



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.6.007>
УДК 616.61:616-002.77



Чиж К.А., Апанасович В.Г., Тушина А.К.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Особенности поражения почек у пациентов с ревматическими заболеваниями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка материала, анализ данных – Чиж К.А.; концепция и дизайн исследования – Чиж К.А., Апанасович В.Г.; написание текста, редактирование – Чиж К.А., Тушина А.К.

Подана: 12.10.2022

Принята: 16.11.2022

Контакты: v.apanasovich@gmail.com

Резюме

При многих ревматических заболеваниях выявляются признаки поражения почек. Определение характера почечных повреждений требует правильной интерпретации клинической ситуации, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а также тесного междисциплинарного сотрудничества ревматолога, нефролога и клинического патоморфолога. В статье представлено описание вариантов поражения почек с краткими рекомендациями по принципам ведения пациентов.

Ключевые слова: ревматические заболевания, поражение почек

Chyzh K., Apanasovich V., Tushina A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Kidney Damage in Patients with Rheumatic Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: materials, data analysis – Chyzh K.; conception, study design – Chyzh K., Apanasovich V.; working with the text – Chyzh K., Tushina A.

Submitted: 12.10.2022

Accepted: 16.11.2022

Contacts: v.apanasovich@gmail.com

Abstract

Many rheumatic diseases present signs of kidney damage. Determining the nature of renal damage requires a correct interpretation of the clinical situation, the results of laboratory and instrumental research methods, as well as close interdisciplinary cooperation between a rheumatologist, a nephrologist, and a clinical pathologist. The article presents a description of the variants of kidney damage with brief recommendations on the principles of patient management.

Keywords: rheumatic diseases, kidney damage

Введение

При многих ревматических заболеваниях с большой частотой выявляются признаки поражения почек. Их проявления варьируют от отдельных незначительных симптомов, не сопровождающихся нарушением функционального состояния почек, до случаев, когда почечная симптоматика выдвигается на первый план и может определять тяжесть и прогноз основного заболевания. Например, патология почек одним из наиболее значимых проявлений системной красной волчанки, кардинальным образом влияет на прогноз при системном склерозе, служит неотъемлемой частью клинической картины большинства системных васкулитов, может осложнять течение ревматоидного артрита, смешанного заболевания соединительной ткани, синдрома Шегрена и подагры. Определение характера почечных повреждений требует правильной интерпретации клинической ситуации, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а также тесного междисциплинарного сотрудничества ревматолога, нефролога и клинического патоморфолога [1].

Ревматические заболевания и хроническая болезнь почек (ХБП) часто сочетаются и широко распространены в популяции, в связи с чем ревматологи сталкиваются с сопутствующей почечной патологией у своих пациентов. Распространенность ХБП в общей популяции составляет от 6 до 20%, в том числе ее поздних стадий (3б–5) – до 8%. По имеющимся данным, почти у 18% пациентов, проходящих стационарное лечение в ревматологических отделениях, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет менее 60 мл/мин. Наличие ХБП часто связано со значительным ухудшением качества жизни, высокой смертностью, а в терминальной стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии – диализа и пересадки почки [2].

Одной из причин развития ХБП является группа вторичных нефропатий, связанных с ревматологическими заболеваниями, частота которых в общей структуре остается до конца не изученной. О значимости свидетельствует большое количество нозологических форм ревматических заболеваний, сопровождающихся патологией почек, а также влияние почечного повреждения на течение, прогноз и методы проводимой терапии [3].

Поражение почек у лиц с ревматическими заболеваниями может быть связано как с самой болезнью, так и с применением лекарственных средств. Это касается многих так называемых базисных средств, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и др. Патология почек проявляется широким спектром клинических изменений – от бессимптомных отклонений в анализах мочи до развития тяжелой, угрожающей жизни почечной недостаточности. Нефролог вместе с ревматологом играет ключевую роль не только в постановке диагноза и разработке соответствующих методов лечения в острой стадии заболевания, но и в ведении таких пациентов и профилактике долгосрочных осложнений ХБП, отсрочке проведения заместительной почечной терапии. С другой стороны, у пациентов с ХБП также могут развиваться симптомы поражения опорно-двигательного аппарата, которые следует отличать от первичного ревматологического заболевания.

Клинические особенности течения

Непосредственное влияние основного заболевания на почечную ткань является, безусловно, самой распространенной причиной поражения почек при ревматических болезнях. При этом в патологический процесс могут вовлекаться различные

структуры нефрона и почечной ткани. Некоторые заболевания первично поражают преимущественно клубочки почек (например, волчаночный нефрит), в то время как другие влияют на мелкие (системный АНЦА-ассоциированный васкулит) либо крупные сосуды (неспецифический аортоартериит) почек или затрагивают главным образом тубулоинтерстициальный компонент (первичный синдром Шегрена). По мере прогрессирования патологического процесса в почках происходит вовлечение и других структур. В ряде случаев участие почек связано с длительно существующим состоянием хронического воспаления (например, вторичный амилоидоз или ускоренный атеросклероз сосудов почек) [4].

