

Роль нефробиопсии в диагностике нефропатии при воспалительных заболеваниях суставов

Клинические примеры и обзор литературы

А.В. Беспалова¹, Н.Л. Козловская^{1,2}, Т.В. Бондаренко¹, Е.С. Столяревич³

¹ ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» 129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15

² Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

The role of nephrobiopsy in the diagnosis of nephropathy in patients with arthritis

Clinical cases and literature review

A.V. Bespalova¹, N.L. Kozlovskaya^{1,2}, T.V. Bondarenko¹, E.S. Stolyarevich³

¹ A.K. Eramishancev City Clinical Hospital, 15 Lenskaya str., 129327, Moscow, Russia

² RUDN University, 6 Miklouho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital № 52, 3 Pekhotnaya str., 123182, Moscow, Russia

Ключевые слова: амилоидоз, тубулоинтерстициальный нефрит, лекарственное острое повреждение почек (ОПП), ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит

Резюме

Поражение почек при воспалительных заболеваниях суставов является одним из наиболее грозных висцеритов. Варианты патологии почек при ревматологических заболеваниях крайне многообразны и могут являться как компонентом основного заболевания (к примеру, волчаночный нефрит при системной красной волчанке), так и его серьезным осложнением (АА-амилоидоз при ревматоидном артрите) или следствием приема лекарственных препаратов, применяемых для лечения ревматологической патологии (лекарственные нефропатии). Поражение почек у данных пациентов может затрагивать и гломерулярный, и тубулоинтерстициальный аппарат почки или сразу оба. Несмотря на значимость ранней диагностики поражения почек при воспалительных заболеваниях суставов, этот вопрос все же остается недостаточно изучен. Это в том числе связано с малым числом проводимых при данных нозологиях нефробиопсий. Наличие протеинурии или повышение креатинина часто автоматически рассматривается в рамках предполагаемого АА амилоидоза, но без дальнейшего морфологического подтверждения со стороны почек, тогда как другие возможные морфологические варианты в расчет не принимаются. Это приводит к тому, что нефропатия выявляется на поздних стадиях, что увеличивает риск формирования хронической болезни почек (ХБП) и ухудшает общий прогноз у больных с воспалительными заболеваниями суставов. Именно постановка морфологического диагноза определяет дальнейшую тактику ведения пациентов, тогда как отсроченная верификация диагноза зачастую не дает шансов для регресса поздних стадий хронической болезни почек (ХБП). В связи с чем в подобных клинических ситуациях рекомендован более ранний скрининг нефропатий и определение показаний к нефробиопсии. Лечение таких пациентов должно проводиться мультидисциплинарной командой терапевтов, нефрологов, ревматологов. В статье приводятся клинические наблюдения пациентов с патологией почек при ревматоидном артрите и при анкилозирующем спондилите. Приведена полученная морфологическая картина нефропатий в обоих случаях, обсуждены гистологические нюансы, коррелирующие с клиническими особенностями.

Адрес для переписки: Беспалова Анна Владимировна

e-mail: nickname-anna@mail.ru

Corresponding author: Dr. Anna V. Bespalova

e-mail: nickname-anna@mail.ru

Abstract

Kidney damage in patients with arthritis is one of the most formidable viscerites. Nephropathy in rheumatological diseases is diverse and can be a component of the main disease (for example, lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus), and its complication (AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis) or a consequence of the use of drugs for treatment of rheumatological conditions. Kidney damage in patients with arthritis can include the glomerular and tubular compartments of the kidney, or both. Despite the importance of early diagnosis of kidney damage in patients with arthritis, this issue is not well understood. A possible reason for this is a small number of kidney biopsies in patients with these diseases. The presence of proteinuria or an increase of serum creatinine level often automatically considered as AA-amyloidosis, while other possible morphological variants are not considered. This leads to the detection of nephropathy in the later stages, which increases the risk of developing of chronic kidney disease (CKD) and worsens the overall prognosis in patients with arthritis. The management of such patients depends on the pathology pattern of nephropathy. In this regards, early screening of nephropathy and determination of indications for kidney biopsy recommended in such clinical situations. Treatment of such patients should be carried out by a multidisciplinary team of internists, nephrologists, and rheumatologists. We present description of two cases of nephropathy in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, illustrated by kidney pathology; histological nuances and clinical features are discussed.

Key words: amyloidosis, tubulointerstitial nephritis, drug-induced AKI, rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis

Введение

Поражение почек при ревматологических заболеваниях представляет собой обширную и гетерогенную группу патологий, зачастую диагностируемых только на поздних стадиях, однако несомненно значимо утяжеляющих общее течение болезни. Именно эти факторы и определяют актуальность изучения данной проблемы. И если патология почек при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) иммуновоспалительного характера изучена достаточно хорошо, то нефропатиям при воспалительных заболеваниях суставов, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и т.д., зачастую уделяется значительно меньше внимания.

Известно, что вовлечение в патологический процесс почек может являться первым симптомом и главным проявлением СЗСТ, как, например, волчаночный нефрит при системной красной волчанке (СКВ) или гломерулонефрит при системных васкулитах. В этом случае поражение почек – компонент заболевания. Согласно статистическим данным, при случайной выборке у 25-50% больных СКВ в начале заболевания имеются признаки поражения почек, частота которого по мере развития болезни достигает 60% у взрослых и 80% – у детей [1, 2].

У пациентов с длительно текущими хроническими воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата (к примеру, ревматоидный артрит, псориатический артрит – ПсА, анкилозирующий спондилит и т.д.) нефропатия как проявление системного заболевания развивается существенно реже, хотя при этой патологии также возможно развитие иммунокомплексного гломерулонефрита (ГН), в большинстве случаев IgA-нефропатии. Однако чаще всего поражение почек является серьезным

осложнением самой ревматологической патологии, как это свойственно AA-амилоидозу.

