

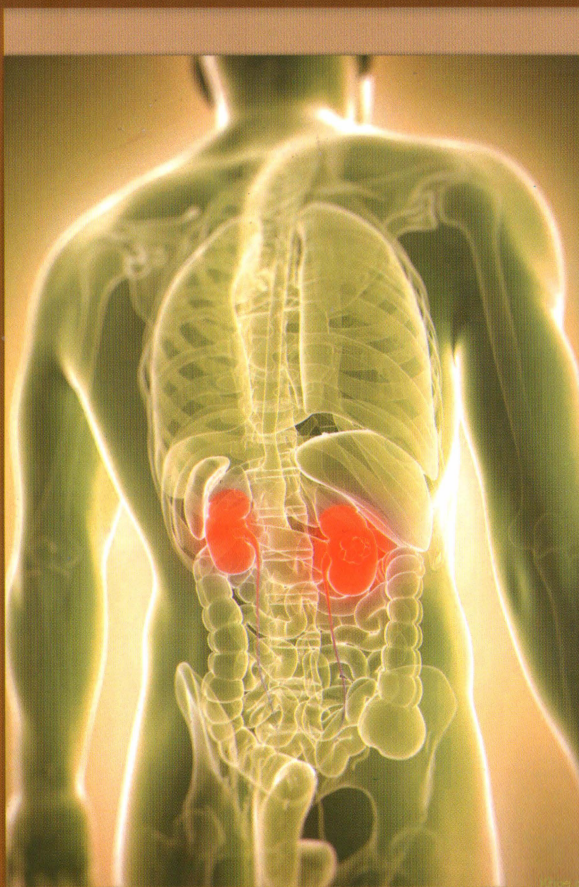


І.П. Катеренчук,
Л.А. Ткаченко, Т.І. Ярмола

Ураження нирок при ревматичних захворюваннях

БІБЛІОТЕЧКА
ПРАКТИКУЮЧОГО
ЛІКАРЯ

www.medkniga.kiev.ua
Видавничий дім МЕДКНИГА



І.П. Катеренчук, Л.А. Ткаченко, Т.І. Ярмола

УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Навчальний посібник

**Видавничий дім Медкнига
Київ
2017**

Рекомендовано до видання вченою радою Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» як навчальний посібник для студентів медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації (Протокол № 13 від 11 липня 2017 р.).

Рецензенти:

Топчій Іван Іванович — доктор медичних наук, професор, завідувач відділом нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Бабінець Лілія Степанівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського

Яременко Олег Борисович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

К29 **Ураження нирок при ревматичних захворюваннях:** Навчальний посібник / І.П. Катеренчук, Л.А. Ткаченко, Т.І. Ярмола. — К.: Видавничий дім Медкнига, 2017. — 144 с.

ISBN 978-966-1597-49-4

У навчальному посібнику викладені методи обстеження сечовидільної системи, діагностичні критерії ревматичних захворювань та основні види ураження нирок при цих захворюваннях. Посібник підготовлено відповідно до програми із внутрішньої медицини для студентів вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

ЗМІСТ

| | |
|---|-----|
| Список скорочень | 4 |
| Передмова..... | 6 |
| Розділ I. УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ | |
| 1.1. Ураження нирок при СЧВ | 8 |
| 1.2. Ураження нирок при антифосфоліпідному синдромі | 21 |
| 1.3. Ураження нирок при системній склеродермії | 30 |
| 1.4. Ураження нирок при синдромі Шегрена..... | 38 |
| 1.5. Ураження нирок при дерматоміозиті | 42 |
| 1.6. Ураження нирок при гострій ревматичній лихоманці | 48 |
| Розділ II. УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТАХ | |
| 2.1. Ураження нирок при вузликовому поліартеріїті..... | 55 |
| 2.2. Ураження нирок при мікроскопічному поліангіїті..... | 61 |
| 2.3. Ураження нирок при пурпурі Шенлейн-Геноха | 64 |
| 2.4. Ураження нирок при грануломатозі Вегенера | 70 |
| 2.5. Ураження нирок при синдромі Чарджа-Стросс | 72 |
| 2.6. Ураження нирок при неспецифічному аортоартеріїті | 78 |
| 2.7. Ураження нирок при синдромі Гудпасчера | 85 |
| 2.8. Ураження нирок при криоглобулінемічному васкуліті | 93 |
| Розділ III. УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ АРТРИТАХ | |
| 3.1. Ураження нирок при ревматоїдному артриті | 100 |
| 3.2. Ураження нирок при подагрі | 116 |
| 3.3. Ураження нирок при анкілозуючому спондилоартриті..... | 126 |
| Список використаної літератури..... | 135 |

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- АГ — артеріальна гіпертензія
АЗА — азатиоприн
АСГ — антистрептогіалуронідаза
АСК — антистрептокіназа
АСЛ — антистрептолізин
АТ — артеріальний тиск
АФЛА — антифосфоліпідні антитіла
АФС — антифосфоліпідний синдром
БМК — базальна мембрана клубочка
БРА — блокатор рецепторів ангіотензиногену II
ВА — вовчакові антитіла
ВН — вовчаковий нефрит
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГФТ — гіпоксантигуанінфосфорибозилтрансферази
ГКС — глюкокортикостероїди
ГН — гломерулонефрит
ГНН — гостра ниркова недостатність
ГРЛ — гостра ревматична лихоманка
ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу
ГПН — гостре пошкодження нирок
ГУС — гемолітикоуремічний синдром
ДВС — дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ДМ — дерматоміозит
ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ — електрокардіограма
ІЛ — інтерлейкіни
ІМ — інфаркт міокарда
ІСТ — імуносупресивна терапія
ІХС — ішемічна хвороба серця
КАФС — катастрофічний антифосфоліпідний синдром
КТ — комп'ютерна томографія
ЛНЩ — ліпопротеїди низької щільності
МА — мікроальбумінурія
МІФ — макроінгібуючий фактор

ПЕРЕДМОВА

Натепер можна стверджувати про глобалізацію епідемії неінфекційних захворювань, яка почалася ще в другій половині ХХ сторіччя. Приблизно в кожного другого жителя планети є хронічні захворювання тих чи інших органів і систем, у першу чергу, захворювань серця, суглобів, нирок, органів дихання й травлення. Саме ці хронічні ураження та їхні взаємообтяжливі поєднання, приводячи до втрати здоров'я й смертності осіб працездатного віку, є не лише медичною, а й надзвичайно важливою соціально-економічною проблемою.

Нефрологічна патологія займає особливе місце серед хронічних неінфекційних захворювань через високу поширеність, смертність і значне економічне навантаження — необхідність проведення дороговартісного лікування (гемодіаліз, трансплантація нирки) на стадії термінальної ниркової недостатності.

Існує ряд захворювань нирок, які сьогодні об'єднані та складають над-нозологічне поняття «Хронічна хвороба нирок». Самостійно хронічна хвороба нирок розглядається як незалежний предиктор розвитку кардіо-оваскулярної патології, яка призводить до смерті пацієнтів із хронічною хворобою нирок в 10-20 разів частіше, ніж у популяції.

Однак, крім окремих захворювань, зібраних під загальним «дахом» — «хронічна хвороба нирок», ураження нирок більшою чи меншою мірою можливе при переважній більшості ревматичних захворювань.

Ревматичні захворювання — це, у першу чергу, група захворювань, яка характеризується системним ураженням сполучної тканини й судин та обумовлена імунними порушеннями. До групи ревматичних хвороб включають системні захворювання сполучної тканини та системні васкуліти, а також ряд захворювань, у клініці яких провідним є суглобовий синдром. Найрозповсюдженішими є ревматизм (ревматична лихоманка), ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія, вузликовий периартеріт, дерматоміозит і синдром Шегрена. У розвитку цих ревматичних хвороб має значення спадкова схильність, тригером (пусковим фактором) зазвичай є інфекція — стрептококова, вірусна, мікоплазмозна. Провідною ланкою патогенезу є порушення імунного гомеостазу.

Нирки є найголовнішим інтегруючим органом у нашому організмі, здатним замикати на собі практично всі основні функції всього організму. Тому надзвичайно важливим є своєчасне виявлення мінімальних порушень функціонального стану нирок, а тим більше клінічно маніфестних уражень.

Проблема своєчасної діагностики полягає в тому, що захворювання чи ураження нирок тривалий час перебігає без будь-яких виражених симптомів. Саме через ці причини діагностика буває запізною. Захворювання нирок часто називають «тихими вбивцями», оскільки відсутність болю та інших маніфестних ознак приводять до того, що захворювання може бути діагностовано на стадії хронічної ниркової недостатності, коли єдиним порятунком є гемодіаліз і трансплантація нирки.

Складність також полягає в комплексному підході лікування таких пацієнтів, адже їх повинен лікувати не тільки ревматолог, але й нефролог і сімейний лікар.

Разом із тим, виявлення захворювання та ураження нирок не складає великих труднощів і можливе за допомогою простих лабораторних досліджень. Первинно виявити захворювання або ураження нирок можна за допомогою простих лабораторних тестів: загального аналізу сечі, загального аналізу крові, дослідження рівня креатиніну й сечовини крові.

Ознаками, що свідчать про імовірність ураження нирок при ревматичних захворюваннях є:

- наявність білка у сечі — протеїнурія;
- наявність альбуміну в сечі — альбумінурія більше 30 мг/добу;
- наявність еритроцитів у сечі — гематурія;
- початок підвищення сечовини в крові або креатиніну;
- знижена швидкість клубочкової фільтрації (менше 60 мл/хв);
- підвищення артеріального тиску, виявлене вперше у віці молодше сорока або старше шістдесяти років;
- рефрактерна до антигіпертензивних засобів артеріальна гіпертензія;
- ніктурія (нічний діурез переважає денний);
- підвищений рівень сечової кислоти в крові — гіперурикемія;
- анемія неясного генезу.