Системная красная волчанка

Выраженность клинических проявлений и течение системной красной волчанки (СКВ) крайне изменчивы – от артралгий и кожных высыпаний до угрожающих жизни состояний с тяжелым нарушением функции почек и центральной нервной системы. Среди различных органических поражений при СКВ вовлечение в патологический процесс почек считается одним из наиболее частых и в то же время наиболее серьезных осложнений. При случайной выборке изменения в анализах мочи или нарушение функции почек отмечаются в ходе заболевания у 25–50% пациентов с СКВ, а по некоторым данным – даже 75–80%. После установления диагноза СКВ волчаночный нефрит (ВН) развивается, как правило, в течение 3 лет [5].

Наличие ВН предполагает худшую выживаемость по сравнению с пациентами без нефрита, причем причиной смерти являются факторы, связанные как с заболеванием, так и с проводимым лечением. 10- и 20-летняя выживаемость (почечная и/или пациентов) составляет около 70 и 60% соответственно [6]. Присутствие у пациентов с СКВ ВН обуславливает высокую заболеваемость и смертность, поскольку развитие почечной недостаточности ассоциируется с большим количеством вторичных осложнений, связанных, прежде всего, с сердечно-сосудистой системой. По сравнению с лицами без поражения почек ВН ассоциируется с двукратным увеличением заболеваемости и смертности и четырехкратным – у лиц, получающих почечно-заменительную терапию [7].

ВН представляет собой типичное иммунокомплексное поражение почек. Клинико-лабораторные проявления ВН не отличаются от таковых при нефропатиях другого происхождения, в связи с чем могут возникать диагностические трудности, особенно при почечном дебюте волчанки. Верификация диагноза возможна только после проведения почечной биопсии и доказательства иммунокомплексного происхождения нефрита с характерной морфологической картиной [8].

ВН особенно часто проявляется в более молодом возрасте, когда различия в уровне заболеваемости между мужчинами и женщинами менее существенны. Проявления почечной патологии часто неспецифичны, у некоторых пациентов с мезангиопролиферативным и даже мембранозным гломерулонефритом изменения в анализах мочи могут отсутствовать или иметь неспецифический характер. ВН обычно проявляется протеинурией и, при ее нарастании, признаками нефротического синдрома, клинически неотличимого от нефротического синдрома, вызванного другими причинами. Среди осложнений нефротического синдрома при СКВ отличительной особенностью является склонность к ускоренному развитию атеросклероза и тромбозу почечных вен. Другим характерным признаком ВН является наличие

микрогематурии, макрогематурия встречается редко и почти исключительно в детском возрасте. При наличии активного мочевого осадка у каждого третьего пациента обнаруживается цилиндрuria (в основном зернистые цилиндры). Частым признаком почечной патологии является АГ, выявляемая у 55% пациентов с ВН IV морфологического класса.

В настоящее время не существует биомаркеров, которые могли бы достоверно предсказать развитие ВН у того или иного пациента. Есть данные, что выявление повышенного титра антител к U1-snRNP (антитела к U1-рибонуклеопротеидам специфических аутоантител к рибонуклеопротеину), C1q-компоненту системы комплемента, врожденный дефицит комплемента или высокие уровни антител к двуспиральной ДНК ассоциируются с большей вероятностью возникновения и прогрессирования нефрита при СКВ.

Пациентам с ВН при наличии изменений со стороны почек, таких как повышенный уровень креатинина крови или патологические анализы мочи, требуется проведение дальнейшей диагностики, так как указанные проявления могут быть связаны с другой природой поражения почек (табл. 1) [9].

Таблица 1
Виды почечных поражений у пациентов с системной красной волчанкой
Table 1

Types of renal lesions in patients with systemic lupus erythematosus

Иммунокомплексный гломерулонефрит (волчаночный нефрит)
Иммунокомплексный тубулоинтерстициальный нефрит
Минимальные изменения с нефротическим синдромом (подоцитопатия)
Тромботическая микроангиопатия
Тубулоинтерстициальное заболевание, вызванное восходящей инфекцией
Опportunистические инфекции почек
Поражение почек, вызванное влиянием нефротоксических лекарственных средств
Поражение почек, связанное с сопутствующими заболеваниями (например, артериальная гипертензия и сахарный диабет)
Амилоидоз

Таблица 2
Классификация люпус-нефрита
Table 2

Classification of lupus nephritis

Класс	Описание	Гистологические результаты
I	Мезангиальный нефрит с минимальными изменениями	Нормальная гистология (хотя иммунные комплексы иногда можно увидеть при иммунофлюоресцентной или электронной микроскопии)
II	Мезангиальный пролиферативный нефрит	Иммунные комплексы определяются только в мезангии, увеличенное количество мезангиальных клеток
III	Очаговый пролиферативный гломерулонефрит	Эндокапиллярная и экстракапиллярная клеточная пролиферация и воспаление в <50% гломерул, обычно при сегментарном распределении
IV	Диффузный пролиферативный гломерулонефрит	Эндокапиллярная и экстракапиллярная клеточная пролиферация и воспаление в >50% гломерул
V	Мембранозный гломерулонефрит	Утолщение базальной мембраны клубочка с субэпителиальным и интрамембранным накоплением иммунных комплексов
VI	Склерозирующий гломерулонефрит	Склероз >90% гломерулярных капилляров

Биопсия почки является важной диагностической процедурой в процессе наблюдения пациентов с СКВ. Она отвечает на важные вопросы, касающиеся текущего состояния почек и долговременного прогноза, а также обеспечивает пациенту с волчанкой прямую оценку степени вовлеченности в патологический процесс почек, которая является независимой от клинических проявлений и, следовательно, не может быть предсказана на основании клинических и лабораторных данных. Классификация ВН, разработанная в 2003 г. Международным обществом нефрологов и Обществом патологии почек (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society – ISN/RPS), позволяет оценить терапию, направленную на специфическое повреждение, и прогноз (табл. 2) [10].

