

*На правах рукописи*

**БУХАРОВА ЕВГЕНИЯ ОЛЕГОВНА**

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

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Калюжина Елена Викторовна

**Официальные оппоненты:**

заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Черногорюк Георгий Эдинович

профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук

Зонова Елена Владимировна

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г. в «\_\_\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Агеева Т.С.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Ревматоидный артрит (РА) является самым частым аутоиммунным заболеванием человека [Сигидин Я.А. и соавт., 2004] и занимает одно из ведущих мест среди болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани по своей медицинской и социальной значимости. Особенностью РА является прогрессирующее течение, которое приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, формированием необратимых изменений, приводящих к быстрой инвалидизации больных, характерно также снижение восприимчивости к проводимой терапии [Олюнин Ю.А., 2010].

Одним из наиболее тяжелых висцеральных проявлений РА, является нефропатия, которая занимает особое место, поскольку остается фактором, определяющим не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход. Причины возникновения нефропатии при РА разнообразны: поражение почек может быть одним из проявлений или осложнением заболевания (вторичный амилоидоз), а также являться результатом медикаментозной терапии [Шулутко Б.И., 1993; Васон Р.А., 1997; Батюшин М.М. и соавт., 2009].

Поражение почек при РА встречается с высокой частотой от 36 до 73% [Helin H.J. et al., 1995; Цыбулько С.В., 2000; Koseki Y. et al., 2001; Каневская М.З., Варшавский В.А., 2003; Ребров А.П. и соавт., 2011; Батюшин М.М., Выставкина Е.А., 2012], чаще проявляясь незначительными, неспецифическими изменениями в анализах мочи, которые, однако, могут соответствовать выраженным структурным и функциональным почечным нарушениям [Helin H.J. et al., 1995].

Исходом ревматоидной нефропатии является развитие нефросклероза, уменьшение числа функционирующих нефронов с формированием хронической почечной недостаточности [Sihvonon S. et al., 2004; Шилов Е.М., 2008], что обуславливает важность своевременной диагностики поражения почек при РА и начала терапии.

Ранним признаком поражения почек является микроальбуминурия (МАУ), хорошо изученная у больных сахарным диабетом и рассматриваемая в качестве диагностического критерия начальной диабетической нефропатии [Poulsen P.L. et al., 1999; Gross J.L. et al., 2005], а также при сердечно-сосудистой патологии [Klausen K.P. et al., 2006; Irie F. et al., 2006; Мухин Н.А. и соавт. 2009; Сорокин Е.В., 2010]. Исследования экскреции альбумина с мочой при РА и развивающемся амилоидозе единичны, их результаты противоречивы, что определяет актуальность проблемы изучения ранних маркеров повреждения почек при этой патологии.

В настоящее время для лечения РА используют большое число пре-

паратов с различной химической структурой и фармакодинамикой, общим свойством которых является способность подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета [Балабанова Р.М., 2012]. Метотрексат является «золотым стандартом» в терапии РА, так как по сравнению с другими базисными препаратами он обладает наилучшим соотношением эффективность - доступность - токсичность [Насонов Е.Л., 2000; Насонов Е.Л., 2009]. Однако результаты оценки влияния метотрексата на состояние почек при РА противоречивы [Izzedine H. et al., 2005; Widemann B.C., 2006]. Между тем подобные знания имеют большое практическое значение при лечении данной категории больных.

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

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

### **Научная новизна**

Впервые представлена комплексная характеристика клинико-лабораторных проявлений ревматоидной нефропатии, в том числе диагностированной на основании выявления так называемых ранних маркеров повреждения почек (микроальбуминурия, депрессия функционального почечного резерва).

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

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

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

### **Практическая значимость**

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

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

2. Терапия метотрексатом при ревматоидном артрите оказывает нефропротективное действие.

### **Внедрение полученных результатов в практику**

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

## **Апробация работы**

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

### **Структура и объем диссертации**

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

### **Личное участие автора**

Весь клинический материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован и описан соискателем или при его личном участии.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

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

Для решения поставленных перед исследованием задач обследовано 110 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет с диагнозом РА, который был установлен на основании диагностических критериев, разработанных Европейской антиревматической лигой совместно с Американской коллегией ревматологов в 2010 г. Длительность заболевания на момент начала исследования колебалась от 12 месяцев до 21 года, составив в среднем -  $7,6 \pm 5,0$  года. Среди пациентов преобладали женщины – 81 (73,6%). Средний возраст больных составил:  $49,9 \pm 5,2$  года у женщин и  $46,2 \pm 10,0$  лет у мужчин. Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей обследовано 30 практически здоровых лиц, не имеющих на момент исследования обострений хронических заболеваний (контрольная группа). Пациенты этих групп были сопоставимы по полу и возрасту.