У ряді випадків ревматологічна патологія може дебютувати ураженням нирок, яке у подальшому визначає особливості клінічного перебігу і прогноз.

Слід пам'ятати, що найголовнішою запорукою успіху лікування ураження нирок при ревматичних хворобах є своєчасна діагностика.

Розділ I. УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

1.1. Ураження нирок при системному червоному вовчаку

Системний червоний вовчак (СЧВ) — системне автоімунне захворювання невстановленої етіології, в основі якого лежить генетично обумовлене порушення імунорегуляторних механізмів, що визначає утворення широкого спектру органонеспецифічних аутоантитіл до різних компонентів ядра і формування імунних комплексів, що викликають розвиток імунного запалення в тканинах різних органів.

СЧВ характеризується генералізованим ураженням мікроциркуляторного русла і системною дезорганізацією сполучної тканини з шкірними, суглобовими і вісцеральними змінами.

Епідеміологія. Розповсюдженість СЧВ у європейській популяції складає 40 випадків на 100000 населення, захворюваність — 5-7 нових випадків на 100 тис. населення на рік. Пік захворюваності припадає на вік 15-45 років. Жінки хворіють на СЧВ у 10 разів частіше, ніж чоловіки.

Етіологія. Причина захворювання на СЧВ до цих пір залишається невідомою. Однак встановлені різноманітні фактори, які відіграють суттєву роль у розвитку імунних порушень, що лежать в основі захворювання. Саме через це зазвичай вважають, що СЧВ є поліетіологічним захворюванням.

До причинних факторів СЧВ відносять:

- *генетичні фактори* — їх значення визначають расові особливості захворювання, висока частота розвитку захворювання у осіб з певними гаплотипами системи HLA, дефіцит ранніх компонентів системи комплемента, широка розповсюдженість захворювання серед родичів хворих;
- *статеві гормони* — їх значення доводить суттєве переважає серед хворих на СЧВ жінок, частий дебют і загострення СЧВ під час вагітності та після пологів;

- *ультрафіолетове випромінювання* — частий розвиток захворювання після гіперінсоляції та несприятливий вплив перебування на сонці на перебіг захворювання;
- *інші екзогенні фактори, здатні обумовити розвиток захворювання* — деякі медикаментозні засоби та інфекція (особливо вірусна).

Ураження нирок при СЧВ визначають як **вовчаковий нефрит (ВН)** або люпус-нефрит.

Патогенез ураження нирок при СЧВ. Основою патогенезу СЧВ є втрата імунної толерантності до власних антигенів, у першу чергу, ядерних і цитоплазматичних, що приводить до надлишкової продукції багаточисельних аутоантитіл. Найбільшого значення для розвитку захворювання мають антитіла до двохланцюгової ДНК, нуклеосом (ДНК-гістон), ядерних нуклеопроतेїнів. Продукція цих антитіл стає можливою внаслідок порушення процесу апоптозу, що приводить до появи вільних нуклеосом, які в результаті дефектного фагоцитозу попадають за межі клітин і стимулюють продукцію аутоантитіл. В основі гіперпродукції аутоантитіл лежить поліклональна активація В-клітин і порушення ауторегуляції Т-клітин. Виражена активація В-лімфоцитів приводить до утворення аутоантитіл з наступним формуванням імунних комплексів, фіксації їх у нирках і індукції запалення.

У патогенезі вовчакового нефриту основну роль відіграють антитіла до ДНК, поряд з якими виділяють цілий ряд аутоантитіл до різних клітинних структур, роль яких у патогенезі СЧВ нерівнозначна. Деякі з них володіють високою специфічністю і патогенністю. Зокрема, анти-SM антитіла є патогноманічними для СЧВ і служать раннім доклінічним маркером захворювання, тоді як анти-Ro і анти-Slq-антитіла пов'язані з проліферативними формами вовчакового нефриту.

Патоморфологія. Морфологічна картина ВН відрізняється значним поліморфізмом. Найбільш виражені гломерулярні зміни (мезангіальна гіперклітинність, розширення мезангію, проліферація ендотеліальних клітин, зміни базальних мембран капілярів), у деяких випадках виявляються ділянки некрозу капілярних петель і півмісяці.

При *імуногістохімічному* дослідженні в клубочках виявляють відкладення IgG, часто в поєднанні з IgM і IgA, ранніх компонентів комплексу — C3, C4, особливо C1q, а також фібрину. Присутність у біоптатах всіх імунореактантів носить назву «full house» і робить діагноз ВН високо ймовірним навіть за відсутності інших клінічних і серологічних маркерів СЧВ.

При *електронно-мікроскопічному* дослідженні виявляють депозити імунних комплексів різної локалізації. Характерною ознакою ВН вважа-

ють тубулоретикулярні включення в клітинах ендотелію капілярів клубочка, що нагадують параміксовіруси. Крім гломерулярних змін, в половині біоптатів відзначають тубулоінтерстиціальні — дистрофію і атрофію епітелію каналців, інфільтрацію інтерстицію мононуклеарними клітинами, вогнищевий або дифузний фіброз. Виразність тубулоінтерстиціальних змін відповідає тяжкості гломерулярного ураження і є важливим прогностичним фактором. У край рідкісних випадках при СЧВ можливий розвиток ізольованого тубулоінтерстиціального нефриту як єдиного варіанту ураження нирок. У 20-25% хворих відзначають ураження дрібних судин нирок, що включають у себе некротизуючий вовчаковий васкуліт, вовчакову васкулопатію.

Класифікація ВН. Морфологічна класифікація ВН, запропонована в 2003 р. Міжнародними товариствами нефрологів і ниркових патологів ISN/RPS, включає шість класів змін. Вона є основою визначення прогнозу і тактики лікування.

I клас. *Мінімальний мезангіальний ВН*. Нормальні клубочки при світловій мікроскопії, мезангіальні імунні депозити при імунофлуоресцентній мікроскопії.

II клас. *Мезангіопроліферативний ВН*. Мезангіальна гіперклітинність з мезангіальними імунними депозитами.

III клас. *Вогнищевий ВН*. Сегментарний або глобальний ендокapілярний або екстракапілярний гломерулонефрит з ураженням менше 50% клубочків у біоптаті.

IV клас. *Дифузний ВН*. Сегментарний або глобальний ендокapілярний або екстракапілярний гломерулонефрит з ураженням понад 50% клубочків.

Клас IV підрозділяють на дифузний сегментарний проліферативний (IV-S) (> 50% уражених клубочків з сегментарними змінами) та дифузний глобальний проліферативний (IV-G) (> 50% уражених клубочків з глобальними змінами). При III і IV класах зазвичай виявляють субендотеліальні депозити. У III і IV класах ВН виділяють кілька підкласів у залежності від наявності активних (проліферативних), хронічних (склерозуючих) морфологічних змін або їх поєднання: А, С, А/С, відповідно.

V клас. *Мембранозний ВН* характеризується субепітеліальними депозитами при імунофлуоресцентній мікроскопії і значним потовщенням стінки капілярів клубочків. Мембранозні зміни можуть бути ізольованими або поєднуватися з проліферативними. Їх поєднання позначають як клас V + III або клас V + IV.

VI клас. *Склерозуючий ВН*. Більше 90% клубочків повністю склерозовані.

Клінічна класифікація ВН запропонована І.Є. Тарєвою (1976). Залежно від клінічних особливостей, характеру перебігу й прогнозу захворювання виділяють кілька варіантів ВН:

1. Активний нефрит:

- швидкопрогресуючий ВН;
- повільно прогресуючий ВН:
 - з нефротичним синдромом;
 - з вираженим сечовим синдромом.

2. Неактивний нефрит із мінімальним сечовим синдромом або субклінічна протеїнурія.

Клініка ВН. Найбільш часто ВН виникає при гострому і підгострому перебігу СЧВ з високою імунологічною активністю, рідше — при його хронічному перебігу. У 75% хворих ураження нирок виникає на тлі розгорнутої клінічної картини хвороби, яка характеризується значним поліморфізмом.

До екстрауренальних симптомів СЧВ відносять:

- підвищення температури тіла;
- ураження шкіри: еритема обличчя у вигляді «метелика», дискоїдні висипання, ліведо, фоточутливість;
- ураження суглобів: поліартралгії та артрити дрібних суглобів;
- полісерозит: плеврит, перикардит;
- периферійні васкуліти: капілярити, хейліт, енантема слизової оболонки порожнини рота;
- ураження легень: фіброзуючий альвеоліт, ателектази, легенева гіпертензія;
- ураження нервової системи: судомні напади, психічні порушення, рідше — головний біль мігренозного характеру; рідко — поперечний мієліт і периферична нейропатія;
- ураження серця: міокардит, ендокардит Лібмана-Сакса, частіше з ураженням мітрального клапана.
- трофічні розлади: швидка втрата маси тіла, алопеція, ураження нігтів;
- лімфаденопатія, спленомегалія.

Особливості основних нефрологічних синдромів при вовчаковому нефриті. Протеїнурія як абсолютна ознака вовчакового нефриту, відрізняється високою неселективністю, рідко досягає великих значень, як при звичайному (брайтовому) гломерулонефриті.

Нефротичний синдром (НС) — при вовчаковому нефриті не має такого прогностичного значення, як при гломерулонефриті. 10-річна виживаність у хворих з НС і вираженим сечовим синдромом суттєво не відрізняються, виняток становлять випадки дебюту хвороби з НС. Особливістю остан-

нього при вовчаковому нефриті є рідкість розвитку гіповолемії. Часте поєднання гіпертензії і гематурії у цих хворих дозволяє стверджувати про нерідке поєднання з гостронейфритичним синдромом. Це пояснює меншу вираженість НС при вовчаковому нефриті і рідкі гіповолемічні кризи. Іншою відмінною рисою НС є менша схильність до рецидивування, ніж при гломерулонефриті.