При СКВ клиничко-лабораторные проявления ВН (прежде всего, повышение уровня креатинина сыворотки крови и изменения в анализах мочи) не всегда могут находить отражение в существующей классификации ISN/RPS. В ней не учтен ряд изменений, например минимальные изменения с нефротическим синдромом (подцитопатия) или тромботическая микроангиопатия, а также изменения, не связанные напрямую с активностью СКВ. При этом в настоящее время установлено, что частота встречаемости тромботической микроангиопатии на фоне СКВ выше, чем считалось ранее. Именно поэтому объективная оценка почечной патологии при волчанке требует проведения нефробиопсии (иногда повторной) для решения вопроса о выборе терапии.

У пациентов с III и IV морфологическими классами ВН (пролиферативные формы нефрита) могут отмечаться лишь незначительные изменения в анализах мочи, такие как микрогематурия или незначительная протеинурия от 0,2 до 0,5 г/сут [11]. Кроме того, ревматологам (как и нефрологам) необходима полная информация о процессах, происходящих в ткани почек, согласно классификации ISN/RPS, в частности индексы активности и хронизации. Так, только III–V классы ВН, согласно классификации ISN/RPS, с соответствующей активностью процесса подвержены риску прогрессирования почечной недостаточности и по этой причине требуют эффективного применения средств иммуносупрессивной терапии. Наоборот, при обнаружении низкой воспалительной активности в ткани почек можно избежать необоснованного назначения агрессивных методов лечения. В-третьих, пациенты с СКВ могут иметь иную почечную патологию кроме ВН, например тубулоинтерстициальный нефрит или тромботическую микроангиопатию как проявление вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) [12]. Таким образом, нефробиопсия не является обязательной для подтверждения диагноза ВН, однако ее результаты могут способствовать решению вопроса о необходимости, режиме и длительности иммуносупрессивной терапии, а также определить прогноз заболевания и, следовательно, минимизировать риск осложнений.

При СКВ также необходимо принимать во внимание вероятность развития аутоиммунного интерстициального нефрита и сосудистого поражения главным образом в виде микроангиопатии, связанной с наличием вторичного АФС или тромботической тромбоцитопенической пурпурой / гемолитико-уремического синдрома (ТТП/ГУС). В случае появления микротромбов в почечных капиллярах при ТТП/ГУС или тромбоза почечных артерий и/или вен вследствие вторичного АФС часто развивается острое повреждение почек (ОПП). При СКВ также может развиваться острый тубулоинтерстициальный нефрит, связанный с отложением иммунных комплексов

вдоль базальной мембраны почечных канальцев и не коррелирующий с наличием и активностью гломерулонефрита. У многих пациентов с волчанкой имеются признаки проксимальной и дистальной канальцевой дисфункции, особенно часто ассоциированные с серопозитивностью по анти-Ro и/или анти-La антителам.

Системные васкулиты

Системные васкулиты (СВ), которые объединяет наличие аутоиммунного воспалительного процесса в стенке артерий, представляют собой очень разнородную группу заболеваний, часто сопровождающихся поражением почек. Каждый вид СВ имеет свои варианты почечной патологии в зависимости от калибра пораженного сосуда (аорта, почечные артерии, дуговые артерии почек, капилляры клубочка) [13].

Системный васкулит с поражением крупных сосудов

Неспецифический аортоартериит (артериит Такаясу) – вариант СВ с поражением крупных сосудов, вызывающий гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей. Такое сосудистое поражение может привести к стенозу почечной артерии вследствие захвата воспалением ее устья и проксимальной трети. Поражение почечных артерий часто является двусторонним и приводит к реноваскулярной АГ. При неспецифическом аортоартериите имеются редкие описания развития вторичного хронического гломерулонефрита чаще с умеренной мезангиальной пролиферацией, а в исключительных случаях – мембранопротрофиеративного или гломерулонефрита с полунуниями. Сообщалось также о нескольких случаях вторичного АА-амилоидоза. Кроме того, можно наблюдать ишемическую нефропатию, возникающую в результате стеноза почечной артерии.

Системный васкулит с поражением сосудов среднего калибра

Классическим СВ с поражением сосудов среднего калибра, сопровождающимся поражением почек почти у двух третей пациентов, является узелковый полиартериит. При этом заболевании отмечается сегментарное поражение сосудов среднего диаметра с эксцентрическим воспалением сосудистой стенки. Эти участки некроза стенки сосуда приводят к формированию аневризм с возможностью их разрыва и образованием паренхиматозных или периренальных гематом, что может сопровождаться макрогематурией и болями в поясничной области. Кроме того, имеется вероятность тромботической окклюзии сосудов с развитием инфарктов в ткани почки. Частым симптомом узелкового полиартериита является АГ, которая может наблюдаться у пациентов в любой период заболевания и часто принимать злокачественный характер. Периренальная гематома и почечные инфаркты могут быть диагностированы с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии, однако методом выбора остается ангиография. С помощью ангиографии устанавливается наличие множественных стенозов и микроаневризм висцеральных или почечных артерий. При морфологическом исследовании почек выявляют ишемические изменения в клубочках и, редко, признаки пролиферативного гломерулонефрита. В исходе поражения почек – развитие почечной недостаточности, причинами которой могут служить инфаркты почек и рубцевание паренхимы, связанное со стенозом артерии [14]. Разрывы аневризм случаются редко, однако они могут осложнять процедуру нефробиопсии [15].