Важной особенностью подобных заболеваний является высокая частота лекарственных нефропатий, связанных не с самой болезнью, а с препаратами, применяемыми для её лечения. Так, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) способны вызывать тубулоинтерстициальный нефрит или острый канальцевый некроз (ОКН), препараты золота – мембранозную нефропатию.

Таким образом, поражение почек при заболеваниях суставов многопланово и разнообразно, может затрагивать как гломерулярный, так и тубулоинтерстициальный аппарат почек, реже – быть комбинацией обоих видов поражения. Однако несомненно, что присоединение нефропатии нередко существенно утяжеляет общее состояние больного, является прогностически важным и неблагоприятным симптомом, без своевременной диагностики которого невозможно полноценное лечение и высок риск инвалидизации пациента, вплоть до развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП).

В большинстве ситуаций «золотым стандартом» диагностики нефропатии остается биопсия почки. Но если при СКВ и системных васкулитах нефробиопсия, включённая в обязательный алгоритм обследования, направлена не столько на верификацию диагноза, сколько на определение прогноза и выбор тактики лечения, то при воспалительных заболеваниях суставов биопсия почки выполняется, в первую очередь, с диагностической целью, нечасто и в большинстве случаев существенно запаздывает. Такой подход затрудняет получение чёткого представления об особенностях поражения почек в конкретном случае и не даёт возможности охарактеризовать спектр почечной патологии при

воспалительных заболеваний суставов в целом, а сходство клинической картины ренального АА-амилоидоза и некоторых морфологических вариантов ГН не всегда позволяет дифференцировать эти заболевания у постели больного, хотя очевидно, что от варианта, характера поражения (гломерулярный, тубулоинтерстициальный, сосудистый компонент) и тяжести процесса напрямую зависит дальнейшая терапевтическая тактика, включая индивидуальный выбор препаратов. Вот почему нефропатия при воспалительных заболеваниях суставов остается актуальной междисциплинарной проблемой.

В нашей статье мы бы хотели обсудить вопросы диагностики и вариантов патологии почек при разных воспалительных заболеваниях суставов – ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите. Несмотря на то, что у обоих представляемых пациентов по результатам пункционной нефробиопсии выявлена амилоидная нефропатия, клинически амилоидоз протекал по-разному, и, если бы не морфологическое исследование, одному из пациентов могли бы установить диагноз ГН.

Случай 1

Пациент К., 63 лет, находился под совместным наблюдением ревматологов и нефрологов ГБУЗ ГКБ им А.К. Ерамишанцева ДЗМ в период с января 2019 г. по настоящее время. С 2013 г. (с 57 лет) страдал ревматоидным артритом (РА), серопозитивным, АЦЦП-позитивным, с высокой активностью (DAS-28-6.1), наличием системных проявлений (потеря веса, лихорадка, анемия, периферическая полинейропатия). Из сопутствующих заболеваний имели место артериальная гипертензия 2 ст., успешно контролируемая приемом блокаторов рецептора ангиотензина II и бета-блокаторов, и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. В качестве базисной терапии РА больной получал метотрексат 25 мг/сутки с добавлением метилпреднизолона 4 мг/сутки, с последующим повышением дозы до 8 мг/сутки, добавлением сульфасалазина 2000 мг/сутки и затем, в связи с сохраняющейся высокой активностью РА, проведением пульс-терапии (метилпреднизолон 500 мг № 3 в/в кап.) и заменой метотрексата на лефлуномид 20 мг/сутки, что, однако, также не привело к полной ремиссии заболевания. Болевой синдром сохранялся, что заставляло пациента ежедневно принимать НПВП в высоких дозах в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Учитывая высокую клиничко-лабораторную активность РА, неэффективность проводимой ранее базисной терапии, постоянную необходимость приема НПВП, было решено назначить пациенту таргетный синтетический базисный противовоспалительный препарат из группы ингибиторов Янус-киназ – Тофацитиниб. Для проведения терапии в феврале 2019 г. больной

был госпитализирован в ГКБ им А.К. Ерамишанцева. При лабораторном обследовании отмечены анемия легкой степени (Hb 111 г/л), умеренная гипопротейнемия (53-54 г/л) при нормальном уровне альбумина (34 г/л), сохраняющая азотовыделительная функция почек – мочевины 5,2 ммоль/л, креатинин 91 мкмоль/л, СКФ – 77,63 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ, высокие показатели ревматоидного фактора (РФ) – 461,3 (норма 0,00-14,00) МЕ/мл при небольшом повышении СРБ – 12,68 (норма 0,00-10,00) мг/л, в анализах мочи – белок 1,0 г/л, при неизменном мочевом осадке. В начале февраля 2019 г. инициирована терапия Тофацитинибом в дозе 10 мг/сутки. Через 10 дней у пациента развилась тяжелая внутрибольничная двусторонняя полисегментарная бронхопневмония, что потребовало перевода в ОРИТ. В этот период сохранялась анемия (Hb 101-116 г/л), появился лейкоцитоз $12,2 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево до миелоцитов, сформировался нефротический синдром (НС): выросла гипопротейнемия (общий белок 46,6-50 г/л, альбумин 29 г/л). Впервые было зарегистрировано повышение креатинина крови до 200 мкмоль/л, мочевины до 15,8 ммоль/л, что было расценено как острое повреждение почек (ОПП). После купирования инфекционного осложнения креатинин снизился до нормальных значений (95 мкмоль/л). На фоне пневмонии уровень СРБ возрастал максимально до 171,97 мг/л, прокальцитонин превышал 2 (норма 0,00-0,49) нг/мл. Нарастала протеинурия – до 3,1-2,1 г/л, мочевой осадок не изменялся. Проводилась активная антибактериальная терапия: первоначально препаратами цефалоспоринового ряда с последующей заменой на комбинацию карбапенема и препаратов фторхинолонового ряда. В результате проведенной терапии к концу февраля 2019 г. пневмония разрешилась, и пациент был выписан. Для решения вопроса о дальнейшем лечении РА он был повторно госпитализирован через 2 недели. При обследовании отмечены низкий удельный вес мочи (1006), нарастание протеинурии до 6,18 г/сутки без изменения мочевое осадка и при прежней выраженности НС, умеренное снижение СКФ – 69,26 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ (креатинин 100 мкмоль/л). Принимая во внимание несомненное поражение почек, к дальнейшему наблюдению пациента были привлечены нефрологи. Для уточнения характера нефропатии в середине марта 2019 г. выполнена биопсия почки (Рис. 1).