Гематурія — важливий критерій активності вовчакового нефриту, у 2-5% випадків буває макрогематурія.

Лейкоцитурія, як правило, асептична, із переважаючою лімфоцитурією.

Ниркова недостатність — велике значення має темп приросту сироваткового креатиніну.

Клінічна картина ВН у більшості випадків зумовлена гістологічними змінами.

Швидкопрогресуючий вовчаковий нефрит (ШПВН) (виникає у 10-15% хворих):

- наростаюча ниркова недостатність (подвоєння рівня креатиніну сироватки за 3 міс.);
- нефротичний синдром;
- еритроцитурія;
- важка АГ;
- морфологічно даному варіанту найчастіше відповідає IV клас ВН, нерідко з некротичними змінами в клубочках і півмісяцями.
- ШПВН часто поєднується з ураженням серця і ЦНС, більш ніж у 30% хворих розвивається ДВС-синдром.

Активний ВН із нефротичним синдромом (розвивається в 30-40% випадків):

- масивна протеїнурія;
- артеріальна гіпертензія;
- стійка мікрогематурія;
- функція нирок збережена або порушена (незначно) в дебюті;
- при морфологічному дослідженні зазвичай виявляють ВН III, IV, рідше — V класів;
- як і при БПВН, виявляють імунологічні зміни — анти-ДНК антитіла у високому титрі, гіпокомплементемію, рідше зустрічаються у хворих із V класом ВН.

Активний ВН із вираженим сечовим синдромом (розвивається приблизно у 30% хворих):

- протеїнурія від 0,5 до 3 г/добу;
- активний сечовий осад із переважанням еритроцитурії;

- артеріальна гіпертензія більше ніж у 50% хворих;
- морфологічна картина однаково часто представлена проліферативними та мезангіальними формами ВН (класи II, III, рідше IV);
- у хворих на ВН із вираженим сечовим синдромом у клінічній картині СЧВ домінують екстраренальні прояви хвороби.

ВН з мінімальним сечовим синдромом:

- протеїнурія менше 0,5 г /добу (субклінічна);
- відсутність змін сечового осаду;
- відсутність АГ;
- нормальна функція нирок;
- морфологічні зміни відповідають I або II класу, іноді в поєднанні з тубулоінтерстиціальним і фібропластичним компонентами.

Необхідно зауважити, що пряма кореляція між клінічними проявами та морфологічним класом ВН відсутня, проте у пацієнтів з ШПВН частіше виявляють IV клас ВН, у тому числі з вогнищами фібриноїдного некрозу і півмісяцями.

У низці випадків ниркова недостатність, що швидко прогресує, може бути обумовлена поєднанням будь-якого гістологічного класу ВН із ТМА, яка найчастіше обумовлена АФС-асоційованою нефропатією.

У багатьох пацієнтів із I або II класами ВН можлива раптова поява протеїнурії нефротичного рівня або персистування протеїнурії високого рівня за відсутності інших клініко-лабораторних проявів ВН. Основою НС у даному випадку може бути вовчакова подоцитопатія (при електронно-мікроскопічному дослідженні виявляють розпластання ніжок подоцитів).

Серед клінічних проявів ВН важливе прогностичне значення має рівень креатиніну крові і протеїнурії в дебюті захворювання, артеріальна гіпертензія, а також наявність і характер загострень.

Загострення ВН, що протікають тільки з наростанням протеїнурії, що не що супроводжуються іншими клініко-лабораторними ознаками активності хвороби, називаються протеїнуричними і не асоційовані з прогресуванням. Нефритичні загострення, представлені розвитком гостронефритичного синдрому, наростанням креатиніну крові і ознаками імунологічної активності СЧВ мають несприятливе прогностичне значення.

Діагностика ВН. Лабораторна діагностика СЧВ включає:

1. Загальний аналіз крові: значне підвищення ШОЕ, анемія (у 10% хворих СЧВ можливий розвиток важкої Кумбс-позитивної автоімунної гемолітичної анемії), лейкопенія з лімфопенією, тромбоцитопенія.
2. Загальний аналіз сечі: протеїнурія (від мінімальної до масивної), еритроцитурія, як правило, виражена, наявність еритроцитарних циліндрів, лейкоцитурія.

3. Біохімічний аналіз крові: гіпопротеїнемія і гіпоальбумінемія, підвищення концентрації креатиніну, сечової кислоти, калію, дисліпідемія (іноді за відсутності нефротичного синдрому); зниження ШКФ (за кліренсом креатиніну — проба Реберга і/або розрахунковими методами СКD-EPI, MDRD; використання формули Кокрофта-Голта не рекомендоване у зв'язку з «завищенням» ШКФ на 20-30 мл).
4. Імунологічні дослідження:
- антиядерні антитіла — гетерогенна популяція антитіл, що реагують з різними компонентами клітинного ядра. Виявляють більш ніж у 95% хворих на СЧВ;
 - антитіла до двоспиральної ДНК (анти-ДНК) — виявляють у 40-90% пацієнтів з СЧВ, особливо часто при ВН, з активністю якого вони корелюють;
 - антитіла до екстрагуємих ядерних антигенів (Ro, La, Sm, рибонуклеопротеїдів). Анти-Sm-АТ патогномонічні для СЧВ, але їх виявляють лише у 30% хворих, розглядаючи як доклінічний маркер хвороби, оскільки їх поява передуює розвитку СЧВ;
 - антитіла до компоненту комплементу С1q (анти-С1q-АТ) — визначають при розвитку ВН. У пацієнтів з активним ВН частота їх виявлення доходить до 75%. Найбільш високі титри виявляють при проліферативних формах ВН. Поява анти-С1q-АТ у пацієнтів з ремісією ВН — маркер початку загострення.
 - антитіла до фосфоліпідів: антикардіоліпінові антитіла, антитіла до β_2 -GP1, вовчаковий антикоагулянт — лабораторні маркери АФС, виявляють майже у 50% хворих на СЧВ, в тому числі і при ВН.
 - визначення загальної гемолітичної активності комплементу СН 50 і його фракцій — у пацієнтів з ВН виявляють зниження СН 50 і компонентів комплементу С3 і С4, що корелює з активністю нефриту.
5. Коагулограма: ознаки гіперкоагуляції у вигляді гіперфібриногенемії, укорочення активованого часткового тромбoplastинового часу, зниження рівня антитромбіну ІІІ.

Зверніть увагу! Виявлення LE-клітин на цей час не є діагностичним критерієм СЧВ, проте, за неможливості дослідити перераховані вище лабораторні тести, є додатковим аргументом на користь діагнозу вовчака.

Лікування ВН. Лікувальна тактика залежить від активності хвороби, клінічного і морфологічного варіанту вовчакового нефриту. Біопсія нирки необхідна для характеристики морфологічних змін з метою вибору адекватної терапії, а також для оцінки прогнозу захворювання. Активність терапії повинна відповідати активності хвороби: чим вище активність

процесу і важчі клінічні та морфологічні ознаки хвороби, тим раніше слід призначати активну терапію. Супутня висока АГ не є протипоказанням до застосування інтенсивного лікування, оскільки в більшості випадків є підображенням активності процесу і зникає при ремісії захворювання.

Мета імуносупресивної терапії ВН:

А. Ініціальна (індукційна) терапія: зупинити розвиток ушкодження, відновити функцію нирок й індукувати ремісію шляхом контролю імунологічної активності процесу.

Б. Підтримуюча (подальша) терапія: закріпити ремісію й попередити розвиток загострень шляхом використання препаратів або режимів лікування, які мають менший ризик ускладнень.

Усім пацієнтам із ВН будь-якого класу слід проводити лікування гідроксихлорохіном (плаквенілом) (в максимальній добовій дозі 6-6,5 мг/кг ідеальної маси тіла), якщо немає специфічних протипоказань до цього препарату. Застосування гідроксихлорохіну особливо показано хворим з ВН і антифосфоліпідними антитілами як додатковий засіб профілактики тромбозів завдяки антикоагулянтним властивостям препарату.

Тактика лікування залежить від морфологічного варіанту ураження нирок та гістологічного класу ВН.

Клас I ВН (мінімальний мезангіальний ВН). Імуносупресивна терапія ВН визначається вираженістю позаниркових проявів СЧВ.

Клас II ВН (мезангіопроліферативний ВН). Пацієнтам з класом II ВН і протеїнурією < 1 г/добу імуносупресивну терапію слід проводити в залежності від позаниркових проявів СЧВ. З нефропротективною метою показано призначення інгібіторів АПФ або БРА.

Пацієнтам із класом II ВН і протеїнурією > 3 г/добу слід призначати кортикостероїди (ГКС) або інгібітори кальцієйрину (циклоспорин і белімуаб).

Клас III ВН (вогнищевий ВН) і клас IV ВН (дифузний ВН). Індукційна (ініціальна) терапія передбачає призначення таких засобів: циклофосфамід (ЦФ) внутрішньовенно в дозі 500 мг кожні 2 тижні протягом 3 міс. (сумарна доза 3 г) або препарати мікофенолової кислоти (МФК) (мікофенолату мофетилу (ММФ) в цільовій дозі 3 г/добу протягом 6 місяців, або мікофенолат натрію в еквівалентній дозі) у поєднанні з ГКС (пульс-терапія метилпреднізолоном у дозі 500-750 мг протягом 3 днів підряд, потім преднізолон всередину 1,0-0,5 мг/кг/добу протягом 4 тижнів з поступовим зниженням до ≤ 10 мг/добу до 4-6 місяців.