У всех больных исключены паранеопластическая нефропатия, уроло-

гические заболевания (бактериальная инфекция мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, нефроптоз и другие состояния, приводящие к нарушению уродинамики), а также сопутствующая патологии, которая могла оказать влияние на результаты проводимых исследований (сердечно-сосудистые заболевания, эндокринная патология, сочетание РА с другими системными заболеваниями соединительной ткани, в рамках которых может развиваться вторичная нефропатия). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (регистрационный №922). В обследование не вовлекались больные РА, которые не дали информированного согласия на участие.

Для определения активности РА использовался индекс активности болезни (DAS28), состоящий из нескольких дискретных значений активности РА, объединенных в единый инструмент для оценки тяжести заболевания. Основные компоненты индекса DAS28: число болезненных и припухших суставов, СОЭ, СРБ, общая оценка больным состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале. Данный индекс нашел широкое применение и рекомендован для использования не только в клинических исследованиях, но и в практической медицине [Combe V. et al., 2007].

Значение DAS28 более 2,6, но менее 3,2 рассматривалось как показатель низкой активности РА, от 3,2 до 5,1 – средней, более 5,1 - высокой. Ремиссия заболевания достигается в случае, когда DAS28 составляет менее 2,6 (не выявлено ни одного случая). В исследовании преобладали пациенты с высокой активностью РА – 64 (58,2%), средняя активность определялась у 37 (33,6%) больных, низкая - только у 9 (8,2%).

Клиническая стадия заболевания определялась согласно классификации, предложенной Всероссийским научным обществом ревматологов (ВНОР, 2007 г.). По данной классификации выделяют четыре стадии РА: очень ранняя стадия характеризуется длительностью болезни менее 6 месяцев; ранняя стадия - продолжительность заболевания от 6 месяцев до 1 года; развернутая стадия - стаж РА от 1 года до 2 лет; поздняя – характеризуется длительностью болезни более 2 лет, а также наличием выраженной деструкции мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, появлением осложнений. Позднюю стадию РА имели 60 (54,5%) пациентов, развернутую - 50 (45,5%).

Для определения стадии рентгенологических изменений суставов была выполнена стандартная рентгенография кистей и стоп. На основании критериев, предложенных О. Steinbrocker (1949 г.), у 48 пациентов (43,7%) была выявлена II рентгенологическая стадия, у 46 (41,8%) - III стадия, у 14

(12,7%) больных определена IV стадия РА, и только у 2 (1,8%) – первая.

Для оценки функционального класса заболевания использовали классификацию ВНОР (2007 г.). У 83 пациентов (75,4% случаев) выявлен II функциональный класс РА, I и III – был определен у 21 (19,1%) и 6 (5,5%) больных соответственно.

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

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

Программа исследования включала рутинные общеклинические и биохимические лабораторные тесты, принятые в ревматологической и нефрологической практике: общий анализ крови (в том числе с определением СОЭ по методу А. Вестергрена) и мочи, анализ мочи по А.З. Нечипоренко, определение суточной протеинурии, общего белка крови (г/л) биуретовым методом, альбумина (г/л), креатинина (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), холестерина (ммоль/л), мочевой кислоты (мкмоль/л). Исследование биохимических показателей проводили на полуавтоматическом анализаторе фирмы "Labsystems" FP-900 (Финляндия). Концентрацию основных электролитов сыворотки крови (калия, кальция и натрия) определяли на полуавтоматическом анализаторе EadyLyte фирмы Medica. У всех пациентов проводилось определение ревматоидного фактора (РФ) (по Waaler Rose) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для исследования СРБ в сыворотке крови методом латекс агглютинации использовался набор реагентов ООО «Ольвекс Диагностикум» Россия, Санкт-Петербург (полуколичественный способ).

В случае отсутствия протеинурии в клиническом (суточном) анализе мочи с целью скрининга МАУ пациентам и лицам контрольной группы проводился полуколичественный анализ альбумина и креатинина мочи с помощью диагностических полосок МикроальбуФАН (производитель: Lachema, Хорватия).

Функция почек оценивалась по показателям удельного веса мочи, величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевой реабсорбции (КР), уровню мочевины и креатинина крови. При относительной плотности мочи более 1,018-1,020 в однократном исследовании и значениях КР более 98% функциональное состояние почек (концентрационная способность) характеризовали как сохранное. СКФ (мл/мин) определяли по формуле, предложенной Cockcroft D.W., Gault M.H. в 1976 году. Со-

стояние внутривисочной гемодинамики исследовали методом определения функционального почечного резерва (ФПР) по J.P. Bosch (1983).