В препарате 22 клубочка, 1 из которых полностью склерозирован. Клубочки немного увеличены в размерах, в некоторых определяется небольшое расширение мезангия за счет отложения эозинфильных бесклеточных масс. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 10-15% площади паренхимы. Неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза. В большин-

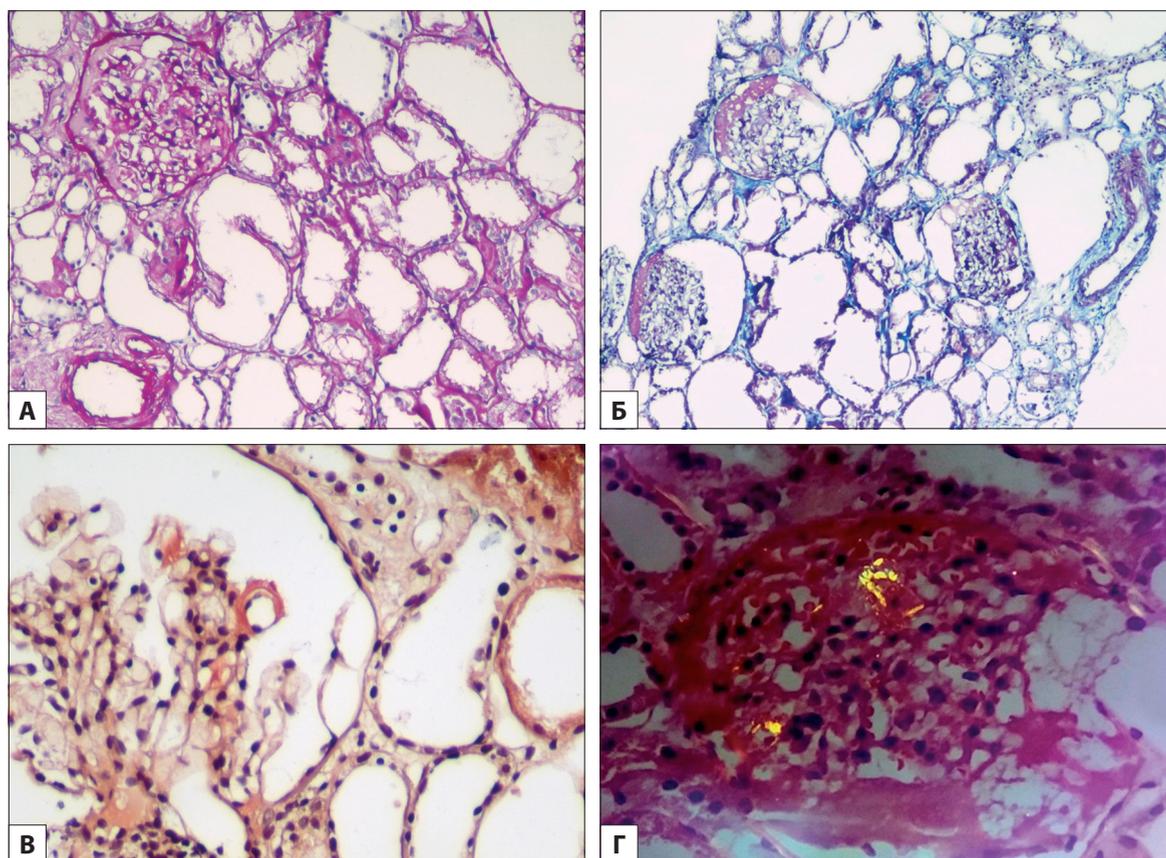


Рис. 1. Морфологическое исследование биопсийного материала пациента К.

Окраски А) PAS $\times 100$; Б) Трихром по Массону $\times 100$; В) Конго красным $\times 200$; Г) Исследование в поляризованном свете. Выраженное диффузное повреждение канальцевого эпителия с утратой «щеточной каймы», значительным снижением высоты канальцевого эпителия и расширением просвета канальцев (Рис. 1а и 1б). В части клубочков определяется небольшое локальное расширение мезангия и утолщение стенок капиллярных петель за счет отложения конгофильных бесклеточных масс (Рис. 1в), в поляризованном свете отмечается яблочно-зеленое свечение в их проекции (Рис. 1г).

Fig. 1. Representative renal biopsy of the patient K.

Stained with А) PAS $\times 100$; В) Masson's trichrome $\times 100$; С) Congo Red $\times 200$; D) Under polarized light. Severe diffuse damage to the tubular epithelium with the loss of the "brush border", a significant decrease in the height of the tubular epithelium and expansion of the tubular lumen (Fig. 1a and 1b). Some glomeruli with little local expansion of the mesangium and thickening of the walls of the capillary loops are determined due to the deposition of congophilic cell-free masses (Fig. 1c). Under polarized light an apple-green glow is noted in their projection (Fig. 1d).

стве канальцев отмечается повреждение канальцевого эпителия с диффузной утратой «щеточной каймы», ведущее к снижению высоты канальцевого эпителия и значительному расширению просвета канальцев. Артерии и артериолы – без особенностей. При окраске Конго красным позитивное окрашивание материала, инфильтрирующего клубочки. В поляризованном свете отмечается яблочно-зеленое свечение в проекции отложения бесклеточных масс. Иммунофлюоресценция: IgG – негативно, IgM – негативно, IgA – негативно, C3 – негативно, C1q – негативно, Карра – негативно, Lambda – негативно, Фибрин – негативно. Заключение: Амилоидоз почки. Острый канальцевый некроз (ОКН).