Хворим, які мають несприятливі прогностичні фактори (швидке погіршення функції нирок, півмісяці і/або фібриноїдний некроз у біоптаті

нирки) слід використовувати більш інтенсивні індукційні режими: ЦФ у дозі 0,75-1 г/м² щомісячно протягом 6 місяців або всередину (2-2,5 мг/кг/добу) протягом 3 місяців. У хворих з наростаючою нирковою недостатністю потрібна корекція дози ЦФ у залежності від ШКФ. Зниження ШКФ нижче 30 мл/хв вимагає зменшення дози ЦФ до 500 мг з більш короткими інтервалами (кожні 2 тижні).

При відсутності ремісії ВН протягом 6 міс. індукційний режим може бути продовжений на довший час (до 12 міс.).

При погіршенні перебігу ВН (наростання протеїнурії) протягом перших 3 місяців лікування показана зміна режиму ініціальної терапії на альтернативний рекомендований або проведення повторної біопсії нирки для визначення подальшої тактики лікування.

Підтримуюча терапія. Після завершення ініціальної терапії, пацієнтам із класом III або IV необхідно проводити підтримуючу терапію азатіоприном (1,5-2,5 мг/кг/добу) або ММФ (1-2 г/добу за два прийоми) і низькими дозами кортикостероїдів всередину (еквівалентними ≤ 10 мг/добу преднізону).

Допускається вибір будь-якого режиму, але кращим є лікування ММФ, оскільки триваліше лікування ЦФ пов'язане з гонадотоксичністю й ураженнями сечового міхура, а лікування азатіоприном — із частішим виникненням рецидивів. Пацієнтам, які не переносять ММФ й азатіоприн, рекомендовано використовувати низькі дози кортикостероїдів для підтримуючої терапії.

Після досягнення повної ремісії слід продовжувати підтримуючу терапію протягом не менше 1 року, перш ніж розглядати питання про подальше поступове зниження обсягу імуносупресії. Підтримуюча доза ГКС не повинна перевищувати 10 мг/добу.

За відсутності повної ремісії протягом 1-2 міс. підтримуючої терапії необхідно вирішити питання про повторну біопсію нирки для визначення показань до зміни режиму терапії.

Якщо під час зменшення обсягу підтримуючої терапії спостерігається погіршення функції нирок і/або наростання протеїнурії, слід повернутися до того рівня імуносупресії, який дозволяв контролювати прояви ВН.

Клас V ВН (мембранозний ВН). Індукційна (ініціальна) терапія. Хворим із нормальною функцією нирок і субнефротичною протеїнурією ГК й імуносупресанти призначаються залежно від вираженості позаниркових проявів СЧВ. Основним методом лікування є призначення антипротеїнуричних та антигіпертензивних препаратів.

При «чистому» V класі ВН із персистуючою нефротичною протеїнурією слід призначати МФК (ММФ у цільовій дозі 3 г/добу протягом 6 міс.), ЦФ, інгібітори кальційнейрину (циклоспорин, можливий також белімумаб) у поєднанні з преднізолоном усередину (0,5 мг/кг/добу).

В окремих хворих без несприятливих прогностичних факторів в якості альтернативи МФК і ЦФ може застосовуватися азатиоприн (АЗА) — 2 мг/кг/добу. При поєднанні змін V класу зі змінами III або IV класу лікування здійснюється згідно з принципами, визначеними для III-IV класів ВН. Доза МФК 3 г/добу може бути зменшена до 2 г/добу у пацієнтів з розвитком порушень у шлунково-кишковому тракті. Максимальна доза циклоспорину може становити 4 мг/кг/добу, проте доцільно починати лікування з нижчої дози (2-2,5 мг/кг/добу), збільшуючи її за потребою і при відсутності небажаних явищ.

Підтримуюча терапія. Незалежно від режиму індукційної терапії підтримуюча терапія може проводитися інгібіторами кальційнейрину. Дозу циклоспорину слід коригувати залежно від вираженості протеїнурії.

Клас VI ВН (склерозуючий ВН). Пацієнти з класом VI ВН не потребують імуносупресивної терапії при відсутності клініко-лабораторних ознак активності СЧВ. Лікування ГКС та імуносупресорами показано при наявності позаниркових проявів СЧВ.

Визначення відповіді на терапію при ВН. Для визначення обсягу й тривалості імуносупресивної терапії необхідно оцінити характер відповіді на ініціальну терапію.

Повна відповідь (повна ремісія) — неактивний сечовий осад, протеїнурія < 0,2 г/добу, нормальна функція нирок (або стабільна в межах 10% від нормальної ШКФ, якщо було порушення функції), а також зниження відношення альбуміну/креатиніну сечі до < 500 мг/г (< 50 мг/ммоль).

Часткова відповідь (неповна ремісія) — неактивний сечовий осад, стабілізація ($\pm 25\%$), протеїнурія < 0,5 г/добу. При нефротичній протеїнурії (відношення альбумін/креатинін > 3000 мг/г або 300 мг/ммоль) про поліпшення свідчить зниження відношення альбумін/креатинін $\geq 50\%$ і досягнення відношення альбумін/креатинін < 3000 мг/г або 300 мг/ммоль.

Погіршення — немає визначення погіршення при ВН, яке б дозволило констатувати відсутність відповіді на терапію, і було б оцінено в проспективних дослідженнях як показання до зміни схеми ініціальної терапії. Широко використовується збереження 25% підвищення співвідношення альбуміну/креатиніну, але цей показник не затверджений, як показник погіршення перебігу хвороби.

Рецидиви ВН. У пацієнтів з рецидивами ВН, що виникли після досягнення повної або часткової ремісії, слід проводити лікування за тими ж

схемами ініціальної і підтримуючої терапії, які були ефективні для досягнення початкової ремісії. Якщо повторне проведення ініціальної терапії веде до ризику накопичення високої кумулятивної дози циклофосфаміду, рекомендовано використовувати режим без циклофосфаміду. Якщо є підозра, що гістологічний клас ВН змінився, або не ясно, чи залежить підвищення співвідношення альбумін/креатинін та/або наростання протеїнурії від вираженості активних або хронічних змін, слід виконати повторну біопсію нирки.

Лікування рефрактерних (резистентних) форм захворювання. Рефрактерними вважаються такі форми, коли протягом 12 міс. від початку адекватної імуносупресивної терапії ремісія відсутня. У цих випадках у пацієнтів з наростанням співвідношення альбумін/креатинін та/або протеїнурії після завершення ініціальної терапії, проведеної відповідно до одного з рекомендованих режимів, доцільно виконання через рік повторної біопсії нирки для диференціальної діагностики між активним ВН і зморщуванням нирок. Лікування пацієнтів з наростанням співвідношення альбумін/креатинін та/або протеїнурії, у яких зберігається активність ВН слід проводити в альтернативному режимі ініціальної терапії. Для пацієнтів, що не відповіли більш ніж на один режим ініціальної терапії, рекомендовано проводити лікування ритуксимабом, в/в імуноглобуліном або кальційнейрином.

Допоміжна терапія. Для лікування АГ необхідно застосовувати антигіпертензивні препарати різних груп в різних комбінаціях з обов'язковим використанням інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II з антипротеїнуричною та нефропротективною метою. Пацієнтам з протеїнурією понад 500 мг/добу (альбумін/креатинін сечі > 50 мг/моль) призначення інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II строго обов'язкове.

При збереженні дисліпідемії після купірування НС показано лікування статинами (цільовий рівень холестерину ЛНЩ — 2,5 ммоль/л).

Пацієнтам з антифосфоліпідними антитілами, що не мали тромбів в анамнезі, за відсутності НС показано призначення ацетилсаліцилової кислоти.

Пацієнтам з нефротичним синдромом (сироватковий альбумін <20 г/л), особливо при зниженні сироваткового альбуміну нижче 20 г/л, наявністю антифосфоліпідних антитіл, незалежно від наявності або відсутності тромбозів, необхідно призначати низькомолекулярні гепарини (НМГ). Дозу препаратів слід коригувати залежно від рівня ШКФ. Застосування варфарину при вовчаковому нефриті — недоцільно через високий ризик розвитку кровотеч при вираженій гіпоальбумінемії.

Усім хворим на ВН, яким проводиться лікування ГКС, показані препарати кальцію та вітамін Д.

Моніторинг і прогноз ВН. Пацієнти з СЧВ з ураженням нирок потребують постійного спостереження нефролога. Після досягнення ремісії пацієнта слід спостерігати щоквартально протягом перших 3 років, після — 1 раз на 6 міс. При кожному візиті слід контролювати масу тіла, рівень артеріального тиску, сироваткові рівні креатиніну й альбуміну, ШКФ, протеїнурію, осад сечі, рівні С3/С4 й антитіл до ДНК, загальний аналіз крові, періодично — антифосфоліпідні антитіла та ліпідний профіль.

Предиктори віддалених наслідків — зміна рівня креатиніну (ШКФ), протеїнурії, вмісту гемоглобіну та АТ. Протягом перших 2-4 місяців пацієнтів з активним ВН слід обстежити кожні 2-4 тижні, а потім — із урахуванням відповіді. Моніторування активності продовжують довічно (кожні 3-6 міс.). У частині випадків, наприклад, при погіршенні стану або неефективності імуносупресивної терапії (відсутність зниження протеїнурії принаймні на 50%, збереження протеїнурії протягом більше 1 року і/або зниження ШКФ), а також при рецидиві ВН обґрунтована повторна біопсія нирки.