Системный васкулит с поражением мелких сосудов

Среди СВ наиболее часто поражение почек отмечается в группе васкулитов мелких сосудов, ассоциированных с присутствием в крови АНЦА – АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ), а также с хроническими склерозирующими изменениями и в некоторых случаях с образованием гранулем. К ААВ относятся гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом [16].

Гранулематоз с полиангиитом представляет собой тяжелый вариант ААВ с поражением верхних дыхательных путей, трахеи, легких и почек, связанным с некротическим гранулематозным воспалением [17]. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом характеризуется образованием гранулем и значительной эозинофилией, а также наличием аллергии или бронхиальной астмы и легочных инфильтратов.

Микроскопический полиангиит – негранулематозный СВ, который часто клинически и гистологически неотличим от обоих вышеупомянутых типов. Диагноз устанавливают на основании отсутствия типичных клинических признаков гранулематоза с полиангиитом или эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, иммунологических особенностей. Микроскопический полиангиит может постепенно трансформироваться в оба упомянутых заболевания [18]. ААВ характеризуются воспалением и деструкцией мелких артерий, капилляров и вен.

Поражение почек при ААВ часто манифестирует в виде малоиммунного некротизирующего гломерулонефрита с формированием полулуний в почечных клубочках, клинически проявляющегося быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Малоиммунный гломерулонефрит (pauci-immune glomerulonephritis) отличается от ВН отсутствием значительных отложений иммуноглобулинов или компонентов комплемента в клубочках. Кроме того, могут отмечаться другие морфологические изменения, такие как образование гранулем при гранулематозе с полиангиитом и эозинофильный инфильтрат у пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Хотя гистологические данные в значительной степени однотипны при разных ААВ, в их дифференциальной диагностике помогают другие системные (внепочечные) проявления, а также серологические тесты. Нефрологическая симптоматика не отличается при различных вариантах ААВ и проявляется микрогематурией (с определением дисморфных эритроцитов, акантоцитов и свежих эритроцитов, как результат деструктивного гломерулонефрита), протеинурией субнефротического уровня и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью.

Иммуноглобулин А-системный васкулит

Иммуноглобулин А-системный васкулит является относительно распространенным васкулитом сосудов небольшого размера, проявляющимся поражением кожи, желудочно-кишечного тракта, почек и суставов. Это вариант АНЦА-негативного лейкоцитокластического васкулита. Поражение почек отмечается в 20–100% случаев и проявляется микрогематурией, макрогематурией, протеинурией – от незначительной до нефротического уровня. В ряде случаев наблюдается нефритический синдром, сопровождающийся нарушением функционального состояния почек различной степени выраженности [19].

Гистологически картина повреждения почек аналогична IgA-нефропатии с мезангиальной и эндокапиллярной пролиферацией при световой микроскопии и

преобладанием IgA в почечных клубочках при иммунофлюоресценции. Отмечаются относительно широкие морфологические проявления от очагового мезангио-пролиферативного гломерулонефрита до некротической формы с формированием полулуний. Прогноз при поражении почек в детском и подростковом возрасте, как правило, благоприятный, однако у взрослых отмечается прогрессирование гломерулонефрита со снижением функции почек и развитием терминальной стадии ХБП почти в 10–15% случаев.

Криоглобулинемический васкулит

Сопровождается поражением почек примерно в одной трети случаев с выявлением микрогематурии, протеинурии и/или нарушением функционального состояния почек. Также могут наблюдаться нефритический синдром, артериальная гипертензия или нефротический синдром. Прогрессирование до тяжелой формы почечной недостаточности чаще встречается у мужчин и пациентов пожилого возраста. Проведение биопсии почек обнаруживает наличие мембрано-пролиферативного гломерулонефрита с относительно интенсивной нейтрофильной и моноцитарной инфильтрацией, «двойным контуром» базальной мембраны капилляров почечных клубочков, а во время эпизодов острого нефритического синдрома – также наличие аморфных, эозинофильных, PAS-положительных отложений в просвете сосудов [20].

Системный склероз

Клинические признаки почечной патологии не слишком выражены при системном склерозе, однако, по данным аутопсий, гистологические изменения в почках присутствуют в 60–80% случаев [21]. Тяжесть нефрологических проявлений варьирует от умеренного субклинического снижения почечного кровотока с минимальными симптомами до злокачественной АГ и быстро прогрессирующей почечной недостаточности (склеродермический почечный криз). Склеродермический почечный криз, встречающийся у 2% пациентов (10–20% пациентов с диффузной формой системного склероза), обычно развивается на ранних стадиях заболевания (в 80% случаев – в течение первых 4–5 лет). Отмечается также расовая и генетическая предрасположенность – распространенность заболевания выше у лиц белой расы, чем у азиатов. Почти у 10% пациентов со склеродермическим почечным кризом АГ может отсутствовать. Гистологический коррелят представлен специфической пролиферацией в интима почечных дуговых и междольковых артерий и артериол, приводящей к сужению или даже облитерации артерий с образованием типичной концентрической гипертрофии («луковичной шелухи») [22]. Пролиферативные изменения могут сопровождаться тромбозом и некрозом артерий. Реже наблюдается некроз капилляров почечных клубочков. Помимо этого, могут наблюдаться неспецифические изменения, связанные с наличием злокачественной артериальной гипертензии и ишемической нефропатии. До эры применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента почти все пациенты с выраженной почечной недостаточностью умирали в течение 1 года [23]. Основными клиническими проявлениями склеродермического почечного криза являются ОПП в большинстве случаев без предшествующих симптомов серьезного заболевания почек, внезапное повышение артериального давления зачастую с такими признаками злокачественной АГ, как гипертоническая энцефалопатия, ретинопатия, острая левожелудочковая недостаточность в сочетании с лишь