Результат проведенной нефробиопсии позволил диагностировать два вида поражения почек: амилоидную нефропатию, развившуюся как осложнение

длительного тяжелого течения РА, и тубулоинтерстициальное поражение лекарственного генеза – в виде ОКН, явившегося следствием комбинации длительного ежедневного приема больших доз НПВП и ингибиторов протонной помпы, усугубленного проведенной антибактериальной терапией.

Принимая во внимание сочетание двух видов почечного поражения – амилоидоза и ОКН у пациента с резистентным к стандартной терапии РА, высокую активность основного заболевания, перенесенные осложнения новой биологической терапии (пневмония), было рекомендовано дальнейшее наблюдение ревматологами с целью смены иммуносупрессивной терапии. Основные акценты в лечении должны быть сделаны на подавление активности РА, что позволит замедлить прогрессирование амилоидной нефропатии и снизить потребность в приеме НПВП.

Случай 2

Пациент А., 50 лет находился под совместным наблюдением терапевтов, ревматологов и нефрологов ГБУЗ ГКБ им А.К. Ерамишанцева ДЗМ с марта 2019 г.

Больной страдает анкилозирующим спондилитом (двусторонний сакроилеит IV ст, поздняя стадия) с 19 лет, в течение практически всего периода болезни в качестве терапии получал сульфасалазин 1,5-2,0 г/сутки (с мая 2019 г. доза снижена до 1,0 г/сутки из-за головокружения), в связи с сохраняющимся болевым синдромом бесконтрольно принимал различные НПВП. В течение последних 4-5 лет – ежедневно в высоких дозах без приема гастропротекторов. За 6 мес до поступления в стационар отмечал повышение АД максимально до 210/120 мм рт.ст., нормотензия достигалась приемом блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов и препаратов центрального действия. В последние 5 лет пациент ежегодно переносил пневмонии, в связи с чем наблюдался у фтизиатра по месту жительства, диагноз туберкулеза был отвергнут. При амбулаторном обследовании в октябре 2018 г. в анализах крови общий белок составлял 76,2 г/л, креатинин – 53,8 мкмоль/л, СРБ 36,5 (норма 0,0-5,0) мг/л, данных анализов мочи за тот период нет.

Впервые был госпитализирован в терапевтическое отделение ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ в конце марта 2019 г. в связи с очередной внебольничной деструктивной полисегментарной плевропневмонией справа, осложненной правосторонним экссудативным плевритом. В тот момент при осмотре обращали на себя внимание пониженное питание (ИМТ 17,5 кг/м²), кифосколиотическая деформация позвоночника с выраженным ограничением объема движений в шейном и поясничном отделах, отеки голеней, стоп при диурезе около 2 л/сутки. При лабораторном обследовании отмечены анемия легкой степени (Hb 99-90 г/л), небольшой тромбоцитоз (404×10^9 /л), значимый лейкоцитоз ($30,6-22,3 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, гипопротеннемия 49 г/л, повышение мочевины крови максимально до 31,1 ммоль/л с постепенным снижением после купирования инфекции до 17,7-15,1 ммоль/л, динамика креатинина составляла соответственно 176-332-211 мкмоль/л. На фоне пневмонии уровень СРБ возрастал до 202,84 мг/л (с последующим снижением до 20,89 мг/л в результате лечения инфекции), прокальцитонин превышал 2 (норма 0,00-0,49) нг/мл. В анализах мочи: белок 4,7-3,0 г/л без изменения мочевого осадка, суточная протеинурия 7,24 г/сутки. По данным МСКТ ОГК – картина правосторонней полисегментарной пневмонии с консолидацией и многочисленными мелкими деструктивными полостями и малого гидроторакса; по данным УЗИ почек нормальная сонографиче-

ская картина. Пациенту проводилась активная антибактериальная терапия: в дебюте – препаратами цефалоспоринового и фторхинолонового ряда с последующей заменой в связи с неэффективностью и тяжестью пневмонии на ванкомицин и карбапенемы. В результате проведенной терапии к середине апреля 2019 г. пневмония разрешилась (по данным МСКТ ОГК положительная динамика в виде формирования пост-воспалительного фиброза справа, уменьшения количества жидкости в плевральных полостях), купирован интоксикационный синдром. При повторной госпитализации в нефрологическое отделение ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ в начале июня 2019 г. сохранялась умеренная анемия (Hb 105 г/л), тромбоцитоз (462×10^9 /л), нормализовалось число лейкоцитов ($9,8 \times 10^9$ /л), отмечалось увеличение уровня общего белка до 55 г/л, альбумина с 18 до 31 г/л, появилась гиперхолестеринемия 8,1 ммоль/л. Полного восстановления функции почек не произошло, однако наблюдалось снижение мочевины до 11,2 ммоль/л, креатинина до 166 мкмоль/л (СКФ 40,81 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕPI). В анализах мочи белок 3,5 г/л без изменения мочевого осадка, суточная протеинурия 6,35 г/сутки. С целью морфологической верификации диагноза была выполнена нефробиопсия (Рис. 2).

В препарате 12 клубочков, 1 из них полностью склерозирован. Клубочки увеличены в размерах, во всех определяются отложения эозинофильных, PAS-негативных бесклеточных масс в стенке капиллярных петель и в мезангии. Стенки капиллярных петель локально утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 50% площади паренхимы. Дистрофия канальцевого эпителия. Неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза. Многие атрофичные канальцы содержат белковые цилиндры и клеточный дебрис. В интерстиции имеются очаговые отложения PAS-негативных бесклеточных масс. Артерии и артериолы – утолщение стенок сосудов за счет отложения эозинофильных бесклеточных масс. Окраска Конго красным – позитивное окрашивание материала. Иммунофлюоресценция: IgG, IgM, IgA, C3, C1q, Карпа Lambda и Фибрин – негативно.