Лікування термінальної ниркової недостатності у хворих на ВН. Хворим на ВН, які досягли термінальної ХНН можна використовувати будь-які методи замісної терапії. Без активності ВН (або за низької активності) протягом 6 міс. можливе проведення трансплантації нирки.

Особливістю термінальної стадії ВН вважають збереження в ряді випадків високої активності вовчакового процесу, представленого екстремальними симптомами (або ізольованими лабораторними порушеннями, які відзначають приблизно у 30% хворих на гемодіалізі), незважаючи на розвиток нефросклерозу, що вимагає продовження імуносупресивної терапії на тлі гемодіалізу.

Вживання пацієнтів з ВН на діалізі співставима з вживанням хворих іншими нефропатіями і варіює від 70 до 90% (5-річна виживаність).

Трансплантація може бути виконана в тих випадках, коли активність СЧВ відсутня або виражена мінімально протягом не менше ніж 6 місяців.

Частота загострень СЧВ після трансплантації нирки становить близько 5%, рецидив ВН у трансплантаті відзначають у 2-9% пацієнтів, причому в більшості випадків серологічні ознаки активності хвороби відсутні. Втрати трансплантата, пов'язані з рецидивом ВН, не перевищують 2%.

Ведення хворих на вовчаковий нефрит під час вагітності. Вагітність — фактор ризику розвитку й загострення СЧВ. Необхідно відкласти настання вагітності до досягнення повної ремісії ВН і збереженні її принаймні протягом 1 року. У пацієток із труднощами при досягненні ре-

місії рекомендується відтермінувати вагітність на триваліший період (2 роки). Під час вагітності протипоказано використання циклофосфаміду, ММФ, іАПФ і БРА. Терапія гідроксихлорохіном повинна продовжуватися протягом всієї вагітності у зв'язку з відсутністю тератогенної та фетотоксичної дії препарату. При настанні вагітності в жінки, яка отримує ММФ у підтримуючому режимі й відмовляється від переривання вагітності, вона має бути переведена на лікування азатіоприном. При розвитку загострення ВН під час вагітності й небажання жінки перервати вагітність показане відновлення лікування кортикостероїдами і, залежно від тяжкості загострення, азатіоприном. При настанні вагітності у пацієток, які застосовували підтримуючу терапію кортикостероїдами й азатіоприном, рекомендовано продовжити прийом препаратів у підбраній дозі, не знижувати дози цих препаратів у період вагітності й продовжити лікування як мінімум протягом 3 міс. після пологів. Усім пацієткам із ВН, незалежно від наявності/відсутності антифосфоліпідних антитіл, під час вагітності необхідно застосовувати малі дози аспірину для зменшення ризику втрати плода.

Прогноз для матері та плоду сприятливіший, якщо до моменту зачаття досягнута й зберігається не менше 6-12 міс. ремісія СЧВ із нормальною функцією нирок. Максимально частим є високий ризик несприятливих наслідків вагітності в пацієток із ВН, особливо при наявній до настання гестації АГ, протеїнурії й порушенні функції нирок (ризик втрати плода — до 75%).

Жінкам, які страждають на ВН, до зачаття необхідно провести контрольне клініко-імунологічне обстеження, щоб підтвердити наявність ремісії ВН і СЧВ у цілому.

У перших двох триместрах необхідно щомісяця виконувати загальні аналізи сечі й крові з обов'язковим визначенням кількості тромбоцитів. У кінці кожного триместру обов'язковими є повторні дослідження ШКФ і добової протеїнурії, антикардіоліпінних антитіл, комплементу й анти-ДНК. Пацієткам з ознаками імунологічної активності СЧВ за відсутності клінічних проявів хвороби показано ретельніше монітування.

Прогноз. Основними чинниками несприятливого ниркового прогнозу у хворих ВН є:

- підвищення сироваткового креатиніну в дебюті хвороби;
- артеріальна гіпертензія;
- висока протеїнурія в дебюті.

В якості додаткових прогностичних факторів розглядають:

- більшу давність нефриту;

- відстрочений початок імуносупресивної терапії;
- високий рівень протеїнурії або нефротичний синдром;
- наявність, частоту й характер загострень;
- труднощі досягнення ремісії (недосягнення ремісії протягом одного року активної терапії).

1.2. Ураження нирок при антифосфоліпідному синдромі

Антифосфоліпідний синдром (АФС) чи синдром Хьюза — системне автоімунне захворювання, що характеризується судинними тромбозами й патологією вагітності, які обумовлені присутністю циркулюючих антифосфоліпідних антитіл.

АФС-асоційована нефропатія — нефропатія, обумовлена тромботичною мікроангіопатією внутрішньониркових судин (капілярів клубочків, артеріол, артерій) у пацієнтів з циркулюючими антифосфоліпідними антитілами, яка призводить до розвитку ішемії нирок і прогресуючої ниркової недостатності внаслідок наростаючого нефросклерозу.

Епідеміологія. Поширеність АФС в загальній популяції становить не менше 1%. Частота виявлення антифосфоліпідних антитіл у здорових людей складає в середньому 6% (2-12%). При СЧВ частота виявлення антифосфоліпідних антитіл (АФЛА) становить 30-50%, у жінок зі звичним невиношуванням вагітності — 10-40%. Серед пацієнтів із першим гострим порушенням мозкового кровообігу АФЛА виявляють у 10-26% випадків.

Захворювання розвивається переважно в молодому віці, середній вік дебюту хвороби — 31 рік. Жінки хворіють на АФС у 4-5 разів частіше за чоловіків. Поширеність АФС-нефропатії становить 25-63% при первинному АФС, 32-68% — при вторинному АФС у хворих на СЧВ, 78% — при катастрофічному АФС.

Етіологія АФС невідома. Причини синтезу АФЛА до кінця не вивчені. Підвищення їх рівня відзначають при автоімунних захворюваннях, головним чином, при СЧВ. АФЛА виявляють у 33-50% хворих на СЧВ. АФЛА часто виявляють у пацієнтів з інфекційною патологією, включаючи бактеріальні та вірусні інфекції та паразитарні інвазії. Синтез АФЛА пов'язаний з широким спектром злоякісних новоутворень. АФЛА виявляють при застосуванні деяких лікарських препаратів. Про імуногенетичну схильність до АФС може свідчити висока частота АФЛА в сім'ях пацієнтів з первинним і вторинним АФС. Описані випадки розвитку первинного АФС у членів однієї сім'ї. Частота виявлення АФС збільшується з віком.

Патогенез. Механізми тромбоемболії при АФС різноманітні і обумовлені взаємодією АФЛА з компонентами системи згортання крові і фібринолізу, природними антикоагулянтами (протеїн С), тромбоцитами і ендотеліальними клітинами, що призводить до розвитку тромбофілічного стану. Однак одного лише синтезу АФЛА для індукції тромботичного процесу мало. Відповідно до гіпотези «подвійного удару», АФЛА створюють передумови для розвитку тромбозу, а індукцію тромбоемболії забезпечують численні додаткові фактори, які розглядають як локальні тригерні механізми. У взаємодії АФЛА з фосфоліпідами центральна роль належить білкам-кофакторам, що зв'язують фосфоліпіди, з яких найбільш важливі $\beta 2$ -глікопротеїн-1 і протромбін. Взаємодіючи з фосфоліпідами, вони формують «неоантигени», які є основною мішенню циркулюючих АФЛА.

У патогенезі АФС-нефропатії провідну роль відіграє локальна внутрішньосудинна активація судинного ендотелію й тромбоцитів, обумовлена взаємодією АФЛ з ендотеліальними клітинами капілярів клубочків і позагломерулярних судин. При цьому вихідний атромботичний фенотип ендотелію змінюється на протромботичний і прозапальний. Виникаюча в ділянках пошкодження ендотеліальних клітин одночасна активація тромбоцитів посилює дисбаланс між анти- й прокоагулянтними факторами, приводячи до внутрішньосудинної тромбоемболії.

Тромботична оклюзія інтратенальних судин супроводжує розвиток фіброзу судинної стінки. Розповсюджений процес оклюзії судин призводить до порушень внутрішньосудинної мікроциркуляції з розвитком ішемії нирок і прогресуючої ниркової недостатності.

Класифікація АФС. Виділяють кілька клінічних форм АФС: первинний, на частку якого в структурі АФС припадає 53%, вторинний — 47% і катастрофічний, частота якого не перевищує 1%. Вторинний АФС найчастіше розвивається при СЧВ, рідше — при інших системних захворюваннях. Первинний АФС розвивається за відсутності будь-якого іншого захворювання. Катастрофічний АФС — особливий варіант АФС, обумовлений гострим тромбоемболічним ураженням переважно судин мікроциркуляторного русла (МЦР) життєво важливих органів (не менше трьох одночасно) із розвитком поліорганної недостатності в терміни від декількох годин до 7 днів.

Клініка АФС-нефропатії. Клінічна картина АФС поліморфна, що означається різноманітною локалізацією тромбів у венах, артеріях або дрібних внутрішньорганних судинах.

Поєднання тромботичної оклюзії периферичних судин і судин мікроциркуляторного русла формує клінічну картину поліорганної ішемії, призводить у низці випадків до поліорганної недостатності.

Основні клінічні прояви АФС:

- венозні тромбози, переважно — глибоких вен гомілок (35-55%);
- артеріальні тромбози (25-31%).

Локалізація й частота артеріальних тромбозів:

- церебральні артерії з розвитком ГПМК (50%);
- вінцеві артерії з розвитком гострого інфаркту міокарда (23%);
- вісцеральні і периферичні артерії (27%).