Всем больным проводились ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости на аппарате «COMBISON 530» (Cretz, Австрия), а также электрокардиография.

25 больным РА с выраженным мочевым синдромом после исключения противопоказаний выполнена чрескожная диагностическая биопсия почки по методу R.M. Kark (1956) под контролем ультразвукового исследования (на базе отделения нефрологии). Морфологический вариант нефрита определялся по классификации ВОЗ (1995). По результатам световой микроскопии нефробиоптатов с помощью полуколичественного метода [Серов В.В., Пауков В.С., 1995] оценивали индекс активности (ИА) и индекс склероза (ИС).

**Статистическая обработка результатов** проводилась при помощи пакетов статистических программ (STATISTICA 8.0; БИОСТАТИСТИКА 4.03). Проверку непрерывных переменных на нормальность распределения осуществляли с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса, а также критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilks). Проверку гипотезы о равенстве дисперсий проводили с помощью теста Левена (Levene). Количественные данные при распределении признака близком к нормальному представлены в виде  $M \pm \sigma$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), при асимметричном распределении - в виде  $Me$  (LQ; UQ) - медианы и процентилей (25-го; 75-го), качественные признаки - в виде  $n$  (%) - число больных с данным признаком и процент от их количества в группе. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными переменными при нормально распределенной совокупности оценивали, используя двусторонний вариант критерия Стьюдента (Student). Аналогичную задачу при распределении признака, отличающегося от нормального, решали, используя U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Анализ повторных измерений проводили (в зависимости от вида распределения) вычислением либо парного критерия Стьюдента, либо критерия Вилкоксона (Wilcoxon). Множественные сравнения при нормальном распределении признаков и равенстве дисперсий проводились с применением однофакторного дисперсионного анализа (для независимых переменных), а также дисперсионного анализа повторных измерений (для зависимых переменных). Аналогичную задачу при распределении признака, отличающегося от нормального, решали, используя статистику Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) и Фридман (Friedman) ANOVA. При так называемом Post-hoc анализе использовали тесты Манна-Уитни и Вилкоксона, применяя поправку Бонферрони. Для выявления различий между группами по выделенным качественным градациям

какого либо признака использовались точный критерий Фишера (Fisher), критерий  $\chi^2$  (с поправкой Yates на непрерывность) и критерий Z. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . Силу связи между изучаемыми показателями выражали через коэффициент корреляции Пирсона (r) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Поражение почек при ревматоидном артрите**

С целью выявления наличия признаков нефропатии при РА было проведено комплексное обследование 110 больных РА, включающее клинико-лабораторные тесты и исследование функционального состояния почек, результаты которого сравнили с показателями здоровых лиц (группа контроля, n=30).

Согласно данным, представленным в таблице 1, в группе больных РА установлены признаки, позволяющие предполагать наличие поражения почек, по меньшей мере, у части из них, причем характерным являлось латентное течение нефропатии, без выраженных клинических проявлений (отсутствовали макрогематурия, острая анурия, выраженные отеки), с небольшими изменениями в анализах мочи и без артериальной гипертензии. Различие с контрольной группой регистрировалось по СКФ, значение которой при РА оставалось в пределах нормального, но было статистически значимо меньше. При этом нарушения концентрационной функции почек отмечено не было. Также было выявлено более высокое значение креатинина, по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,01$ ).

На патологию почек при РА указывало также выявление у пациентов ПУ и МАУ, значения которых статистически значимо превосходили аналогичные параметры в группе здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). В настоящее время тест на МАУ является обязательным этапом скринингового обследования, направленного на выявление ранних признаков нефропатии при различных заболеваниях [Мухин Н.А. и соавт. 2009; Смирнов А.В. и соавт., 2012]. Одним из основных механизмов появления МАУ считается клубочковая гиперфилтрация, определяемая по величине ФПР. Показатели ФПР у пациентов с РА оказались статистически значимо ниже, чем в группе контроля, где во всех случаях наблюдался адекватный прирост СКФ ( $p < 0,001$ ), тогда как при РА последний был достаточным лишь в 37,3% случаев, сниженным – в 41,8%, отсутствовал – в 20,9%.

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

Таблица 1

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

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

Примечание. \* - различия с группой контроля статистически значимы (\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ )

Для более детального анализа все больные РА в зависимости от наличия либо отсутствия клинических признаков поражения почек были разделены на две группы. В одну вошли 35 (31,8%) пациентов, у которых признаки нефропатии отсутствовали (МАУ менее 0,02 г/л), другую составили 75 (68,2%) больных с маркерами повреждения почек. Последние, в свою очередь, в зависимости от выраженности вовлечения почек в патологический процесс были разделены на две подгруппы: с МАУ и с ПУ (38 (34,5%) и 37 (33,6%) пациентов соответственно). Статистически значимых различий между группами больных РА, сформированных в зависимости от фенотипа заболевания с поражением почек и без, по полу, возрасту и стажу заболевания не выявлено.