незначительными изменениями мочевого осадка (слабо выраженная протеинурия и/или микрогематурия). Склеродермический почечный криз чаще отмечается у пациентов с диффузной, быстро прогрессирующей склеродермией. Дополнительными факторами риска его развития являются применение высоких доз глюкокортикостероидов, циклоспорина А, а также наличие антител к РНК-полимеразе [24]. С введением в протоколы лечения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов к рецепторам ангиотензина прогноз при склеродермическом почечном кризе существенно улучшился. Тем не менее почти у 40% пациентов развивается терминальная стадия ХБП [25].

У многих пациентов с системным склерозом наблюдается хроническая ишемическая нефропатия, приводящая к медленно прогрессирующей ХБП, сопровождающейся симптоматической АГ и альбуминурией.

Смешанное заболевание соединительной ткани

Смешанное заболевание соединительной ткани представляет собой синдром с комбинацией клинических проявлений различных аутоиммунных заболеваний (СКВ, системный склероз, полимиозит или ревматоидный артрит), а также с наличием высоких титров специфических аутоантител к рибонуклеопротеину (анти-U1-RNP). Со временем у этих пациентов, как правило, клиническая картина укладывается в определенное заболевание. Поражение почек встречается примерно у 25–50% пациентов, чаще в детском возрасте. Почечная патология разнообразна – от преобладания гломерулярного поражения (как при СКВ) до изменений почечных сосудов (как при системном склерозе). Чаще наблюдаются мембранозный, мезангиопролиферативный и фокальный пролиферативный гломерулонефрит [26]. В целом выраженные пролиферативные изменения отмечаются редко. У 15–25% пациентов выявляется тубулоинтерстициальная и сосудистая патология почек. Клинически данный синдром проявляется обычно в виде протеинурии, реже гематурии. Возможно развитие нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности. Склеродермический почечный криз, сопровождающийся злокачественной АГ, является редким проявлением этого заболевания [27].

Ревматоидный артрит

Основными проявлениями почечной патологии при ревматоидном артрите являются вторичный амилоидоз и поражение почек в виде тубулоинтерстициального нефрита, связанное с применением лекарственных средств, а также (гораздо реже) хронический гломерулонефрит [28]. АА-амилоидоз характеризуется отложением во внеклеточной ткани фибрилл, состоящих из фрагментов сывороточного белка амилоида А (SAA) – основного белка-реагента острой фазы, продуцируемого преимущественно гепатоцитами. Доказана связь развития вторичного амилоидоза почек с определенными аллелями гена SAA1. К клиническим проявлениям можно отнести слабость, периферические отеки и снижение массы тела. Также у большинства пациентов отмечаются протеинурия, нефротический синдром и азотемия. Другими типичными участками поражения являются отложения амилоида в печени, селезенке или желудочно-кишечном тракте. Для подтверждения диагноза амилоидоза почек необходимо выполнение нефробиопсии.

У пациентов с АА-амилоидозом, находящихся на лечении программным гемодиализом, отмечается более высокая смертность в связи с поражением других органов (например, сердца) и большей частотой инфекционных осложнений. При отсутствии контроля активности основного заболевания АА-амилоидоз может рецидивировать в почечном аллотрансплантате.

Гломерулонефрит при ревматоидном артрите встречается довольно редко. В исследованиях по изучению нефробиопсий и аутопсийного материала описаны случаи мезангиопролиферативного, мембранозного гломерулонефрита и даже гломерулонефрита с наличием полулуний в клубочках, однако в большинстве своем влияние данного поражения почек на течение и исходы основного заболевания не имело существенного клинического значения. Патология почек проявляется главным образом протеинурией и изолированной микрогематурией. Имеются редкие описания случаев IgA-нефропатии. При мезангиопролиферативном гломерулонефрите с помощью иммунофлюоресценции в мезангии клубочков чаще обнаруживается IgM и реже IgA. Течение мембранозного гломерулонефрита, непосредственно ассоциированного с ревматоидным артритом, подобно идиопатическому мембранозному гломерулонефриту, хотя спонтанные ремиссии отмечаются реже. У пациентов с тяжелыми формами серопозитивного ревматоидного артрита редко развивается почечно-некротический васкулит, сопровождающийся микрогематурией, протеинурией и почечной недостаточностью [29]. Независимо от этиологии поражение почек при ревматоидном артрите является предиктором повышенной летальности пациентов [30].