Варіанти ураження нирок при АФС. Нирки можуть уражуватись при всіх варіантах АФС. Залежно від локалізації тромбів у судинному руслі нирок, протяжності й темпу розвитку процесу тромботичної оклюзії клінічна картина варіює від гострого пошкодження нирок (ГПН) і важкої, іноді злоякісної, артеріальної гіпертензії до мінімального сечового синдрому, м'якої або помірної артеріальної гіпертензії й повільно прогресуючого порушення функції нирок.

Особливості тромботичного ураження судин нирок при АФС:

| Локалізація тромбозу | Клінічні прояви |
|---|-----------------------------|
| Ниркова вена | ГПН, протеїнурія, гематурія |
| Стовбур ниркової артерії | Реноваскулярна АГ, ГПН |
| Гілки ниркової артерії | Інфаркт нирки, АГ, ГПН |
| Дрібні внутрішньониркові артерії, артеріоли, капіляри | Тромботичні мікроангіопатії |

Клініко-морфологічна характеристика АФС-нефропатії. АФС-нефропатія — основна форма ураження нирок при АФС, яка виявляється в 90-100% випадків у пацієнтів з первинним АФС, що мають ознаки нефропатії.

В основі її лежить ТМА, клініко-морфологічні ознаки і особливості патогенезу якого схожі з такими при ГУС. Найяскравіше симптоми ТМА проявляються у хворих катастрофічним АФС, при якому частота ураження мікроциркуляторного русла нирок перевищує 70%. У пацієнтів із первинним АФС АФС-нефропатія виявляється у 9-57% випадків.

Основні симптоми АФС-нефропатії:

1. *Артеріальна гіпертензія* — у 70-90% пацієнтів із «первинною» АФС-нефропатією, як правило, помірна або важка. Основний механізм АГ при АФС-нефропатії — активація РАС у відповідь на ішемію нирок.

2. *Порушення функції нирок.* Для АФС-нефропатії характерним є раннє ізольоване зниження ШКФ, іноді надовго випереджаючи порушення азотовидільної функції нирок. Ниркова недостатність, як правило, носить повільно прогресуючий характер. Прогресування ХНН нерідко пов'язане з наростаючою АГ. У хворих на катастрофічну АФС у низці випадків розвивається незворотна ГНН.

3. *Сечовий синдром* у більшості випадків представлений помірною ізольованою протеїнурією. Можливий розвиток нефротичного синдрому.

Наростання протеїнурії частіше відзначають при важкій АГ та при АГ, яка погано коригується. Менше ніж у 50% пацієнтів відзначається мікрогематурія.

Морфологічна картина АФС-нефропатія проявляється поєднанням гістологічних ознак гострої (у 30% біоптатів нирок) і хронічної ТМА. По мірі прогресування АФС-нефропатії розвивається вогнищева ішемічна атрофія кори. Комбінація артеріосклерозу, фіброзної гіперплазії інтими судин, інтерстиціального фіброзу з атрофією каналців й осередковою атрофією кори дозволяє діагностувати АФС-нефропатію незалежно від наявності ознак гострої ТМА.

При первинному АФС можливий гострий і хронічний перебіг АФС-нефропатії.

Гострий перебіг характеризується розвитком гостронефритичного синдрому з наростаючою креатинінемією. У найважчих випадках виникає швидкопрогресуюча ниркова недостатність, як правило, у поєднанні з важкою або злюякісною АГ. Хронічний перебіг у більшості пацієнтів характеризує синдром «судинної нефропатії», представлений поєднанням АГ і помірного порушення функції нирок незалежно від наявності сечового синдрому. У невеликій кількості хворих виникає нефротичний синдром.

АФС-нефропатія при СЧВ. Поширеність АФС-нефропатії при СЧВ коливається в широких межах, складаючи 41-66% серед пацієнтів з вовчаком і вторинним АФС, 22-33% — серед хворих на СЧВ і циркулюючими АФЛА, але без тромбозів, і 4-15% — при СЧВ без АФЛА. При цьому клініко-морфологічні ознаки АФС-нефропатії відзначаються незалежно від наявності/відсутності ВН. Кореляція між наявністю АФС-нефропатії й морфологічним класом ВН відсутня. Хоча в більшості випадків АФС-нефропатія поєднується з ВН, можливий ізольований її розвиток (близько 3%) за відсутності гістологічної картини ВН. У хворих із поєднанням АФС-нефропатії й ВН частіше відзначається важка АГ, ГПН і масивна протеїнурія, відзначається швидше прогресування ниркової недостатності з формуванням термінальної ХНН, а також більша вираженість гломерулосклерозу й тубулоінтерстиціального фіброзу.

Ураження нирок у хворих АФС до теперішнього часу залишається недооціненим. Імовірно, це обумовлено тим, що при первинному АФС клінічні прояви нефропатії відступають на другий план порівняно з важким ураженням ЦНС, серця й легенів, у зв'язку з чим часто ігноруються, тоді як при СЧВ будь-які симптоми ураження нирок розглядаються як мані-

фестація ВН. При цьому наявність тромбоцитопенії або проведена антикоагулянтна терапія обмежують можливості виконання біопсії нирки у хворих АФС з-за високого ризику ускладнень. Тим не менше, в останні роки АФС-нефропатію одночасно з тромбоцитопенією, ураженням клапанів серця, хореею й сітчастим ліведо розглядають як синдром, асоційований із циркулюючою АФЛА. АФС-нефропатія найчастіше розвивається в пацієнтів з артеріальними тромбозами в анамнезі. Існує сильний зв'язок АФС-нефропатії з ГПМК, сітчастим ліведо, титром антикардіоліпінових антитіл і наявністю вовчакового антикоагулянту.

З іншого боку, важка АГ, яка характерна для АФС-нефропатії, є фактором ризику повторних ГПМК. При динамічному спостереженні в пацієнтів із АФС-нефропатією в рамках СЧВ або первинного АФС відзначено частіше рецидивування тромбозів, ніж у хворих із тими ж діагнозами, але без нефропатії, асоційованої з АФС.

Принципи діагностики АФС-нефропатії. Діагностика АФС-нефропатії ґрунтується на виявленні клініко-морфологічних ознак ураження нирок у хворих на АФС.

Діагноз достовірного АФС встановлюють при наявності хоча б одного клінічного та одного лабораторного критерію.

Клінічні критерії:

1. *Судинний тромбоз.* Один або більше епізод тромбозу венозних, артеріальних або дрібних внутріорганих судин будь-якої локалізації, підтверджений за допомогою інструментальних методів або морфологічно.

2. *Акушерська патологія:*

- один або більше епізод незрозумілої загибелі нормального плода після 10 тижнів вагітності;
- одні або більше передчасні пологи (нормальним новонародженим) до 34 тижнів вагітності при явищах прееклампсії або важкої плацентарної недостатності;
- три й більше спонтанних аборти до 10 тижнів вагітності.

Лабораторні критерії:

- антитіла до кардіоліпіну IgG i/або IgM ізотипів у середніх або високих титрах, які виявляються, принаймні, двічі з інтервалом не менше 12 тижнів за допомогою стандартизованого імуноферментного методу;
- антитіла до $\beta 2$ GP 1 IgG i/або IgM ізотипів, які виявляються, принаймні, двічі з інтервалом не менше 12 тижнів за допомогою стандартизованого імуноферментного методу;
- вовчаковий антикоагулянт, виявляється, принаймні, двічі з інтервалом не менше 12 тижнів стандартизованим коагулологічним методом.

Гістологічні ознаки АФС-нефропатії:

- ТМА артеріол і капілярів і/або фіброзна гіперплазія інтими артеріол і міждолькових артерій зі звуженням їх просвіту;
- організовані тромби з реканалізацією або без неї;
- фіброзна або фіброклітинна оклюзія судин;
- фокальна атрофія кори;
- зони атрофії каналців.

Ознаки гострої ТМА зустрічаються в біоптатах нирок лише в третини хворих на нефропатію, асоційовану з АФС. У переважній більшості випадків вони поєднуються з однією або декількома (не менше двох) хронічними ознаками.

При появи в пацієнта з діагнозом достовірного АФС ознак ураження нирок (АГ, яка виникла уперше, сечовий синдром, ниркова недостатність) необхідним є виконання біопсії нирки. Приймаючи рішення про необхідність нефробиопсії, слід пам'ятати про її високий ризик у хворих на АФС, що обумовлено небезпекою як кровотеч, пов'язаних з тромбоцитопенією й антикоагулянтною терапією, так і повторними тромбозами, обумовленими відміною антикоагулянтів.

Діагноз АФС-нефропатії слід припускати при появі ознак ураження нирок у пацієнтів з АФС, які частіше мають в анамнезі артеріальні тромбози, ніж венозні; у жінок, які перенесли ранню (до 34 тижнів) вагітність, пре-еклампсію, особливо при збереженні артеріальної гіпертензії, порушення функції нирок і наявності сечового синдрому понад 3 місяці після пологів, у молодих пацієнтів з важкою артеріальною гіпертензією.

У низці випадків у хворих на АФС ураження нирок може бути представлено не тільки АФС-нефропатією, але й різними морфологічними варіантами гломерулонефриту: мембранозною нефропатією, хворобою мінімальних змін, фокально-сегментарним гломерулосклерозом, рідше — проліферативними формами ГН.

При морфологічній верифікації АФС-нефропатії, особливо у хворих на СЧВ і за відсутності інших захворювань з аналогічною гістологічною картиною, рекомендується досліджувати АФЛА.

Якщо раніше результат дослідження на АФЛА був негативним, слід повторити їх визначення в динаміці з інтервалом не менше 12 тижнів. принаймні двічі.

У хворих із морфологічними ознаками АФС-нефропатії й персистуючих АФЛ-антитіл слід діагностувати АФС навіть за відсутності венозних або артеріальних тромбозів за умови виключення інших захворювань, гістологічна картина яких представлена ознаками гострої і хронічної ТМА.

