових підходів до діагностики ревматичної нефропатії сприятиме своєчасному виявленню та лікуванню даної патології.

**Ключові слова:**

хронічна хвороба нирок, ревматоїдний артрит, діагностика,  $\beta_2$ -мікроглобулін, трансформуючий фактор росту  $\beta_1$ .

Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, №1(71). С.139-144.

DOI:10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.325

## СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**В.Т. Кулачек, Л.А. Зуб, С.В. Роборчук, Я.В.Кулачек, Л.М.Гончарук**

*В статье рассмотрены диагностические методы определения патологии почек у больных ревматоидным артритом с учетом основных патогенетических механизмов прогрессирования хронической болезни.*

**Цель работы:** проанализировать современные направления диагностики прогрессирования хронической болезни почек у больных ревматоидным артритом по данным медицинской литературы.

*В работе приведены данные по важности определения морфофункциональных свойств эритроцитов, низкомолекулярных белков в крови и моче, цитокинов в крови как маркеров повреждения почек. С целью определения темпов прогрессирования болезней почек с успехом используется динамика показателей  $\beta_2$ -микроглобулинемии и трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  плазмы крови больных.*

**Вывод.** Изучение и внедрение новых подходов к диагностике ревматической нефропатии способствует своевременному выявлению и лечению данной патологии.

**Ключевые слова:**

хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит, диагностика,  $\beta_2$ -микроглобулин, трансформирующий фактор роста  $\beta_1$

Клиническая и экспериментальная патология. 2020. Т.19, №1 (71). С.139-144.

## MODERN TRENDS IN THE DIAGNOSTICS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**V.T. Kulachek, L.O. Zub, S.V. Roborchuk, Ya.V.Kulachek, L.M.Honcharuk**

**Abstract.** Diagnostic methods for determining the pathology of the kidneys in patients with rheumatoid arthritis taking into account the main pathogenetic mechanisms of chronic disease progression are given in the article.

**The aim of the work** is to analyze current trends in the diagnostics of the chronic kidney disease progression in patients with rheumatoid arthritis according to the medical literature

*The data as to the importance of determining the morphofunctional properties of erythrocytes, low molecular weight proteins in the blood and urine, cytokines in the blood as markers of the kidney damage are presented in the article. In order to determine the rate of the kidney disease progression, the dynamics of indices of  $\beta_2$ -microglobulinemia and transforming growth factor  $\beta_1$  of the blood plasma of patients is successfully used.*

**Conclusion.** The study and implementation of new approaches to the diagnostics of rheumatic nephropathy contributes to the timely detection and treatment of this pathology.

**Key words:**

chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, diagnostics,  $\beta_2$ -microglobulin, transforming growth factor  $\beta_1$ .

Clinical and experimental pathology. 2020. Vol.19, №1 (71). P.139-144.

Поширеність захворювань нирок, за даними дослідників останніх десятиріч, є дуже високою як в Україні, так і за її межами. Хронічна хвороба нирок (ХХН) може бути як самостійним захворюванням, так

і вторинним, у тому числі обумовленою системними захворюваннями сполучної тканини. Одним із таких захворювань є ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне захворювання з невідомою етіологією, основним з

позасуглобових уражень якого є ушкодження нирок, що, у свою чергу, впливає на тяжкість перебігу РА, призводить до ранньої інвалідизації пацієнтів, а в ряді випадків і до зменшення тривалості їх життя. За даними різних авторів, ниркову патологію виявляють у 20–60% пацієнтів з РА [11,12].

Незважаючи на численні сучасні досягнення в нефрології та ревматології, для хворих на РА недостатньо розроблені методи ранньої діагностики патології нирок і оцінка факторів ризику її виникнення та прогресування за наявності РА [5].

### Мета роботи

Проаналізувати сучасні напрямки діагностики прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на ревматоїдний артрит згідно з даними медичної літератури.

### Основна частина

Формування ревматоїдної нефропатії має багатофакторний генез, що проявляється багатогранністю клінічних та морфологічних варіантів патології за наявності незначних та неспецифічних змін у сечі. Пошкодження нирок за наявності РА можна розподілити на такі групи: ураження нирок, зумовлене перебігом РА; ушкодження нирок, зумовлене медикаментозною терапією (так звані, ятрогенні); супутня патологія нирок, яка спровокована наявністю РА [5; 17; 20].