Заключение: Амилоидоз почки (не-AL амилоидоз).

По результатам биопсии почки, как и в первом случае, диагностирован амилоидоз. Особенностью амилоидной нефропатии в данном наблюдении явилось отложение амилоида не только в клубочках, но и экстрагломерулярно – в сосудах и интерстиции. Принимая во внимания результаты нефробиопсии, пациент был направлен к ревматологам с целью коррекции базисной терапии анкилозирующего спондилита для снижения клинико-лабораторной активности основного заболевания, что позволит замедлить темпы прогрессирования амилоидной нефропатии.

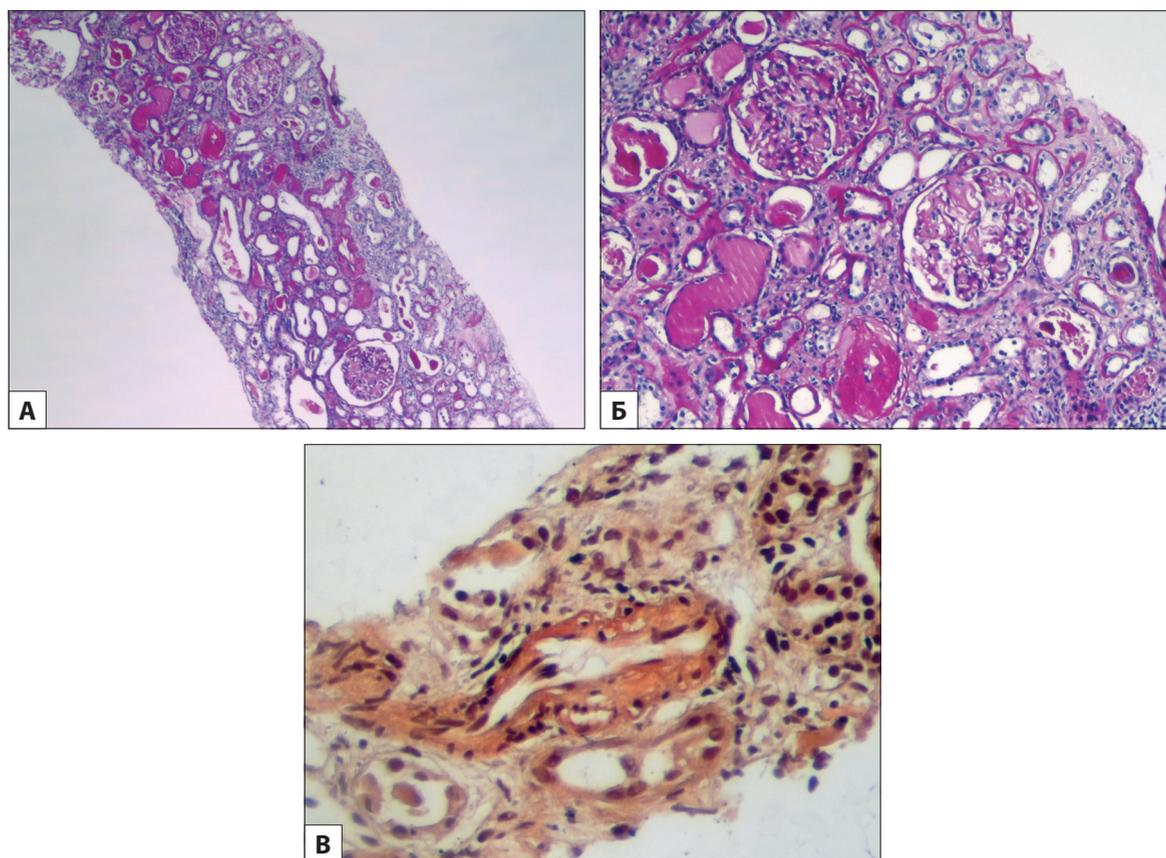


Рис. 2. Морфологическое исследование биопсийного материала пациента А.

Окраски А) PAS $\times 50$; Б) PAS $\times 100$; в) Конго красным $\times 100$

Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 50% площади паренхимы. В просвете канальцев определяются белковые цилиндры (Рис. 2а и 2б). Клубочки с отложениями эозинофильных, PAS-негативных бесклеточных масс в стенке капиллярных петель и в мезангии. (Рис. 2а и 2б). Отложения конгофильных бесклеточных масс в стенке артерии (Рис. 2в).

Fig. 2. Representative renal biopsy of the patient A.

Stained with А) PAS $\times 50$; Б) PAS $\times 100$; С) Congo Red $\times 100$

Diffuse-focal sclerosis of the interstitium and tubular atrophy, occupying about 50% of the parenchyma area. Protein casts are determined in the lumen of the tubules (Fig. 2a and 2b). Glomeruli with deposits of eosinophilic, PAS-negative cell-free masses in the wall of capillary loops and in the mesangium (Fig. 2a and 2b). Deposits of congophilic cell-free masses in the artery wall (Fig. 2c).

Обсуждение

В настоящий момент РА рассматривают как хроническое системное заболевание иммуновоспалительной природы с поражением суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита и разнообразными экстраартикулярными проявлениями. В свою очередь, АС занимает центральное место среди воспалительных заболеваний позвоночника и также является хроническим воспалительным системным заболеванием опорно-двигательного аппарата, преимущественно аксиального скелета, ассоциированным с HLA-B27. Патология почек при РА изучена лучше, чем при АС, что, возможно, связано с более широким распространением РА в популяции. Поражение почек при РА выявляется с высокой частотой, и по разным данным может достигать 60% [3-5]. По-видимому, те или иные виды нефропатий при РА развиваются чаще, чем диагно-