Больные с ПУ имели большую выраженность мочевого синдрома (не только ПУ, но также гематурии, лейкоцитурии), чем пациенты с нефропатией уровня МАУ (табл. 2), в то время как у больных, вошедших в группу без нефропатии и здоровых лиц, патологических изменений в мочевом осадке не выявлено (в соответствии с условиями отбора). Значения МАУ и ПУ составили 0,08 (0,08; 0,15) г/л и 0,49 (0,30; 1,14) г/сутки в соответствующих подгруппах больных РА.

Таблица 2

Результаты параклинических тестов в подгруппах пациентов с ревматоидным артритом, сформированных в зависимости от фенотипа заболевания с поражением почек и без него (Me (LQ; UQ))

Показатель		Контроль (n=30)	Пациенты без нефропа- тии (n=35)	Пациенты с нефропатией (n=75)	
				МАУ (n=38)	ПУ (n=37)
Анализ мочи по Нечипо- ренко	Лейкоциты (в 1 мл мочи)	500 (250; 750)	500 (250; 875)	500 (500; 687)	1000 (500; 1750) **#
	Эритроциты (в 1 мл мочи)	250 (250; 750)	250 (0; 500)	250 (0; 500)	1000 (500; 2000) ***^^^###
Мочевина (ммоль/л)		4,7 (4,2; 5,2)	4,5 (3,8; 5,3)	5,2 (4,2; 5,5)	4,6 (3,8; 5,4)
Креатинин (мкмоль/л)		62 (60; 67)	63 (60; 70)	65 (61; 70)*	74 (66; 83) ***^^^##
МАУ (г/л)		0,01 (0,01; 0,01)	0,01 (0,01; 0,01)	0,08 (0,08; 0,15) ***^^^	ПУ
Суточная ПУ ( г/сутки)		0,04 (0,02; 0,06)	0,03 (0,01; 0,05)	0,10 (0,08; 0,11) **^^	0,49 (0,30; 1,14) ***^^^###
СКФ (мл/мин)		107 (97; 117)	102 (94; 110)	100 (94; 106)	91 (76; 102) ***^^^##
КР (%)		99,34 (98,53; 99,70)	98,95 (98,39; 99,65)	99,10 (98,63; 99,03)	99,05 (98,25; 99,24)
ФПР (%)		18 (15; 24)	18 (16; 21)	13 (10; 15) ***^^^	4 (4; 11) ***^^^###

Примечание. Статистическая значимость различий: \* - со здоровыми (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ); ^ - с пациентами без нефропатии (^ -  $p < 0,05$ ; ^^ -  $p < 0,01$ ; ^^ -  $p < 0,001$ ); # - с группой больных с МАУ (# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,01$ ; ### -  $p < 0,001$ )

Статистически значимое снижение СКФ (91 (76; 102) мл/мин) также зарегистрировано в группе пациентов с ПУ, в сравнении не только со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ), но также больными РА с МАУ и без нефропатии ( $p < 0,01$ ). Статистически значимых изменений показателей КР у больных РА не установлено. ФПР составил 4 (4; 11) % в группе пациентов с ПУ, что статистически значимо меньше, чем в группе здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), у пациентов без явлений нефропатии ( $p < 0,001$ ) и с МАУ ( $p < 0,01$ ).

Значения оценки суммарной (азотовыделительной) функции почек у пациентов ревматоидной нефропатией также статистически значимо различались с уровнем здоровых лиц (табл. 2). В группе с ПУ отмечено более высокое значение креатинина - 74 (66; 83) мкмоль/л относительно остальных групп пациентов и контроля, в то время как у больных с МАУ статистически значимой разницы по этому параметру с пациентами без

нефропатии установлено не было ( $p > 0,05$ ). Таким образом, нефропатия уровня ПУ при РА была ассоциирована с большей депрессией парциальных функций почек.

### **Характеристика клинико-лабораторных проявлений ревматоидного артрита у пациентов с нефропатией и без признаков поражения почек**

Несмотря на результаты законченных исследований, посвященных проблеме поражения почек при РА [Каневская М.З., Варшавский В.А., 2003; Icardi A., 2003; Саркисова И.А. и соавт., 2009; Ребров А. П. и соавт., 2012; Батюшин М.М., Выставкина Е.А., 2012], остаются не до конца изученными факторы риска развития и прогрессирования ревматоидной нефропатии, модификация которых позволила бы снизить темп прогрессирования почечной патологии. В связи с вышеизложенным, была предпринята попытка проанализировать особенности течения РА при развитии данного осложнения.