Спондилоартрит и псориатический артрит

Приблизительно у 35% пациентов с анкилозирующим спондилитом отмечаются повышенные значения креатинина сыворотки или изменения в анализах мочи, связанные с отложениями в почечных клубочках амилоида А или иммунных комплексов, содержащих IgA [31]. Еще одной важной причиной этих отклонений является нефротоксическое действие лекарственных средств, вызывающих, например, тубулоинтерстициальный нефрит или мембранозный гломерулонефрит, ассоциированный с приемом НПВС. Все эти состояния требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики в связи с разными терапевтическими подходами. При амилоидной нефропатии необходим активный контроль основного ревматического заболевания, тогда как индуцированный НПВС тубулоинтерстициальный нефрит или мембранозный гломерулонефрит требует прекращения приема этих лекарственных средств [32]. При псориатическом артрите отмечается корреляция повышения уровня креатинина сыворотки и/или протеинурии с возрастом пациента, активностью и продолжительностью заболевания [33].

Первичный синдром Шегрена

У пациентов с синдромом Шегрена часто выявляются признаки слабо или умеренно выраженной почечной дисфункции без явных клинических проявлений. В ряде случаев может развиваться ОПП или прогрессирование до терминальной стадии ХБП. Самым частым клиническим проявлением со стороны почек при синдроме Шегрена является тубулоинтерстициальный нефрит, гистологически

характеризующийся хроническими изменениями в интерстициальной ткани почек в виде очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрации главным образом Т-лимфоцитами, а также различными степенями интерстициального фиброза и атрофии почечных канальцев. Поражение клубочков встречается редко. Тогда как изменения в анализах мочи носят неспецифический транзиторный характер (незначительная протеинурия, лейкоцитурия), достаточно часто отмечаются функциональные нарушения и тубулярные синдромы, например почечный канальцевый ацидоз, глюкозурия (при нормальном уровне глюкозы крови), нефрогенный несахарный диабет, синдром Фанкони (почечный канальцевый ацидоз, глюкозурия, аминокислотурия) и нарушения концентрационной способности почек, гиперкальциурия [34]. Дистальный почечный канальцевый ацидоз описан у 5–70% пациентов, тогда как снижение СКФ зарегистрировано в 4–28% случаев [35].

Антифосфолипидный синдром

АФС может быть как первичным, так и вторичным по отношению к другим аутоиммунным нарушениям. Патология почек одинаково часто встречается при обоих типах и регистрируется примерно в 9–25% случаев. При АФС могут тромбироваться артерии, вены и сосуды любого калибра. Клинические проявления зависят от диаметра и типа сосуда и включают АГ, протеинурию, микрогематурию и почечную недостаточность.

АГ присутствует у более 90% пациентов и может возникать на фоне стеноза почечной артерии или без него. Помимо тромбоза, при артериальных поражениях может обнаруживаться пролиферативный компонент с утолщением интимы, субэндотелиальным фиброзом и гиперплазией меди. В связи с тромбозом *in situ* или тромбоэмболическими состояниями может развиваться инфаркт почки. В клубочках могут выявляться изменения в виде тромботической микроангиопатии. Кроме того, имеются сообщения о развитии мембранозного гломерулонефрита, болезни минимальных изменений, фокально-сегментарного гломерулосклероза и пролиферативного гломерулонефрита [36].

Воспалительные миопатии

Воспалительные миопатии (полимиозит, дерматомиозит и миозит с включениями) представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, характеризующихся развитием воспаления и повреждения скелетной мускулатуры. Поражение почек описывается в 20–25% случаев и представляет собой ОПП или ХБП. ОПП наблюдается примерно в 10% случаев и является вторичным по отношению к рабдомиолизу. Как правило, это состояние плохо разрешается и у более 80% пациентов прогрессирует до поздних стадий ХБП. Редко при воспалительных миопатиях встречается нефротический синдром.

Полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ)

Хотя острая почечная недостаточность при механическом или метаболическом рабдомиолизе очень распространена, при идиопатическом миозите она возникает очень редко. Случаи мезангиального пролиферативного гломерулонефрита при идиопатическом миозите описаны только эпизодически [37].

Подагра

Поражение почек при подагре может проявляться в виде хронического тубулоинтерстициального нефрита с наличием кристаллов моноурата натрия (или даже тофусов) в почечной паренхиме. Обычно тубулоинтерстициальный нефрит возникает при длительно существующей нелеченой гиперурикемии и клинически часто связан с АГ и ХПН различной степени выраженности. Гиперурикемическая нефропатия, вызванная большим количеством мочевой кислоты в крови, отфильтрованной в первичную мочу, связана с острой формой почечной недостаточности. Концентрирование мочи при уменьшении диуреза приводит к ухудшению растворимости уратов и осаждению в почечных канальцах, их блокаде, некрозу канальцев, воспалению и ОПП. При ультразвуковом исследовании почки выглядят увеличенными и повышенной эхогенности.

Еще одно известное проявление подагры – формирование уратных камней в связи с уратной кристаллурией в основном у лиц с повышенным образованием и гиперэкскрецией мочевой кислоты. Камни при гиперурикемии могут носить смешанный характер в сочетании, например, с оксалатами кальция [38]. Помимо подагры, уратные конкременты чаще встречаются при наследственных гиперурикемических синдромах [39].

Поражение почек, вызванное лекарственными средствами

С учетом хронической природы ревматических заболеваний лечение пациентов проводится длительно, часто несколькими лекарственными средствами, в том числе НПВС, противоревматическими, модифицирующими болезнь (DMARDs) и биологическими агентами, которые могут оказывать влияние на функциональное состояние почек.