У хворих на РА першочергову причину ураження нирок часто досить важко визначити. Боєрс і ін. виявили патологічні зміни, зокрема доброякісний нефросклероз (90%), тубулоінтерстиціальні зміни (41%), клубочкові зміни (43%), амілоїдоз нирок (11%) і нирковий васкуліт (6%) [18]. Частка виявлених патологічних змін серед хворих на ревматоїдний артрит за клінічними ознаками до смерті становить 52%, решта виявляється при секційному обстеженні. Гетерогенні ураження нирок можуть значно ускладнити перебіг РА, навіть за відсутності клінічних проявів. На ранніх стадіях РА такі ураження, як: амілоїдоз, васкуліт і хронічні медикаментозно індуковані інтерстиціальні зміни виявляються надзвичайно рідко. Тому ці пацієнти підлягають аналізу захворюваності медикаментозно індукованих уражень нирок та гломерулонефритів [12].

Враховуючи стрімкі темпи прогресування та, у багатьох випадках, невдалі спроби корекції ниркових порушень у хворих на РА, сьогодні здійснюється напружений пошук малоінвазивних і найбільш інформативних методів дослідження функції нирок для раннього виявлення ураження при вказаній патології [3].

У хворих на РА першочергову причину ураження нирок часто досить важко визначити. Частка виявлених патологічних змін серед хворих на РА за клінічними ознаками до смерті становить 52%, решта виявляється при секційному обстеженні. Гетерогенні ураження нирок можуть значно ускладнити перебіг РА, навіть за відсутності клінічних проявів. На ранніх стадіях РА такі ураження, як амілоїдоз, васкуліт і

хронічні медикаментозно індуковані інтерстиціальні зміни виявляються надзвичайно рідко [14].

У діагностиці патології нирок при РА здебільшого недостатніми є загальноприйняті методи обстеження ниркової патології. Біохімічне дослідження крові, загальний аналіз сечі, проба за Аддісом-Каковським, за Нечипоренко, бактеріологічне дослідження сечі, добова протеїнурія можуть показати зміни лише на пізніх стадіях ХХН, або мати неспецифічні зміни, які не вкажуть на ступінь ураження нирок при РА та значно погіршать прогноз хворих [16].

Нерідко нефропатія за наявності РА перебігає з бідною клінічною картиною, з невеликими змінами в аналізах сечі; лікарі можуть звернути увагу на наявність азотемії. Це утруднює діагностику уражень нирок, оскільки клінічна картина, інтерпретація сечового синдрому, дані анамнезу хвороби дозволяють тільки запідозрити наявність ураження нирок. Проте навіть при серйозних структурних та функціональних змінах в сечі можуть бути наявні мінімальні зміни, що призводить до зниження якості життя таких хворих та зменшення його тривалості. Такі пацієнти потребують корекції лікування РА з урахуванням ниркової патології. Тому важливою є рання діагностика нефропатії у хворих на РА [8, 13].

Кліренс креатиніну сам собою є поганим маркером порушення функції нирок, особливо у хворих з м'язовою атрофією, яка часто супроводжує РА. Дослідження Карстіла здійснено в 1988 році до того, як Національною нефрологічною спілкою у 2002 році прийнято класифікацію, згідно якої порушення функції нирок оцінюється за зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60мл/хв/1.73м<sup>2</sup>, що залежить від вмісту креатиніну в сироватці крові і вираховується за допомогою формул MDRD, Кокрофта-Гольта, а також СКД-ЕРІ. Ураження нирок визначається за структурними чи функціональними порушеннями нирок, показниками зниження ШКФ, проявляється наявністю так званих маркерів ниркового пошкодження, у тому числі відхилення нормального складу крові чи сечі, чи патологічні зміни при візуалізуючих інструментальних методах досліджень. На сьогодні немає літературних даних про розподіл захворювань нирок у хворих на РА відповідно до національних настанов [15].

Визначення ШКФ можливе як за кліренсом ендогенного креатиніну, так і кліренсу цистатину С. Цистатин С – білок з молекулярною масою 13,4 кДа, який постійно утворюється в клітинах з ядрами, вільно фільтрується через мембрану клубочків, повністю реабсорбується проксимальними канальцями. Цей показник є гарним параметром для визначення функції нирок, проте деякі автори вважають, що для оцінки факторів ризику, пов'язаних із хронічними захворюваннями нирок, оцінювання клубочкової фільтрації за сироватковим креатиніном є кращим [6].