Следует отметить, что хотя по большинству клинических параметров, характеризующих РА (функциональный класс заболевания, положительное значение РФ, стадия заболевания, рентгенологическая стадия, длительность РА, внесуставные проявления) сравниваемые группы не различались (табл. 3), большая активность РА установлена в группе пациентов с нефропатией. Так положительное значение АЦЦП – биомаркера, наличие которого ассоциируется с более тяжелым, прогрессирующим течением РА [Беляева И.Б. и соавт., 2007], статистически значимо чаще определялось у пациентов с явлениями нефропатии ( $p < 0,01$ ), как и высокая активность основного заболевания, оцениваемая по индексу DAS28 ( $p < 0,001$ ).

Все больные РА имели более высокие значения СОЭ в сравнении со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ). Кроме того, при оценке лабораторных показателей установлено, что признаки гуморальной активности (в частности СОЭ) статистически значимо преобладали у больных РА с поражением почек, по сравнению с пациентами без нефропатии.

Уровень тромбоцитов также был статистически значимо выше в группах с ПУ ( $345 (256; 418) \times 10^9/\text{л}$ ) и МАУ ( $315 (251; 397) \times 10^9/\text{л}$ ), по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ).

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

Таблица 3

Результаты параклинических тестов в подгруппах пациентов с ревматоидным артритом, сформированных в зависимости от фенотипа заболевания с поражением почек и без него (n (%))

Показатель		Пациенты без нефропатии (n=35)	Пациенты с нефропатией (n=75)	
			Пациенты с МАУ (n=38)	Пациенты с ПУ (n=37)
Ревматоидный фактор	Положительный	27 (77,1)	31 (81,6)	31 (83,8)
	Отрицательный	8 (22,9)	7 (18,4)	6 (16,2)
АЦЦП	Положительный	18 (51,4)	29 (76,3)*	31 (83,8)*
	Отрицательный	17 (48,6)	9 (23,7)	6 (16,2)
Активность заболевания (DAS28)	Высокая	6 (17,2)	25(65,8)**	33(89,2)**
	Средняя	20 (57,1)	13(34,2)	4 (10,8)
	Низкая	9 (25,7)	-	-
Стадия заболевания	Развернутая	14 (40)	19 (50)	17 (45,9)
	Поздняя	21 (60)	19 (50)	20 (54,1)
Внесуставные проявления РА		7 (20)	9 (23,7)	10 (27)
Рентгенологическая стадия (O. Steinbrocker)	I	-	1 (2,6)	1 (2,7)
	II	14 (40)	18 (47,4)	16 (43,2)
	III	17 (48,6)	16 (42,1)	13 (35,1)
	IV	4 (11,4)	3 (7,9)	7 (18,9)
Функциональный класс заболевания	I	10 (28,6)	8 (21,1)	3 (8,1)
	II	24 (68,6)	27 (71)	32 (86,5)
	III	1 (2,8)	3 (7,9)	2 (5,4)
	IV	-	-	-

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

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между суточной потерей белка с мочой, с одной стороны, и стажем заболевания ( $r=0,32$ ;  $p < 0,05$ ), значением СОЭ ( $r=0,40$ ;  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r=0,23$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем креатинина крови ( $r=0,31$ ;  $p < 0,05$ ) – с другой. Аналогичная связь прослежена между уровнем МАУ и стажем заболевания ( $r=0,31$ ;  $p < 0,05$ ), а также СОЭ ( $r=0,33$ ;  $p < 0,05$ ).

Влияние ревматоидного процесса на почки оценивалось с помощью непараметрической статистики (коэффициент корреляции Спирмена). Для этого, выраженность нефропатии, определяемая мочевым синдромом и снижением СКФ, была представлена в порядковом обозначении и оценивалась суммой баллов (МАУ имела 1 балл, ПУ – 2 балла, снижение СКФ менее 90 мл/мин – 1 балл), а отсутствие нарушений приравнилось к нулю. Например, больной без нефропатии имел ноль баллов, а с МАУ и

СКФ менее 90 мл/мин – 2 балла. В ходе корреляционного анализа, была обнаружена связь выраженности нефропатии с активностью (DAS28) и длительностью РА ( $r_s=0,32$  и  $r_s=0,33$ ;  $p<0,05$  соответственно).