НПВС

НПВС, благодаря своим противовоспалительным и обезболивающим свойствам, часто используются в ревматологической практике. Их действие связано с угнетением синтеза циклооксигеназы и простагландинов E2 и I2, являющихся мощными вазодилататорами. Эти лекарственные средства могут вызвать резкое снижение СКФ. Кроме того, они также ингибируют важные гомеостатические действия простагландинов на уровне толстого восходящего отдела петли Генле и собирательных трубочек, уменьшая тем самым кровоток в мозговом слое почки и вызывая апоптоз медуллярных интерстициальных клеток [40]. Применение НПВС также связывают с развитием острого тубулоинтерстициального нефрита и болезнью минимальных изменений.

Острое ухудшение функции почек при приеме НПВС чаще встречается у лиц пожилого возраста, пациентов с ХБП или с выраженной сердечной недостаточностью, а также в условиях гиповолемии, поскольку почечный кровоток зависит от синтеза простагландинов в почках.

DMARD (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др.)

Метотрексат может накапливаться в эпителии почечных канальцев и вызывать ОПП. Имеются сведения о том, что нефротоксичность, индуцированная метотрексатом, отмечается примерно в 2% случаев. В этой связи его с осторожностью назначают в поздние стадии ХБП [41].

Циклоспорин А является еще одним потенциально нефротоксичным DMARD. Циклоспорин вызывает вазоконстрикцию афферентных и эфферентных гломерулярных артериол, приводя к снижению почечного кровотока и СКФ. Хроническое введение циклоспорина может привести к облитерирующей артериопатии, ишемическому рубцеванию, атрофии канальцев и прогрессирующему снижению функции почек. К факторам риска относятся высокая доза препарата, пожилой возраст и существовавшая ранее ХБП. Таким образом, в соответствии с международными рекомендациями применение циклоспорина противопоказано пациентам с ревматоидным артритом с почечной дисфункцией. Помимо ОПП и ХБП, связанных с передозировкой, прием циклоспорина способствует развитию АГ [42].

Возможность развития АГ описана также и при назначении лефлуномида, что требует от ревматолога контролировать уровень артериального давления [43].

Биологические агенты

Относительно недавно появилась информация о потенциальной нефротоксичности ингибиторов ФНО- α . Механизмы влияния на почки включают прямое повреждение висцеральных эпителиальных клеток и индукцию антител к дсДНК, приводящих к протеинурии и пролиферативному гломерулонефриту. Также имеются сообщения о случаях мембранозного гломерулонефрита у лиц, которым назначались этанерцепт и адалимумаб. Назначение этанерцепта также обуславливает развитие гломерулонефрита с полулуниями. Помимо этого, использование биологических агентов связано с увеличением частоты инфекций, которые также могут оказывать влияние на почки.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adu D., Emery P., Madaio M. *Rheumatology and the kidney*. Adu D., Emery P., Madaio M., eds. 2nd ed. New York: Oxford University; 2012.
2. Hill A.J., Thomson R.J., Hunter J.A., Traynor J.P. The prevalence of chronic kidney disease in rheumatology outpatients. *Scott Med J*. 2009;54:9–12. DOI: 10.1093/med/9780199642489.003.0062_update_001.
3. Scarpioni R., Obici L. Renal involvement in autoinflammatory diseases and inflammasome-mediated chronic kidney damage. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(suppl. 110):54–60.
4. Horak P., Smrzova A., Krejci K., Tichy T., Zadrazil J., Skacelova M. Renal manifestations of rheumatic diseases. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157(2):98–104.
5. Anders H.J., Saxena R., Zhao M.-h., Parodis I., Salmon J.E., Mohan C. Lupus nephritis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020;6:7. DOI: 10.1038/s41572-019-0141-9.
6. Obiri C., Jurubit A., Andronesi A., Sorohan B., Achim C., Bobeica R., Gherghiceanu M., Mandache E., Ismail G. Histological predictors of renal outcome in lupus nephritis: The importance of tubulointerstitial lesions and scoring of glomerular lesions. *Lupus*. 2018;27:1455–1463.
7. Obiri C., Vornicu A., Jurubit A., Achim C., Bobeica R., Andronesi A., Sorohan B., Herlea V., Procop A., Dina C. Corticosteroids are the major contributors to the risk for serious infections in autoimmune disorders with severe renal involvement. *Clin. Rheumatol*. 2021;40(8):3285–3297. DOI: 10.1007/s10067-021-05646-2.
8. Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2016;12(3):143–153.
9. Chao L., Desmond Y.H., Gavin C., Yu-bing W., Hang L., Colin T., Xue-mei L., Xue-wang L., Tak M.C. Clinical Outcomes and Clinico-pathological Correlations in Lupus Nephritis with Kidney Biopsy Showing Thrombotic Microangiopathy. *The Journal of Rheumatology*. 2019;46(11):1478–1484. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180773>.
10. Salem A., Meara A., Rovin B. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825–835.
11. Balow J.E. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(1):25–30.
12. Joseph R.E., Radhakrishnan J., Appel G.B. Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10(2):175–181.
13. Watts R.A., Scott D.G. Recent developments in the classification and assessment of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(3):429–439.
14. Gayraud M., Guillevin L., Le Tournel P., Cohen P., Lhote F., Casassus P., Jarrousse B. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*. 2001;44(3):666–675.
15. Guillevin L. *Polyarteritis nodosa: Clinical characteristics, outcome and treatment Rheumatology and the kidney*. Adu D., Emery P., Madaio M., eds. New York: Oxford University Press; 2001.
16. Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U., Tosoni C., Bottero P., Sabadini E., Giammarresi G., Tumiati B., Gregorini G., Pesci A., Monti S., Balestrieri G., Garini G., Vecchio F., Buzio C. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5):770–779.