У хворих на АФС поєднання гострих і хронічних змін відображає рецидивування тромбоутворення в судинному руслі нирок і свідчить про можливість розвитку ТМА в пацієнтів із хронічною судинно-оклюзійною патологією. По мірі прогресування АФС-нефропатії розвивається вогнищева ішемічна атрофія кори. Комбінація артеріосклерозу, фіброзної гіперплазії інтими судин, інтерстиціального фіброзу з атрофією каналців й осередкової атрофії кори дозволяє діагностувати АФС-нефропатію незалежно від наявності ТМА. Таким чином, ТМА — лише морфологічний еквівалент гострого перебігу тромботичного процесу в інтратренальних судинах. Поняття «АФС-асоційована нефропатія» включає ТМА, але не обмежена нею.

Диференціальна діагностика. АФС-нефропатію в пацієнтів із первинним АФС необхідно диференціювати з широким колом захворювань:

1. Ураженнями нирок при системних захворюваннях: СЧВ, системна склеродермія, вузликовий поліангіїт, некротизуючі васкуліти.
2. Гломерулонефрити: гострий, швидкопрогресуючий.
3. Гломерулонефрит при підгострому інфекційному ендокардиті.

Катастрофічний АФС, який у переважної більшості хворих перебігає з розвитком ГПН, слід диференціювати з швидкопрогресуючим вовчаковим нефритом і гострою склеродермічною нефропатією, а також із гострим ДВС-синдромом.

Однак, розвиток симптомокомплексу катастрофічного АФС вимагає, у першу чергу, проведення диференціальної діагностики з іншими мікроангіопатичними синдромами (первинними ТМА):

- тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою;
- гемолітико-уремічним синдромом (у дорослих пацієнтів найвірогідніший атипівий ГУС, у дітей — атипівий і типовий ГУС).

Лікування АФС-нефропатії. До нинішнього часу відсутні чітко визначені підходи до лікування АФС-нефропатії.

Метою терапії є:

- при гострому перебігу — усунення тромботичної оклюзії дрібних внутрішньониркових судин;
- при хронічному перебігу — профілактика рецидивів тромбоутворення у внутрішньонирковому судинному руслі для уповільнення прогресування ниркового процесу.

Емпіричний підхід до терапії хворих на АФС-нефропатії при первинному АФС і вторинному АФС в рамках СЧВ передбачає використання прямих антикоагулянтів у момент гострого епізоду ТМА, різних режимів застосування антикоагулянтів та антиагрегантів при хронічному перебігу ниркового процесу. Вибір адекватного профілактичного режиму для пацієнтів

ентів з АФС-нефропатією, як і при АФС у цілому, заснований на стратифікації ризиків тромбоутворення. Ризик розвитку першого тромбозу будь-якої локалізації та рецидивів тромбоутворення згодом визначають:

- за профілем АФЛ — вівчаковий антикоагулянт є сильнішим предиктором тромбозів, ніж АКС й анти- $\beta 2$ -ГП1-антитіла; має значення також ізотип АКС: АКЛ класу IgG «тромбогенніший», ніж АКС класу IgM; ризик тромбозу зростає з кількістю позитивних АФЛ тестів: мінімальний ризик мають пацієнти з єдиним позитивним маркером, поєднання двох будь-яких позитивних тестів збільшує його; максимальний ризик тромбоутворення відмічений при наявності «потрійної позитивності» (ВА + аКЛ + анти- $\beta 2$ -ГП1-антитіла) — у 25 разів порівняно із загальною популяцією;
- за наявністю системного захворювання: присутність АФЛ розглядають як основний фактор ризику тромбозів у хворих СЧВ;
- за наявністю додаткових факторів ризику — виділяють фактори ризику тромбозів у хворих на АФС, які модифікуються (артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, паління тютюну, гіпергомоцистемія, цукровий діабет, ожиріння, малорухливий спосіб життя, застосування естрогенвмісних препаратів, стрес, хірургічні операції, для розвитку КАФС важливим фактором ризику є інфекції) чи немодифікуються (літній і похилий вік, генетичні форми тромбофілії — особливо дефіцит антитромбіну III, протеїнів C і S, лейденська мутація фактора V і мутація гена протромбіну);
- за локалізацією першого тромбозу — важливим фактором ризику тромбоутворення є тромбози в анамнезі; артеріальні тромбози рецидивують частіше, ніж венозні.

За наявності показань до дослідження АФЛ для оцінки ризику тромбозу необхідним є виконання всіх трьох тестів: ВА, аКЛ і анти- $\beta 2$ -ГП1-ат, а також визначення ізотипу й титру останніх.

Усім пацієнтам з АФС-нефропатією для мінімізації ризику тромбоутворення слід приділяти увагу усуненню модифікуючих факторів ризику: паління тютюну, ожиріння, прийому естрогенвмісних препаратів і ін.

Тактика лікування АФС-нефропатії. Хворим із гострим перебігом АФС-нефропатії при первинному або вторинному АФС показано призначення нефракціонованого гепарину або НМГ. Тривалість лікування й дози медикаментозних засобів чітко не визначені. При гострому перебігу АФС-нефропатії в пацієнтів із профілем АФЛ високого ризику (персистування ВА і/або аКЛ у високому й середньому титрах, наявність «потрійної позитивності») антикоагулянти необхідно застосовувати тривалий час (іноді

протягом декількох місяців), через гіперкоагуляційний стан, який діагностується за наявністю маркерів внутрішньосудинної коагуляції в кровотоці.

Перевагу слід віддавати НМГ через більшу безпеку при рівній із НФГ ефективності, відсутності необхідності постійного лабораторного контролю в процесі лікування та можливості амбулаторного застосування.

Хворим із хронічним перебігом АФС-нефропатії й стабільної або повільно прогресуючої ниркової недостатності показане призначення оральних антикоагулянтів. Оральні антикоагулянти застосовують у пацієнтів із високим АФЛ-профілем тривало. Найпоширенішим препаратом є варфарин в дозах, що забезпечують помірний рівень антикоагуляції (цільове МНВ 2,0-3,0). Терапевтична доза препарату, що дозволяє підтримувати цільовий рівень МНВ, становить 2,5-10 мг/добу. Відносно протипоказання до призначення варфарину, крім важкої АГ, у хворих АФС-нефропатією — ХНН на переддіалізних стадіях.

Усім пацієнтам з АФС-нефропатією та наявністю АФЛ, але без попередніх тромбозів в анамнезі, показане призначення аспірину в низьких дозах або гідроксихлорохіну. Гідроксихлорохін можна використовувати як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з антитромбоцитарними препаратами або непрямими антикоагулянтами.

Гідроксихлорохін — антималярійний препарат, який володіє також протизапальною й антитромботичною дією. У пацієнтів із первинним АФС й екстраренальними тромбозами в анамнезі, що одержують гідроксихлорохін в поєднанні з оральними антикоагулянтами, частота рецидивів тромбозів виявилася нижчою, ніж при лікуванні тільки оральними антикоагулянтами. Гідроксихлорохін також продемонстрував ефективність у первинній профілактиці тромбозів в осіб із безсимптомним носійством АФЛ.

Усім пацієнтам із СЧВ та АФС-нефропатією, незалежно від наявності або відсутності вівчакового нефриту, призначати гідроксихлорохін. При гострому перебігу АФС його необхідно поєднувати з НФГ або НМГ.

Хворим на СЧВ при поєднанні ВН з АФС-нефропатією, крім антикоагулянтів, необхідно призначати також глюкокортикостероїди й цитостатики в дозах, що визначаються активністю хвороби та морфологічним класом ВН.

Для лікування катастрофічного АФС слід використовувати методи інтенсивної терапії. Всім хворим КАФС необхідно призначати прямі антикоагулянти в поєднанні з глюкокортикоїдами, свіжозамороженою плазмою /або внутрішньовенним імуноглобуліном. Хворим на СЧВ із вовчаковим нефритом за необхідності слід призначати циклофосфамід. При КАФС, рефрактерному до застосування основного режиму (СЗП + НФГ + ГКС), слід призначати ритуксимаб як препарат «другої лінії».

Основний режим терапії КАФС включає в себе антикоагулянти, ГКС і плазмообмін, що забезпечує найкращу виживаність хворих (77,8% проти 55,4% при інших методах лікування). Можна використовувати свіжозаморожену плазму в режимі інфузій. Вибір режиму застосування ГКС й антикоагулянтів — не регламентований. Однак, у момент гострого епізоду найкращою видається пульс-терапія метилпреднізолоном і призначення НФГ. Використання ритуксимабу дозволяє знизити летальність у випадках рефрактерності КАФС до традиційного режиму терапії.

Усім хворим із АФС-нефропатією, незалежно від клінічної форми АФС, показане лікування артеріальної гіпертензії. Для лікування АГ необхідно застосовувати антигіпертензивні препарати різних груп в різних комбінаціях з обов'язковим використанням інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II з антипротеїнуричною і нефропротективною дією.

Ведення хворих із АФС-нефропатією під час вагітності. Вагітність у пацієток з АФС є фактором ризику як екстраренальних тромбозів, так і рецидиву ниркової ТМА. Всім пацієнткам з АФС-нефропатією, незалежно від наявності або відсутності патології вагітності в анамнезі, з моменту констатації вагітності слід призначати гепаринотерапію. Низькомолекулярні гепарини є у вагітних пацієток препаратами вибору. Однак, при наявності вираженого зниження ШКФ дозу препаратів необхідно зменшувати. Пацієнткам з АФС-нефропатією та звичним невиношуванням вагітності (≥ 3 неуспішних вагітностей) необхідно поєднувати гепаринотерапію з низькими дозами аспірину.