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

### **Морфологическая характеристика поражения почек у больных ревматоидным артритом**

Нефробиопсия с последующей микроскопией, по сложившимся представлениям, является основным методом, позволяющим объективно оценить характер патологических изменений в почках. Поэтому 25 больным РА с наличием мочевого синдрома была проведена закрытая левосторонняя нефробиопсия.

При изучении характера морфологических изменений в почках было установлено, что у 14 больных (56,0% случаев) имел место мезангиопролиферативный вариант хронического гломерулонефрита. При анализе морфологической картины нефробиоптатов оценивались размеры клубочков, расширение мезангиального матрикса: диффузное или очаговое, сегментарное или глобальное, а также степень гиперклеточности. Микроскопически было выявлено, что расширение мезангиального матрикса чаще (64,3%) носило очаговый (в патологический процесс вовлекалось менее половины клубочков) и сегментарный (57,1%) характер, когда поражается только часть сосудистых петель. Наряду с клубочковыми регистрировались тубуло-интерстициальные реакции, проявляющиеся дистрофическими и атрофическими изменениями эпителия проксимальных и дистальных канальцев. Чаще они носили очаговый характер – в 6 (42,8%) нефробиоптатах, диффузный установлен у 2 (14,3%) больных. Изменения сосудов – очаговый периваскулярный склероз и гиалиноз были выявлены у 5 (35,7%) больных, а продуктивный васкулит приводящих, отводящих артериол, артериол и капилляров стромы от слабой до умеренной степени выраженности был диагностирован в 2 (14,3%) случаях.

Амилоидоз по результатам нефробиопсии (окраска конго-красным) был верифицирован у 5 пациенток (от 53 до 55 лет). Суточная протеинурия нефротического уровня была выявлена у трех больных (с развитием нефротического синдрома у двух пациенток), в остальных случаях составляла менее 1 г/сутки и менее 3 г/сутки соответственно. У большинства этих больных имел место длительный стаж основного заболевания (от 12 до 30 лет), и лишь в одном случае продолжительность РА составляла 5 лет от начала появления первых симптомов. Следует отметить, что у всех па-

циенток с вторичным амилоидозом выявлена высокая активность процесса по результатам оценки индекса DAS28, в том числе и в течение последних трех лет (по результатам анамнеза и амбулаторных карт). У больных верифицирована III-IV рентгенологическая стадия, что свидетельствует о выраженных функциональных нарушениях со стороны суставов. При оценке уровня РФ в крови пациенток только в одном случае выявлено его отрицательное значение, в остальных - пациентки были серопозитивными, при этом значение РФ составляло не менее трех верхних границ нормы. Во всех пяти случаях определялись положительные АЦЦП. В четырех случаях имело место позднее назначение метотрексата (предшествовала терапия делагиллом, сульфасалазином, аравой) и только в течение последних двух лет пациентки получали его в адекватной дозировке регулярно. В одном случае (пациентка со стажем РА пять лет) - назначение метотрексата было своевременным, но на протяжении всего лечения сохранялась выраженная клинико-гуморальная активность основного заболевания, требующая постоянного приема высоких доз анальгетиков.

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

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

Лишь у одного больного РА с изолированным мочевым синдромом (умеренная протеинурия) при световой микроскопии материала нефробиопсии патология не выявлена.

Для оценки выраженности воспалительного процесса в почках использовался индекс активности (ИА), вычисляемый как сумма морфологических признаков активности нефрита. К морфологическим признакам активности относили: пролиферацию мезангиальных клеток, интракапиллярную инфильтрацию, пролиферацию подоцитов, наличие полулуний, нейтрофильную инфильтрацию, кариорексис, наличие депозитов, воспаление интерстиция, васкулит, наличие тромбоцитов в клубочках.

Интегральная оценка выраженности склероза включала расчет соответствующего индекса (ИС) по следующим критериям: сморщенные клубочки, степень склероза и гиалиноза клубочков, наличие синехий, перигломерулярный склероз, перигломерулярный гиалиноз, очаговый или диффузный склероз стромы, атрофия канальцев, склероз мезангиального мат-

рикса [Мухин Н.А., 2009].

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

Значение ИА у больных РА составило 4 (3; 5) балла, а ИС - 5 (4; 6) баллов. В ходе проведенного исследования были установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи морфологических индексов (ИС и ИА) с активностью РА (значение индекса DAS28) ( $r_s=0,32$  и  $r_s=0,52$  соответственно,  $p<0,01$ ), а ИС также с длительностью РА ( $r_s=0,48$ ,  $p<0,01$ ).