стируются и нередко остаются нераспознанными. По частоте развития поражения почек РА уступает лишь таким заболеваниям, как СКВ и системные васкулиты [6]. В крупном исследовании Каневской М.З. и соавт. из 580 длительно наблюдавшихся больных с РА различные варианты поражения почек согласно клинко-лабораторным и инструментальным данным были выявлены у 268 (46,2%) пациентов [7]. Однако морфологическая верификация нефропатии проведена лишь у 98 из них (37%, в 15 случаях повторно), причем у 5 больных по данным нефробиопсии патология почек отсутствовала [7]. Спектр почечной патологии при РА весьма широк и может включать в себя как гломерулярное, так и тубулоинтерстициальное поражение, а в некоторых случаях – их сочетание. Наиболее часто встречаются гломерулонефрит (ГН), АА-амилоидоз, интерстициальный нефрит (острый или хронический), васкулит почечных сосудов, нефросклероз

и нередко – их комбинации [3, 4, 8]. Оба наших наблюдения иллюстрируют наличие АА-амилоидоза, что представляется закономерным при длительном течении хронического воспалительного процесса с высокой клинико-лабораторной активностью и неадекватной медикаментозной коррекцией. Однако в обоих случаях не вполне характерное для амилоидоза течение почечного процесса давало основания обсуждать другие варианты патологии почек, в первую очередь ХГН, возможно, в сочетании с тубулоинтерстициальным поражением. И действительно, при нефробиопсии у первого пациента был выявлен ОКН, как мы полагаем, лекарственной этиологии, хотя и сочетающийся с амилоидной нефропатией, а не с гломерулонефритом.

Морфологические варианты гломерулонефритов при РА различны, чаще всего выявляется IgA-нефропатия (34%) и мембранозная нефропатия (МН, 31%), реже – болезнь минимальных изменений (БМИ, 11%) и мембранопротрофиеративный ГН (7%) [5]. По данным Helin H.J. и соавторов, у пациентов с изолированной протеинурией одинаково часто диагностируется IgA-нефропатия и МН [9], а у пациентов с гематурией в два раза чаще – IgA-нефропатия [10].

Однако разнообразие вариантов патологии почек при воспалительных заболеваниях суставов все же изучено недостаточно. Это в том числе связано с малым числом проведенных нефробиопсий при данных нозологиях (РА, псориатический артрит, АС и др.). В подобных ситуациях наличие протеинурии или повышение креатинина крови чаще всего автоматически рассматривается в рамках предполагаемого АА амилоидоза (возможно, даже подтвержденного биопсией слизистой полости рта или прямой кишки), но без дальнейшего морфологического подтверждения со стороны почек, тогда как другие виды патологии, перечисленные выше, в расчет не принимаются.

АА-амилоидоз действительно является наиболее грозным осложнением всех хронических воспалительных заболеваний и одной из главных причин развития хронической болезни почек (ХБП) вплоть до терминальной стадии и смерти больного. Наиболее частыми причинами развития АА-амилоидоза как раз и служат РА и АС [11-13]. По данным литературы при наличии симптомов поражения почек у больных РА нефробиопсия подтверждала диагноз амилоидоза в 10-15% случаев в США, в 22% – в Японии и в 30% – в Финляндии [14]. Клиническими особенностями амилоидной нефропатии при классическом течении АА-амилоидоза является сохраняющийся, несмотря на развитие почечной недостаточности, нефротический синдром, а также последовательный переход стадии умеренной протеинурии в НС и почечную недостаточность [15]. Постановка диагноза амилоидоза зачастую запаздывает, поскольку основное заболевание нередко

скрывает проявления амилоидоза, а сама стадия бессимптомного течения амилоидной нефропатии, предшествующая развитию клинических проявлений, может продолжаться достаточно долго. В обоих представленных нами примерах основанием для направления к нефрологу послужили уже довольно серьезные изменения: сформировавшийся НС, эпизоды ОПП, с исходом в почечную недостаточность во втором случае, однако давность субклинического течения амилоидоза уточнить невозможно. В исследовании Y. Okuda et al., включавшем 124 пациента с РА тяжелого течения и АА-амилоидозом, средняя длительность РА до постановки диагноза амилоидоза составила 15,4 года [16]. Нам представляется целесообразной необходимость более раннего начала наблюдения подобных пациентов нефрологами, особенно при нетипичном течении нефропатии. Представленные нами клинические наблюдения согласуются с данными литературы. Бесспорно, в обоих случаях длительно текущие хронические воспалительные заболевания с постоянной высокой активностью позволяли предполагать АА амилоидоз как наиболее вероятную причину НС. Однако в первом случае, учитывая изолированный характер протеинурии у пациента с сохраненной азотовыделительной функцией почек, нельзя было исключить МН, который также встречается у пациентов с РА. Во втором наблюдении спонтанная положительная динамика в виде тенденции к уменьшению выраженности НС, постепенного разрешения ОПП наводила на мысль о возможности БМИ как варианта нефропатии аллергического генеза, осложнившей многокомпонентную антибактериальную терапию тяжелой пневмонии. Наличие АГ, выявленной за полгода до госпитализации, только подкрепляло предположение о гломерулонефрите. Однако в обоих случаях верифицировать диагноз, определивший тактику ведения пациентов, удалось лишь благодаря проведению нефробиопсии.

Следует подчеркнуть, что отложение амилоидных масс в клубочках (предположительно, сначала в мезангии, а затем вдоль базальной мембраны) является основной причиной возникновения и нарастания протеинурии с последующим формированием НС, причем нет полной прямой зависимости (как вообще при амилоидозе) между величиной протеинурии и массивностью отложений амилоида в клубочках [17]. Пример нашего первого пациента это иллюстрирует: у него были обнаружены небольшие отложения амилоидных масс в мезангии, чему соответствовала протеинурия субнефротического уровня (её нарастание, как и эпизод ОПП, было связано с развитием тяжелой пневмонии, которая могла послужить триггером прогрессирования нефропатии). Ориентируясь на гистологическую картину, можно предположить, что давность заболевания относительно невелика, в пользу чего свидетельствует также минимальная выраженность фиброза интерстиция.