Сучасними лабораторними ознаками ураження інтерстицію нирок, які виявляються біохімічними та імуногістохімічними методами, є такі: каналцева тубулярна протеїнурія (нездатність проксимальних канальців реабсорбувати плазмові

низкомолекулярні білки, профільтровані в нормальних клубочках), яка характеризується низьким рівнем білка, що екскретується (альбуміну); лізоцимурія,  $\beta_2$ -мікроглобулінурія, переважання  $\beta_2$ -мікроглобулінурії над альбумінурією при відсутності високомолекулярних білків. Екскреція з сечею цих білків з'являється раніше інших ознак ниркових порушень, які виявляються доступними на сьогодні методами [21].

Для в'яснення механізмів розвитку, прогресування і хронізації патології нирок, а також функціонального стану проксимального відділу нефрона інформативний тест на визначення  $\beta_2$ -мікроглобулінурії.

$\beta_2$ -мікроглобулін є низкомолекулярним білком (11 800 Да), який наявний на поверхні ядровмісних клітин і представляє собою легкий ланцюг антигену головного комплексу гістосумісності – HLA. Встановлено, що  $\beta_2$ -мікроглобулін фільтрується в клубочках і на 100% реабсорбується в проксимальних канальцях. При розвитку патології нирок екскреція  $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею достовірно зростає [13].

Рівень цього білка стабільний протягом дня, дослідниками не виявлено гендерних відмінностей концентрації  $\beta_2$ -мікроглобуліну в крові. Виділення  $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею не залежить від діурезу, тільки порушення канальцевої реабсорбції і катаболізму призводять до підвищення його рівня в сечі. Внаслідок швидкого обороту в організмі (біологічний період півжиття 40–60 хв) і фактично повної відсутності позаниркового катаболізму цей білок є кращим показником ШКФ, ніж креатинін, який застосовується з цією метою. Нерідко креатинін буває в межах норми, а отже і ШКФ, тоді як вміст  $\beta_2$ -мікроглобуліну в сечі чітко підвищений. Рівень креатиніну непостійний, залежить від ряду факторів (характер вживаної їжі, стан м'язової мускулатури тощо). Тому визначення креатиніну не відрізняється великою точністю порівняно з  $\beta_2$ -мікроглобуліновим тестом, рівень якого в крові є стабільним [13, 17].

Радіонуклідна динамічна реносцинтиграфія, яка є достатньо точним методом визначення роздільної функції нирок, не завжди може показати дійсний функціональний стан нирок через накладання багатьох факторів, наприклад, психічного статусу, стану гідратації організму, артеріального тиску на момент дослідження тощо. Водночас показники  $\beta_2$ -мікроглобуліну в крові та сечі незалежні від усіх вище перелічених факторів. Відзначається висока специфічність цього тесту [10].

Отже, концентрація  $\beta_2$ -мікроглобуліну в сироватці крові та сечі є чутливим і специфічним параметром для визначення дисфункції нефрону, і за допомогою цього тесту можна виявити приховану ниркову недостатність.

За останні роки з'являється все більше повідомлень про виявлення амілоїдозу нирок при захворюваннях суглобів, зокрема РА, коли в крові рівень  $\beta_2$ -мікроглобуліну є високим. Це додатково збільшує значимість визначення  $\beta_2$ -мікроглобуліну в сечі при нефрологічних захворюваннях. Той факт, що метод є неінвазивним, його легко використовувати

в якості скринінг-тесту для ранньої діагностики нефропатії і уточнення її характеру. Вимірювання одночасно  $\beta_2$ -мікроглобуліну в сироватці та в сечі дає змогу виявити порушення функції нирок і диференціювати його з активацією лімфатичної системи [13].

До низкомолекулярних білків належать також мікроальбуміни. Мікроальбумінурія є маркером ураження нирок у хворих з порушеною внутрішньонирковою гемодинамікою. Встановлено, що зміни внутрішньониркової гемодинаміки призводять до дисфункції ендотелію, розвитку мікроальбумінурії, поступового виснаження ниркового функціонального резерву, який реєструється при радіоізотопній скінтіграфії нирок у гострій пробі з каптоприлом, порушення якої можна виявити за допомогою ультразвукової доплерографії [9].