Таким образом, морфологические изменения гломерулярного аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных РА соответствовали мезангиопролиферативному варианту хронического гломерулонефрита в 56% случаев, амилоидоз выявлен в 20%, изменения, соответствующие тубулоинтерстициальному нефриту, имели место в 12%, изолированный васкулит установлен в 8%, а отсутствие патологии на светооптическом уровне при проведении исследования обнаружено в 4% случаев. Повидимому, активность РА вносит вклад в формирование ревматоидной нефропатии, в то время как на развитие склероза и амилоидоза оказывает влияние не только активность, но также длительность заболевания.

### **Влияние базисной терапии на состояние почек у больных ревматоидным артритом**

С целью определения влияния терапии метотрексатом на прогрессирование нефропатии у пациентов с РА выполнено ретроспективное когортное исследование. Все больные (110 человек) были разделены на две группы (исторические когорты). В одну вошли 62 (56,4%) пациента, которым никогда не назначалась базисная терапия. Другую группу составили 48 (43,6%) больных, которые не менее года получали терапию метотрексатом в стандартной дозе – 10-15 мг в неделю. Все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты в рекомендуемых дозах в режиме «по требованию». Пациенты, получающие глюкокортикоиды перорально, не были включены в исследование. По возрасту, стажу и стадии заболевания, функциональному классу, рентгенологической стадии, наличию внесуставных проявлений обсуждаемые группы пациентов статистически значимых различий не имели.

У пациентов, получающих терапию метотрексатом более года, высокая активность РА выявлялась статистически значимо реже, чем в группе больных без базисного лечения, что закономерно на фоне патогенетической терапии. Значение индекса DAS28 в группе больных, не полу-

чающих метотрексат, составило 5,41 (5,10; 6,37), что соответствует высокой активности заболевания, в то время как на фоне лечения этот показатель составил 4,17 (3,47; 6,20) ( $p < 0,001$ ), что расценивалось как средняя активность РА.

Анализируя данные, полученные при сравнении показателей, характеризующих состояние почек в подгруппах больных, выделенных в зависимости от фармакологического анамнеза, установлено, что нефропатия чаще развивалась у больных, не получавших лечение метотрексатом (52,1% и 80,6% случаев, соответственно;  $p < 0,05$ ), причем в большей степени это касалось ранних признаков поражения почек – МАУ (48,4% и 16,7% соответственно;  $p < 0,01$ ). Было выявлено также статистически значимое преобладание уровня МАУ (0,08 (0,01; 0,15) г/л) в группе пациентов не получающих базисной терапии ( $p < 0,001$ ). По остальным параметрам статистически значимых различий не выявлено.

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

На фоне проводимой терапии метотрексатом положительный клинический эффект наблюдался у всех пациентов. Он проявлялся отчетливой редукцией выраженности суставного синдрома. Уменьшение потребности в нестероидных противовоспалительных средствах стало одним из важных параметров при оценке эффективности лечения у этих больных, а использование индекса DAS28 в динамике позволило объективизировать полученные результаты.

Как следует из таблицы 4, более высокую активность РА (значение индекса DAS28) к моменту начала исследования можно было наблюдать в группе пациентов с впервые назначенным базисным лечением (5,55 (5,30; 6,36)), в сравнении с больными, которые по различным причинам не получали патогенетическую терапию 5,20 (5,00; 5,60),  $p < 0,05$ ). Причем в обоих случаях значение индекса соответствовало высокой активности РА.

В группе пациентов, которые к моменту включения в исследование уже получали метотрексат индекс DAS28 составил 3,96 (3,42; 4,41), что характеризовало активность РА как среднюю, и было статистически значимо ниже, чем у пациентов двух других групп ( $p < 0,001$ ). Такие результаты оказались вполне ожидаемыми на фоне лечения.

Таблица 4

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

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

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

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

Спустя 2 года от начала наблюдения в группе больных, не получающих терапию метотрексатом, имела место отрицательная динамика в виде увеличения индекса DAS28 (5,90 (5,30; 6,70);  $p < 0,001$ ), в то время как у пациентов с впервые назначенным лечением установлено статистически

значимое снижение этого показателя (3,40 (3,00; 4,40);  $p < 0,001$ ) относительно исходного уровня. Таким образом, к окончанию наблюдения пациенты, не получающие терапию метотрексатом, имели более высокую активность РА (индекс DAS28), чем больные двух других групп, находящихся на базисном лечении ( $p < 0,001$ ). Статистически значимой динамики значений индекса DAS28 в группе пациентов длительно получающих базисную терапию за исследуемый период времени выявлено не было.