Последняя, в свою очередь, коррелирует с величиной протеинурии, что в большей степени зависит от количества амилоида в клубочках [18]. Массивные гломерулярные отложения амилоида сопровождаются нарастающей протеинурией, которая приводит к развитию тубулоинтерстициального фиброза, как это отмечено у нашего второго пациента, у которого протеинурия нефротического уровня (6,35 г/сутки) соотносится с большим процентом тубулоинтерстициального фиброза (50%). Следует отметить еще одну особенность амилоидной нефропатии у этого пациента: отложения амилоида были обнаружены не только в клубочках, но и в интерстиции и сосудах (артериях и артериолах). Экстрагломерулярная локализация амилоида способствует ишемии интерстиция, которая может вносить дополнительный вклад в формирование тубулоинтерстициального фиброза и, как следствие, в прогрессирование ХБП [14], что и наблюдалось у представленного пациента. Важным фактором прогрессирования ХБП при амилоидозе, как и при любой нефропатии, может служить артериальная гипертензия [18], которая хотя и редко, но встречается у этих больных, что затрудняет дифференциальную диагностику на уровне клинических проявлений, как это и оказалось в одном из приведенных нами наблюдений. Можно предполагать, что у второго больного артериальная гипертензия стала следствием амилоидного поражения экстрагломерулярных сосудов, утяжелив картину за счет перфузионных нарушений и ишемии почечной ткани.

Установлено, что при естественном течении заболевания у трети больных с АА амилоидозом через 5 лет от момента выявления протеинурии развивается почечная недостаточность [19-21]. Неблагоприятный прогноз при АА амилоидозе связан с запоздалой постановкой диагноза, когда имеются обширные отложения амилоида во всех структурах почки, чему соответствует НС, нередко уже с нарушением функции почек. Особенности течения нефропатии у нашего первого пациента, на первый взгляд, противоречат этому положению, поскольку в клубочках у него были выявлены лишь небольшие отложения амилоида, а сосуды и интерстиций оставались интактными. Однако очевидно, что у этого больного ОПП было обусловлено острым канальцевым некрозом лекарственной этиологии вследствие бесконтрольного приема НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы, усугубленного антибактериальными препаратами. После купирования бронхо-лёгочной инфекции и отмены антибиотиков функция почек восстановилась, что косвенно подтверждает отсутствие связи между ОПП и амилоидозом. У второго пациента, напротив, массивное отложение амилоидных масс во всех структурах почки, приведшее к обширному повреждению интерстиция, стало причиной неполного разрешения ОПП, как и в первом случае, осложнившего тяжёлую пневмонию. Несмотря на то, что инфекция была ку-

пирована, в исходе этого эпизода показатели функции почек соответствовали ХБП 3Б ст.

Поражения тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов с РА и АА-амилоидозом может быть представлено ОКН, а также острым или хроническим тубулоинтерстициальным нефритом вследствие длительного применения НПВП и анальгетиков. Основной причиной преренальной формы ОПП в таких случаях являются гиповолемия и гипоперфузия почек, которые у лиц старшей возрастной группы могут быть следствием полипрагмазии с неконтролируемым применением диуретиков, слабительных антигипертензивных препаратов на фоне постоянного использования анальгетиков, в том числе в сочетании с другими факторами, например, нарушением гемодинамики [22, 23]. Это подтверждает пример нашего первого пациента, у которого вклад в развитие ОКН, помимо лекарственной терапии, могла внести тяжелая инфекция, сопровождающаяся интоксикацией и гипотонией. У второго пациента, многие годы злоупотреблявшего анальгетиками, нельзя исключить возможность хронического тубулоинтерстициального нефрита, который мог предшествовать амилоидной нефропатии, чему не противоречит гистологическая картина. В этом случае отложения амилоида как в клубочках, так и в интерстиции и сосудах, могли лишь ускорить развитие тубулоинтерстициального фиброза и прогрессирования ХБП.

Необходимо помнить, что поздняя диагностика нефропатий, к сожалению, нередка. Длительное бессимптомное течение болезни, а также минимальный характер мочевого синдрома на начальных этапах создают у ревматологов ложное представление о мнимом благополучии со стороны почек, тогда как процесс развития нефропатии уже запущен. Истинная же распространенность ХБП у больных с воспалительными заболеваниями суставов велика. В исследовании А.П. Реброва и соавт. скрининг на наличие ХБП выявил её признаки у 84,7 % пациентов РА высокой степени активности, причем в возрастной группе старше 60 лет ХБП диагностирована у 96 % больных [24], значительно превышая распространённость ХБП в общей популяции [25]. Доказано, что наличие ХБП повышает вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф как в общей популяции [26], так и среди пациентов, изначально имеющих сердечно-сосудистые заболевания [27]. С учетом того, что основной причиной преждевременной летальности при РА (примерно до 40-50% от всех случаев смерти) являются заболевания сердечно-сосудистой системы [24], формирование ХБП значительно ухудшает общий прогноз у больных с воспалительными заболеваниями суставов. В связи с этим очевидна необходимость раннего направления подобных пациентов к нефрологу для проведения скрининга нефропатии и своевременного определения показаний к биопсии почки, поскольку

отсроченная верификация диагноза зачастую не дает шансов для регресса поздних стадий ХБП.