При виділенні маркерів несприятливого прогнозу однією з головних ознак є зростання концентрації сечової кислоти в сироватці крові, підвищення продуктів ПОЛ, при тривалому зберіганні яких ризик формування хронічної інтерстиціальної хвороби максимальний.

За останні роки з'являється все більше повідомлень про токсичну дію протеїнурії як фактора, що активно пошкоджує структуру нирок, підтримує процес запалення і провокує фіброз, найперше тубулоінтерстиціальний. Доведено, що значна реабсорбція проксимальними канальцями великої кількості профільтрованих білків спричиняє активацію клітин епітелію з експресією генів запальних і вазоактивних речовин, в тому числі трансформуючого фактору росту  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), моноцитарного хемоатрактивного протеїну та ендотелінів. Вказані речовини виробляються нирковими канальцями в надлишковій кількості, потрапляють через базальні відділи клітин в інтерстицій, призводять до запалення, яке передуює нефросклерозу [7].

На сьогодні чільне місце в діагностиці захворювань як ревматичних, так і нефрологічних захворювань посідають методи імунодіагностики. Важливого значення надають визначенню цитокінів та факторів росту у сироватці крові. Цитокіни – білки, які забезпечують розвиток запалення та імунної відповіді. Цитокіни, інтерлейкіни (ІЛ) та фактори росту відповідають за реакцію-відповідь організму на потрапляння чужорідних речовин, імунне пошкодження, запалення, репарацію та регенерацію. Розрізняють прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ін.) та протизапальні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-10, ТФР- $\beta_1$  тощо) [5, 12].

При недостатньому утворенні протизапальних цитокінів (наприклад, ІЛ-10), може відбутися надлишкова активація імунної системи з імунопатологічними наслідками. Наявність ІЛ-10 в нирковій тканині хворого на гломерулонефрит, зокрема за наявності РА, є прогностично сприятливою ознакою, адже він сприяє пригніченню прогресування цього патологічного процесу. Доведено, що ТФР- $\beta_1$  відіграє важливу роль у патогенезі ревматичних

захворювань, особливо РА. ТФР- $\beta_1$ , насамперед був оцінений як протизапальний цитокін. Але в літературі останніх років йому все більш надається значення як просклеротичного. Особливо це стосується імуноопосередкованих захворювань, в тому числі і РА. На сьогодні в літературі зазначена роль ТФР- $\beta_1$  як фактора прогресування хронічного гломерулонефриту та процесу фіброзування при амілоїдозі [1, 5].

Отже, чільне місце в реалізації запальної реакції і в цілому реакції першої лінії імунного захисту посідає ІЛ-1( $\alpha$ - і  $\beta$ - форми), ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ . Цитокіни, такі, як ТФР- $\beta_1$  і ІЛ-10 слугують ефективними інгібіторами запалення. Визначення рівнів про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові, співвідношення їх показників надає повну картину опису про імунні механізми, що відбуваються в організмі пацієнта [2].

Однією з важливих проблем, що потрібно вирішити при захворюваннях нирок та РА, за даними літератури, посідає питання ПОЛ та система АОЗ у хворих на РА, а особливо при виникненні ревматоїдної нефропатії. Порушення метаболізму ліпідів частково є наслідком дисбалансу в системі ПОЛ через порушення співвідношення ліпідів та білків при посиленні окиснення клітинних мембран. Ці два процеси тісно пов'язані між собою і беруть активну участь у прогресуванні РА та нефропатії [16].

Відомо, що при гломерулонефриті збільшується вміст продуктів окиснення ліпідів і в мембранах клітин, у тому числі і базальної мембрани клубочків, і в сироватці крові. Як уже зазначалося, вільні радикали є токсичними для ендотеліоцитів, мезангіоцитів та клітин епітелію, для базальної мембрани капілярів ниркових клубочків та інших їх частин. За даними літератури, відома можливість використання кінцевих продуктів ПОЛ (МДА та інших) як критеріїв активності нефриту та РА. У літературі вказано на кореляцію між показниками вільнорадикальних процесів у сечі та сироватці крові при ревматоїдній нефропатії, що вказує на фільтрацію продуктів вільнорадикального окиснення через пошкоджений клубочковий фільтр у сечу. Це є маркером пошкодження клубочкового апарату нирок, що широко впроваджується у практику [4; 10].