К моменту включения в исследование группа пациентов, которым впервые был назначен метотрексат, отличалась от других групп более выраженными нарушениями показателей, характеризующих состояние почек (табл. 4). Так, в этой группе наблюдались самые высокие значения МАУ (0,08 (0,08; 0,15) г/л;  $p < 0,05$ ) и суточной ПУ (0,14 (0,10; 1,04) г/сутки;  $p < 0,001$ ). Через 2 года наблюдения у пациентов с впервые назначенным лечением на фоне снижения активности РА имело место статистически значимое улучшение некоторых показателей: снижение уровня МАУ и суточной ПУ ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно).

Напротив, у пациентов не получающих базисную терапию спустя 2 года от начала наблюдения была выявлена отрицательная динамика (табл. 4): повышение уровня креатинина ( $p < 0,01$ ), снижение СКФ ( $p < 0,01$ ), уменьшение ФПР ( $p < 0,01$ ), а также статистически значимое увеличение суточной ПУ ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, к моменту окончания исследования пациенты без патогенетической терапии имели более высокие значения креатинина не только по сравнению с исходным уровнем, но и с группами больных, получающих лечение метотрексатом ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, статистически значимое прогрессирование нефропатии установлено в группе больных РА, не получающих лечение метотрексатом ( $\chi^2 = 10,17$ ;  $p = 0,006$ ). Так, через 2 года отрицательное значение показателя МАУ сохранялось только у 6 из 12 человек без признаков поражения почек на начальном этапе, у 5 – зафиксировано появление МАУ, а у 1 больного ПУ. В этой группе отрицательная динамика имела место также у пациентов с МАУ на начальном этапе: у 7 из 13 больных через 2 года выявлена ПУ. Причем на исходном этапе исследования количество пациентов с нефропатией и выраженность последней была меньше ( $\chi^2 = 11,48$ ;  $p = 0,003$ ), чем у больных которые получали лечение метотрексатом.

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

что закономерно сопровождалось не только редукцией числа больных с нефропатией, но также выраженности последней. Необходимо отметить, что более заметная положительная динамика касалась показателей состояния почек в группе больных с впервые назначенной базисной терапией. У больных РА, получающих базисную терапию длительно, за исследуемый период выраженных изменений показателей, характеризующих состояние почек, выявлено не было.

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

## **ВЫВОДЫ**

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

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

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

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

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

3. При обнаружении микроальбуминурии у пациентов с ревматоидным артритом целесообразно скорейшее назначение базисной

противовоспалительной терапии, так как это ведет к уменьшению риска прогрессирования патологии почек в динамике.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Функционально-морфологическое состояние почек у больных ревматоидным артритом [Текст] / М.И. Калюжина, Е.О. Бухарова, А.Ю. Шатута и др. // **Бюллетень сибирской медицины (0,199)**. - 2009. - Т. 8., № 4.- С. 51-54.
2. Лечение больных хронической болезнью почек при сочетании с хроническим описторхозом [Текст] / Е.В.Калюжина, В.В. Калюжин, Е.О. Бухарова и др. // **Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии**. – 2010. - №24. – С. 44-47.
3. Состояние системы гемостаза у больных с ревматоидным артритом, хроническим описторхозом и при их сочетании [Текст] / Е.В. Калюжина, Л.Г. Суркова, Е.О. Бухарова // **Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии**. – 2011. - № 25. – С. 45-46.
4. Характеристика поражений почек у больных ревматоидным артритом, хроническим описторхозом и при их сочетании [Текст] / Е.В. Калюжина, Е.О. Бухарова, Н.Н. Варлакова и др. // **Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии**. – 2012. - № 26.– С. 69-72.
5. Способ прогнозирования характера прогрессирующего течения хронической болезни почек [Текст] : пат 2430364 Рос. Федерация : МПК G01N 33/48, G01N 33/49, G01N 33/50 / О.Ф. Сибирева, Е.О. Бухарова, В.Ю. Гранкина, Л.И. Зибницкая, В.В. Калюжин, Е.В. Калюжина - № 2010118590/15; заявл. 07.05.2010; опубл. 27.09.2011, Бюл. №27.
6. Способ ранней диагностики поражения почек у больных ревматоидным артритом [Текст] : пат 2429487 Рос. Федерация : МПК G01N 33/68, G01N 33/70 / Е.В. Калюжина, В.В. Калюжин, Е.О. Бухарова, И.К. Лившиц, Л.В. Елисеева, А.Ю. Шатута - № 2010124337/15; заявл. 15.06.2010; опубл. 20.09.2011, Бюл. №26.

### **Список сокращений**

DAS28	индекс активности болезни по 28 суставам
АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ВНОР	Всероссийское научное общество ревматологов
ИА	индекс активности
ИС	индекс склероза
КР	канальцевая реабсорбция
МАУ	микроальбуминурия
ПУ	протеинурия
РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ФПР	функциональный почечный резерв