Заключение

Приведенные нами клинические наблюдения иллюстрируют особенности патологии почек при воспалительных заболеваниях суставов, необходимость своевременной диагностики почечного повреждения, что возможно только при четком взаимодействии ревматолога и нефролога. В обоих клинических случаях верификация варианта нефропатии стала возможной благодаря проведению нефробиопсии. Несмотря на наличие одного и того же основного морфологического диагноза (амилоидной нефропатии), гистологическая картина у каждого пациента имела свои нюансы, объясняющие различия течения и клинические особенности нефропатии. Именно морфологический вариант патологии почек в дальнейшем определил тактику ведения больных. Представленные нами наблюдения, кроме того, демонстрируют необходимость мультидисциплинарного подхода (с привлечением не только ревматологов, но и терапевтов и нефрологов) к обследованию и лечению подобных пациентов, а также включение в рекомендации положения о необходимости раннего планового направления больных с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата на консультацию к нефрологу.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Камерон Дж.С.* Волчаночный нефрит и его ведение в 2001 г. В кн.: Успехи нефрологии. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Русский врач. 2001. 145-164.,
Kameron Dzh.S. Volchanochnyi nefrit i ego vedenie v 2001 g. V kn.: Uspekhi nefrologii. Pod red. N.A. Mukhina. M.: Russkii vrach. 2001. 145-164.,
2. *Тареева И.Е., Краснова Т.Н.* Поражение почек при системной красной волчанке. Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина. 2000.,
Tareeva I.E., Krasnova T.N. Porazhenie почек pri sistemnoi krasnoi volchanke. Nefrologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. I.E.Tareevoi. M.: Meditsina. 2000.,
3. *Крель А.А., Варшавский В.А., Каневская М.З., Семейкина О.В.* Поражение почек у больных ревматоидным артритом. Тер. Архив. 1990. № 6. С. 104-113.,
Krel' A.A., Varshavskii V.A., Kanevskaya M.Z., Seimeikina O.V. Porazhenie почек u bol'nykh revmatoidnym artritom. Ter. Arkhiv. 1990. № 6. S. 104-113.,
4. *Boers M.* Renal disorders in rheumatoid arthritis II Arthr. Rheum. 1990. Vol.20. P.57-68.,
5. *Nacano M., Veno M., Nishi S. et al.* Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Nephrol. 1998. Vol.50. P. 154-166.,
6. *Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A.C., Breedveld F.C. et al.* Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. Ann Rheum Dis. 1987. 46: 658-663.,
7. *Каневская М.З., В.А. Варшавский В.А.* К проблеме ревматоидной нефропатии. Тер. Архив. 2003. № 5. С. 24-29.,
Kanevskaya M.Z., V.A. Varshavskii V.A. K probleme revmatoidnoi nefropatii. Ter. Arkhiv. 2003. № 5. S. 24-29.,
8. *Балабанова Р.М.* Ревматоидный артрит. В кн.: Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. С. 257-295.,
Balabanova R.M. Revmatoidnyi artirit. V kn.: Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam. Revmaticheskie bolezni. Pod red. V.A. Nasonovoi, N.V. Bunchuka. M.: Meditsina, 1997. S. 257-295.
9. *Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T., Pasternack A.L.* Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1995. 38: 242-247
10. *Bacon P.A., Moots R.J.* Extra-articular rheumatoid arthritis. In Koopman W.J. Arthritis and allied conditions. 13-th.Ed. 1997. P.1071-1089.,
11. *Chevrel G., Jenvin C., McGregor B., Miossec P.* Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. Rheumatology 2001. 40: 821-825.,
12. *Gordon P., West J., Jones H., Gibson T.* A 10-year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. J Rheumatol. 2001. 28 (11): 2409-2415,
13. *Strege R.J., Saeger W., Linke R.P.* Diagnosis and immunohistochemical classification of systemic amyloidosis. Report of 43 cases in unselected autopsy series. Virchows Archiv. 1998. 433: 19-27.,
14. *Boble A., Webrmann M., Eissele R. et al.* The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. Pathology, Research and Practice. 1993. 189: 316-331.,
15. *Мухин Н.А.* Амилоидоз почек: Вопросы клиники и патогенеза: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1981.,
Mukhin N.A. Amiloidoz почек: Voprosy kliniki i patogeneza: Avtoref. diss. dokt. med. nauk. M., 1981.,
16. *Okuda Y., Takasugi K., Oyama T. et al.* Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases. Ryumachi. 1994. 34: 939-946.,
17. *Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А.* Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист. 2006. №4. С. 35-42.,
Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Sarkisova I.A. Amyloidosis: Problems of its diagnosis and treatment. Klinitsist. 2006. №4. S. 35-42.,
18. Нефрология: клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 307 с.,
Nefrologiya: klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoi. M.: GEOTAR-Media. 2016. 307 s.,
19. *Joss N., McLaughlin K., Simpson K., Boulton-Jones J.M.* Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. Q.J.Med. 2000. Vol. 93. P. 535-542.,

20. *Sasatomi Y., Kiyoshi Y., Uesugi N., et al.* Prognosis of renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Nephron*. 2001. Vol. 87. P. 42-49.,

21. *Tanaka F., Migita K., Honda S., et al.* Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003. Vol. 21. P. 343-346.,

22. *Palmer B.F.* Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002. 347(16): 1256-1261.,

23. *Woywodt A., Schwartz A., Mengel M.* Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. *J. Rheumatol.* 2001. 28(9): 2133-2135.

24. *Ребров А.П., Волошинова Е.В., Тяпкина М.А.* Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом. *Клиническая нефрология*. 2011. 6: 32-35.,

Rebrov A.P., Voloshinova E.V., Tyapkina M.A. Vstrechaemost' khronicheskoi bolezni pochek i ee struktura u bol'nykh revmatoidnym artritom. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011. 6: 32-35.,

25. *Clase CM, Garg AX, Kiberd BA.* Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: NHANES III. *J Am Soc Nephrol* 2002. 13: 1338-1349.

26. *Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В.* Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер риска сердечно-сосудистых осложнений. *Вестник РАМН* 2010. 12: 40-43.,

Mukhin N.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. Snizhenie skorosti klubochkovoi fil'tratsii – obshchepopulyatsionnyi marker riska serdechno-sosudistykh oslozhnenii. *Vestnik RAMN* 2010. 12: 40-43.

27. *Hillege H., Nitsch D., Pfeffer M. et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circ. J.* 2006. 113(5): 671-678.

Дата получения статьи: 23.03.2020

Дата принятия к печати: 08.07.2020

Submitted: 23.03.2020

Accepted: 08.07.2020