На сьогодні дослідженням процесів мікроциркуляції при різних патологічних процесах надають велику увагу, оскільки порушення цих процесів супроводжує будь-яку патологічну реакцію організму, прогресування хронічних захворювань. З успіхом введено в діагностику різноманітних патологій визначення морфофункціональних властивостей еритроцитів, що є важливим при виявленні ниркового ураження [7].

У хворих, що мають імуноопосередковану патологію, зокрема РА, вищевказані порушення мають свої особливості, вивчення яких дасть змогу більш якісно та своєчасно здійснювати корекцію лікування з метою сповільнення прогресування та залучення у патологічний процес інших органів і тканин.

Серед інвазивних методів дослідження ниркової патології, зокрема при РА, значну роль відіграє ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

прижиттєве морфологічне дослідження ниркової тканини. цей вид дослідження можливий при виконанні пункційної біопсії нирок. Дослідження біоптату нирок дає можливість виявити наявність змін ниркової тканини, встановити діагноз, визначити адекватні підходи до лікування залежно від морфологічної форми ураження нирок, а також уточнити прогноз пацієнта стосовно ниркової патології. При діагностиці амілоїдозу частота виявлення амілоїду при біопсії нирок є найвищою – 95%. Існують й інші методи підтвердження амілоїдозу нирок. Оскільки амілоїдоз має системний характер, відкладання амілоїду відбувається і в інших органах та системах. Так, сучасним методом діагностики є виконання біопсії підшкірної жирової клітковини живота, частота виявлення амілоїду становить 90 %. Нижчі показники властиві біопсії прямої кишки та ясен: частота виявлення амілоїду – 62,5 % та 46,6% відповідно [1, 19].

### Висновок

Отже, подальше вивчення та впровадження нових підходів до діагностики ревматоїдної нефропатії сприятиме своєчасному виявленню та лікуванню досліджуваної патології. Розуміння патогенетичних особливостей ураження нирок при РА дасть змогу розробити нові підходи до ранньої діагностики, а отже, сприятиме своєчасному виявленню та сповільненню темпів прогресування ревматоїдної нефропатії.

### Перспективи подальших досліджень

Полягають у пошуку підвищення ефективності діагностики ураження нирок у хворих на ревматоїдний артрит на основі вивчення клінічних і патогенетичних особливостей прогресування хронічної хвороби нирок на різних етапах її еволюції.

### Список літератури

1. Балабанова Р. Ревматоидный артрит: диагностика, лечение. Врач. 2012.; 5: 6-9.
2. Батюшин ММ, Выставкина ЕА. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите. Фундаментальные исследования. 2012;2 (Ч 2):249-52.
3. Коваленко ВМ, Гавриленко ТІ, Рижкова НО. Визначення ролі факторів аутоімунної та імунозапальної реакції в патогенезі ревматоїдного артриту. Український ревматологічний журнал. 2008;4 (34):26-9.
4. Гаврилов ВБ, Мишкорудная ММ. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983; 3: 33-6.
5. Демидова НВ, Гусева ИА, Каратеев ДЕ. Клинико-иммунологические аспекты раннего ревматоидного артрита. Терапевтический архив. 2010; 82 (5): 71-7.
6. Каложина МИ, Бухарова ЕО, Шатута АЮ. Функционально-морфологическое состояние почек у больных ревматоидным артритом. Бюллетень Сибирской медицины. 2009; 8, 4(2): 51-4.
7. Коломоець МЮ, Шаплавський МВ, Мардар ГІ, Чурсіна ТЯ. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне

- та прогностичне значення, шляхи корекції. Чернівці: БДМА; 1998. 240 с.
8. Лапин СВ, Тотолян АА. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб: Человек; 2010. 272 с.
  9. Мавлянов ИР, Акбарова ГП, Хабилова НЛ. Состояние тубулоэпителиальной системы почек у больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности. Профилактическая медицина. 2009; 3: 14-7.
  10. Мухин НА, Тареева ИЕ, Шилов ЕМ, Козловская ЛВ. Диагностика и лечение болезней почек. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 384 с.
  11. Нейко ЄМ, Яцишин РІ, Штефюк ОВ. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему. Український ревматологічний журнал. 2009;2:35-9.
  12. Колесник НА, Дядык АИ, Синяченко ОВ. Поражения почек, обусловленные ревматическими заболеваниями. Киев: ТОВ «Гідромакс»; 2004. 260 с.
  13. Спасов СА. Определение  $\beta$ 2-микрोगлобулина в крови и моче при аномалиях почек. Радиология-практика. 2005;1: 18-21.
  14. Борткевич ОП, Гавриленко ТІ, Біляєвська ЮВ. Сучасні аспекти імунологічної діагностики раннього ревматоїдного артриту. Український медичний часопис. 2009; № 1 (69): 77-83.
  15. Фоломеева. ОМ. К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008; 2: 74-82.
  16. Храмова НА, Дзизинский АА, Земляничкина НВ, Трухина ЕВ. Функциональное состояние почек при ревматоидном артрите. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). – С. 394-7.
  17. Buch M, Pavitt S, Parmar M. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. Nature Reviews Rheumatology. 2013; 9: 183-94.
  18. Hill AJ, Thomson RJ, Hunter JA. The prevalence of chronic kidney disease in rheumatology outpatients. Scott Med J. 2009; 54: 9-12.
  19. Jong E, Gansevoort RT, Bakker SJL. Macroalbuminuria and microalbuminuria: do both predict renal and cardiovascular events with similar strength? Journal of Nephrology. 2007; 20 (4): 375–80.
  20. Nishank J, Susan Hedayati S. Rise or fall of glomerular filtration rate: does it matter? Kidney International. 2013; 83: 550–3.
  21. A.M. van Sijl, I.A. van den Oever, M.J. Peters et al. Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRÉ Study. Ann. Rheum Dis. 2012; 71(3): 341-4.
- References**
1. Balabanova R. Revmatoidnyj artrit: diagnostika, lechenie [Rheumatoid arthritis: diagnosis, treatment]. Vrach. 2012; 5: 6-9. (in Russian)
  2. Batyushin MM, Vystavkina EA. Klinicheskie proyavleniya i faktory riska porazheniya pochetk pri revmatoidnom artrite [Clinical manifestations and risk factors for kidney damage in rheumatoid arthritis]. Fundamental'nyye issledovaniya. 2012;2 (Ch 2):249-52. (in Russian)
  3. Kovalenko V.M., Havrylenko T.I., Ryzhкова N.O. Vyznachennia roli faktoriv autoimunnoi ta imunozapalnoi reaktsii v patohenezi revmatoidnoho artrytu [Determination of the role of autoimmune and immunoinflammatory factors in the rheumatoid arthritis pathogenesis]. Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal. 2008;4 (34):26-9. (in Ukrainian)
  4. Gavrilov V.B. Mishkorudnaya M.M.. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisnej lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of the lipid hydroperoxides content in blood plasma]. Laboratornoe delo. 1983; 3: 33-6. (in Russian)
  5. Demidova N.V., Guseva I.A., Karateev D.E. Kliniko-immunologicheskie aspekty rannego revmatoidnogo artrita [Clinical and immunological aspects of early rheumatoid arthritis]. Terapevticheskij arhiv. 2010; 82 (5): 71-7. (in Russian)
  6. Kalyuzhina M.I., Buharova E.O., Shatuta A.Y. Funkcional'no-morfologicheskoe sostoyanie pochetk u bol'nyh revmatoidnym artritom [Functional and morphological state of the kidneys in patients with rheumatoid arthritis]. Byulleten' Sibirskoj mediciny. 2009; 8, 4(2): 51-4. (in Russian)
  7. Kolomoiets M.Yu. Shaplavskiy M.V., Mardar H.I., Chursina T.Ya. Erytrotsy pry zakhvoriuvanniakh vnutrishnikh orhaniv: patohenetichna rol morfofunktsionalnykh zmin, diahnostychnye ta prohnostychnye znachennia, shliakhy korektsii [Erythrocyte in diseases of internal organs: pathogenetic role of morphofunctional changes, diagnostic and prognostic value, ways of correction]. Chernivtsi: BDMA; 1998. 240 s. (in Ukrainian)
  8. Lapin S.V., Totolyan A.A. Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika autoimunnyh zabolevanij [Immunological laboratory diagnosis of autoimmune diseases]. SPb: Chelovek; 2010. 272 s. (in Russian)
  9. Mavlyanov IR, Akbarova GP, Habilova NL. Sostoyanie tubuloepitelial'noj sistemy pochetk u bol'nyh revmatoidnym artritom v zavisimosti ot dlitel'nosti [The state of the tubuloepithelial system of the kidneys in patients with rheumatoid arthritis depending on the duration]. Profilakticheskaya medicina. 2009; 3: 14-7. (in Russian)
  10. Mulin NA., Tareeva IE., SHilov EM, Kozlovskaya LV. Diagnostika i lechenie boleznej pochetk [Diagnosis and treatment of kidney disease]. Moskva: GEOTAR-Media; 2008. 384 s. (in Russian)
  11. Neyko YeM, Yatsyshyn RI, Shtefiuk OV. Revmatoidnyi artrit: suchasnyi pohliad na problemu [Rheumatoid Arthritis is a modern view on the problem]. Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal. 2009;2:35-9. (in Ukrainian)
  12. Kolesnik NA, Dyadyk AI, Sinyachenko OV. Porazheniya pochetk, obuslovlennye revmaticheskimi zabolevaniyami [Kidney damage in rheumatic diseases]. Kiev: TOV «Hidromaks»; 2004. 260 s. (in Russian)
  13. Spasov SA. Opredelenie  $\beta$ 2-микрोगлобулина в крови и моче при аномалиях почек [Determination of  $\beta$ 2-microglobulin in blood and urine with kidney abnormalities]. Radiologiya-praktika. 2005;1: 18-21. (in Russian)
  14. Bortkevych OP, Havrylenko TI, Biliaievskaya YuV. Suchasni aspekty imunolohichnoi diahnozy rannoho revmatoidnoho artrytu [Modern aspects of immunological diagnosis of early rheumatoid arthritis]. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2009; № 1 (69): 77-83. (in Ukrainian)
  15. Folomeeva OM. K probleme opredeleniya vnesustavnyh proyavlenij revmatoidnogo artrita [To the problem of determining extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008; 2: 74-82. (in Russian)
  16. Hramcova NA, Dzizinskij AA, Zemlyanichkina NV, Truhina EV. Funkcional'noe sostoyanie pochetk pri revmatoidnom artrite [The functional state of the kidneys with rheumatoid arthritis]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008; 7(6). – С. 394-7. (in Russian)