17. Santos Y.A., Silva B.R., Lira P.N., Vaz L.C., Mafort T.T., Bruno L.P., Lopes A.J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Churg-Strauss syndrome) as a differential diagnosis of hypereosinophilic syndromes. *Respir Med Case Rep.* 2017;21:1–6. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.03.006.
18. Rowaiye O.O., Mariusz K., Marian K. The kidneys and ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to diagnosis. *Clin Kidney J.* 2015;8(3):343–350. DOI: 10.1093/ckj/sfv020.
19. Chang W.L., Yang Y.H., Wang L.C., Lin Y.T., Chiang B.L. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(9):1269–1272.
20. Nayak S., Kataria A., Sharma M.K., Rastogi A., Gupta E., Singh A., Tiwari S.C. Hepatitis C Virus-associated Membranoproliferative Glomerulonephritis Treated with Directly Acting Antiviral Therapy. *Indian J Nephrol.* 2018;28(6):462–464. DOI: 10.4103/ijn.IJN_235_17.
21. Penn H., Howie A.J., Kingdon E.J. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM.* 2007;100(8):485–494.
22. Batall, Domsic R.T., Medsger T.A. Jr, Bastacky S. Scleroderma Renal Crisis: A Pathology Perspective. *Int J Rheumatol.* 2010. DOI: 10.1155/2010/543704.
23. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):600–603.
24. Ghossein C., Varga J., Fenves A.Z. Recent Developments in the Classification, Evaluation, Pathophysiology, and Management of Scleroderma Renal Crisis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(1):5. DOI: 10.1007/s11926-015-0551-y.
25. Jomana M., Iman K., Alaa H., Abdurrahman H., Kamel G. Scleroderma Renal Crisis in a Case of Mixed Connective Tissue Disease Treated Successfully with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Case Reports in Nephrology.* 2021. DOI: 10.1155/2021/8862405.
26. Maldonado M.E., Perez M., Pignac-Kobinger J., Marx E.T., Tozman E.M., Freidinger E.L., Hoffman R.W. Clinical and immunologic manifestations of mixed connective tissue disease in a Miami population compared to a Midwestern US Caucasian population. *J Rheumatol.* 2008;35(3):429–437.
27. O'Callaghan C.A. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(3):411–427.
28. Karstila K., Korpela M., Sihvonen S., Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2089–2095.
29. Karie S., Gandjbakhch F., Janus N., Launay-Vacher V., Rozenberg S., Mai Ba C.U., Bourgeois P., Deray G. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(3):350–354. DOI: 10.1093/rheumatology/kem370.
30. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., Laippala P., Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract.* 2004;96(4):107–114. DOI: 10.1159/000077372.
31. Golovach, I., Yehudina, Y. Psoriatic nephropathy: the nature, manifestation spectrum and evidence of kidney damage in psoriasis. *Kidneys.* 2021;8(4):239–248. DOI: 10.22141/2307-1257.8.4.2019.185124.
32. Kovacsovic-Bankowski M., Zufferey P., So A.K., Gerster J.C. Secondary amyloidosis: a severe complication of ankylosing spondylitis. Two case-reports. *Joint Bone Spine.* 2000;67(2):129–133.
33. Singh G., Kumari N., Aggarwal A., Krishnani N., Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007;34(2):371–374.
34. Maripuri S., Grande J.P., Osborn T.G., Fervenza F.C., Matteson E.L., Donadio J.V., Hogan M.C. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome: A clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(9):1423–1431.
35. François H., Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(2):82–93.
36. Sciascia S., Cuadrado M.J., Khamashta M., Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014;10(5):279–289. DOI: 10.1038/nrneph.2014.38.
37. Yen T.H., Lai P.C., Chen C.C., Hsueh S., Huang J.Y. Renal involvement in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Int J Clin Pract.* 2005;59(2):188–193. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2004.00248.x.
38. Anzai N., Enomoto A., Endou H. Renal urate handling: clinical relevance of recent advances. *Curr Rheumatol Rep.* 2005;7(3):227–234. DOI: 10.1007/s11926-996-0044-0. PMID: 15919000.
39. Jurecka A. Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(2):247–263. DOI: 10.1007/s10545-009-1094-z.
40. Hörl W.H. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(7):2291–2321. DOI: 10.3390/ph3072291.
41. Cheung K.K., Chow K.M., Szeto C.C., Tai M.H., Kwan B.C., Li P.K. Fatal pancytopenia in a hemodialysis patient after treatment with low-dose methotrexate. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(4):177–180. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181a61f2d.
42. Xiao Z., Shan J., Li C., Luo L., Lu J., Li S., Long D., Li Y. Mechanisms of cyclosporine-induced renal cell apoptosis: a systematic review. *Am J Nephrol.* 2013;37(1):30–40. DOI: 10.1159/000345988.
43. Pinto B., Dhir V., Krishnan S., Nada R. Leflunomide-induced DRESS syndrome with renal involvement and vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):689–693. DOI: 10.1007/s10067-012-2152-8.