17. Buch M., Pavitt S., Parmar M. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013; 9: 183-94.
18. Hill A.J., Thomson R.J., Hunter J.A. The prevalence of chronic kidney disease in rheumatology outpatients. *Scott Med J*. 2009; 54: 9-12.
19. Jong E., Gansevoort R.T., Bakker S.J.L. Macroalbuminuria and microalbuminuria: do both predict renal and cardiovascular events with similar strength? *Journal of Nephrology*. 2007; 20 (4): 375–80.
20. Nishank J., Susan Hedayati S. Rise or fall of glomerular filtration rate: does it matter? / J.Nishank, // *Kidney International*. 2013 ; 83: 550–3.
21. A.M. van Sijl, I.A. van den Oever, M.J. Peters et al. Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRÉ Study. *Ann. Rheum Dis*. 2012;. 71(3): 341-4.

#### Відомості про авторів:

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

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 Я.В. – к.мед.н., доцент кафедри хірургії №2 ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці.

Гончарук Л.М. – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці.

#### Сведения об авторах:

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

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 Я.В. – к.мед.н., доцент кафедры хирургии №2 ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.

Гончарук Л.М. – к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.

#### Information about authors:

Kulachek V.T. – PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University".

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 Y.V. – PhD, Associate Professor, Department of Surgery №2, HSEE "Bukovinian State Medical University"

Honcharuk L.M. – PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, HSEE "Bukovinian State Medical University".

*Стаття надійшла до редакції 17.01.2020*

*Рецензент – проф. Лащук Т.О*

*© Кулачек В.Т., Зуб Л.О., Роборчук С.В., Кулачек Я.В., Гончарук Л.М., 2020*