Протягом усієї вагітності необхідно проводити моніторинг стану функції нирок, визначаючи швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну (проба Реберга). Розрахункові методи визначення ШКФ недоцільні під час вагітності через істотну неточність: формула Кокрофта-Гоулта завищує ШКФ приблизно на 20 мл/хв, а MDRD, навпаки, занижує приблизно на 10 мл/хв.

1.3. Ураження нирок при системній склеродермії

Системна склеродермія — полісиндромне автоімунне захворювання, яке характеризується прогресуючим фіброзом і поширеною судинною патологією за типом облітеруючої мікроангіопатії, що лежать в основі генералізованого синдрому Рейно, ураження шкіри та внутрішніх органів (легень, серця, шлунково-кишкового тракту, нирок).

Епідеміологія. Захворюваність на системну склеродермію становить в середньому 1 випадок на 100 000 населення. Останнім часом відзначають збільшення частоти випадків системної склеродермії, що пов'язано як зі справжнім зростанням захворюваності, так і з поліпшенням діагностики. Склеродермія рідко розвивається в дитинстві, із віком її частота збільшується. Найчастіше захворювання виявляють у віці 30-50 років. Жінки хворіють у середньому в 4 рази частіше за чоловіків, а в дітородному віці — в 15 разів.

Захворювання нирок у вигляді гострої склеродермічної нирки в європейській популяції зустрічається у 4-5% хворих. Характерними проявами склеродермічної нирки є раптовий розвиток і швидке прогресування олігоурічної ниркової недостатності, злоякісної гіпертензії з високим рівнем реніну, тромбоцитопенією й мікроангіопатичною гемолітичною анемією. Цей вид ураження розвивається зазвичай у перші п'ять років хвороби. Найчастіше зустрічається латентна нефропатія, що проявляється порушенням концентраційної функції нирок, помірною протеїнурією та зниженням ниркового функціонального резерву. При морфологічному дослідженні ураження нирок виявляється у більш ніж 80% хворих і характеризується, в першу чергу, змінами ниркових судин. Приблизно в 10% пацієнтів нирковий криз розвивається на тлі нормального артеріального тиску. Останнім часом відзначають випадки нормотензивної нефропатії, асоційованої з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, індукованими D-пеніциліном. Незважаючи на певні успіхи в лікуванні цього захворювання, гостра склеродермічна нирка залишається потенційно фатальним ускладненням ССД, яке вирізняється високою летальністю (до 50% протягом першого року).

Етіологія ССД — невідома. Передбачається мультифакторіальний генез ССД, обумовлений взаємодією несприятливих екзо- і ендогенних факторів з генетичною схильністю до захворювання. Чітко можна виділити в багатьох випадках провокуючі фактори розвитку хвороби. Це вібрація, контакти з хімічними речовинами, тривале охолодження, психічна напруга. Є сімейно-генетична схильність: у сім'ях хворих на ССД у родичів відзначається синдром Рейно, рідше — ССД та інші ревматичні хвороби.

При хронічному перебігу є зв'язок із HLA антигеном DR3, при підгострій формі — із DR5.

У розвитку ниркової патології в популяції велике значення надається популяційним (традиційним) факторам ризику, до яких відносяться: артеріальна гіпертензія, мікроальбумінурія (протеїнурія), ожиріння, дисліпопротеїнемія, гіперурикемія, (метаболічний синдром), куріння, а також

ятрогенні фактори: неконтрольований і тривалий прийом анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів, нефротоксичних антибіотиків.

Існує припущення про те, що факторами ризику розвитку ниркової патології при ССД також можуть бути: гострий швидкопрогресуючий і підгострий перебіг захворювання; чоловіча стать; вік старше 40 років; швидкопрогресуюча дифузна індурація шкіри; важкий і генералізований синдром Рейно.

Патогенез. У патогенезі ССД велике значення має порушення метаболізму колагену та інших компонентів СТ, порушена функція фібробластів і гладком'язових клітин судинної стінки, які відповідальні за синтез колагену. При ССД підвищеною є функції утворення колагену I-III типу, утворення фібронектину, протеогліканів і глікопротеїнів. Нещодавно був ідентифікований ген, що детермінує синтез фібронектину фібробластами ураженої шкіри хворих на ССД, проте роль фібронектину в патологічному процесі — неясна.

Важливим фактором є порушення мікроциркуляції, яке обумовлено ураженням судинної стінки і зміною властивостей самої крові. Пошкодження ендотелію призводить до адгезії й агрегації клітинних елементів крові, стазу, внутрішньосудинної коагуляції та мікротромбозу.

У розвитку ССД має значення зміна імуногенезу. Це підтверджується спільністю клінічних проявів із СЧВ, поєднанням із гемолітичною анемією імунного походження або таким імунотоксичним захворюванням, як зоб Хашимото. Про це свідчить плазмоклітинна інфільтрація в тканинах, кістковому мозку та лімфовузлах, наявність різних аутоантитіл, LE-клітин (у меншій кількості, ніж при СЧВ), РФ тощо.

При ураженні нирок незалежним фактором прогресування нефропатії, як і маркером її активності, є протеїнурія. Найважливішу роль у реалізації нефротоксичної дії протеїнурії відіграють моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1) і трансформуючий фактор росту-1 (TGF-1). Значення MCP-1 у розвитку тубулоінтерстиціальних змін пов'язано з його здатністю залучати в інтерстиціальну тканину моноцити — основні клітини в складі інфільтратів ниркового інтерстицію. Він є також медіатором запалення, активує резистентні клітини і проліферацію клітин гладких м'язів судин, які секретують прозапальні цитокіни, що сприяють прогресуванню захворювання нирок. Універсальну профіброгенну дію MCP-1 пояснюють його активуючим впливом на синтез TGF-1 — одного з провідних регуляторів фіброгенезу в нирці. В останні роки було показано, що розвиток інтерстиціального фіброзу і запалення при низці нефропатій, зокрема, при системному червоному вовчаку, асоціюється зі збільшенням TGF-1,

МСР-1, проте їх роль в розвитку і прогресуванні склеродермічної нефропатії (СНП) не вивчалась.

Діагностика хронічної СНП утруднена, вона заснована на виявленні морфологічних і функціональних змін у нирках, при цьому, провідним критерієм є зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Однак, точнішим ніж креатининемія маркером фільтраційної функції є концентрація в сироватці крові білка цистатину С, який продукується всіма клітинами організму в постійній кількості. Останні роки визначення концентрації цистатину С в сироватці крові віднаходить застосування при виявленні ранніх порушень ШКФ в осіб із різними захворюваннями нирок. Однак при ССД його роль в оцінці фільтраційної функції нирок на тепер не вивчена.

Згідно з численними літературними даними, при гломерулярних захворюваннях зниження рівня ШКФ корелює, головним чином, зі ступенем не гломерулярних, а тубулоінтерстиціальних ушкоджень, і результат цих захворювань залежить в основному від зміни інтерстицію.

Інформативним маркером стану проксимальних канальців є визначення рівня 2-мікроглобуліну (2-МГ) у сечі. Збільшення екскреції з сечею 2-МГ може служити раннім маркером канальцевого пошкодження аж до розвитку значної протеїнурії.

Таким чином, з огляду на складність механізмів розвитку СНП, є доцільним комплексне вивчення низки факторів ризику розвитку й прогресування ураження нирок у хворих на ССД.

Патоморфологія. У нирках при системній склеродермії уражаються дрібні артерії (діаметром 150-500 мкм), де спостерігаються проліферація й стоншення медії та відкладення колагену в адвентиції. Можливі фібриноїдний некроз у стінках приносних артеріол нирок і мікроінфаркти. Зміни клубочків нирок аналогічні тим, які наявні при будь-якому ішемічному пошкодженні.

Як і при прискореному нефросклерозі, морфологічні зміни включають в себе ураження нирок, розміри яких лише незначно зменшені навіть у хворих, що померли від ниркової недостатності. Часто спостерігаються петехіальні крововиливи й клиновидні інфаркти коркової речовини нирок. Найвираженіші зміни спостерігаються в міждолькових артеріях — це помітне звуження або закупорка внаслідок фібриноїдних змін і відкладень фібрину й кислих мукополісахаридів. У деяких хворих спостерігається також фібриноїдний некроз аферентних артеріол, а іноді й закупорка їх фібриновим тромбом. Дистальніше місця оклюзії є явні ознаки ішемічної атрофії та інфаркту. Хоча ураження судин нирок можуть бути вторинними відносно гіпертензії, їх наявність була документально підтверджена при

патологоанатомічних дослідженнях й у хворих зі склеродермією, що не страждали на гіпертензію.

Клініка. Нерідко початковим проявом хвороби є синдром Рейно. Ураження шкіри проходять кілька стадій. Захворювання починається зі щільного набряку тканин, пальці біліють і перетворюються в сосископодібні утворення. Далі розвивається індурація (ущільнення). Іноді до процесу залучається тулуб, хворий відчуває ніби стиснення корсетом чи панциром. Надалі шкіра атрофується, стає блискучою, натягнутою. Особливо це помітно на обличчі («кисетоподібний рот»). По мірі ущільнення шкіри на кистях рук і пальцях утворюються згинальні контрактури, рука набуває вигляду «пташиної лапи» (склеродактилія або акросклероз). Можуть бути ураження опорно-рухового апарату: поліартралгії, поліартрит, периартрити. Зустрічається остеоліз нігтьових фаланг, викликаний, в основному, судинними змінами. У тканинах виявляється відкладення кальцію, особливо в пальцях (синдром Тібьержа-Вейсенбаха).

Дуже важливим у діагностичному плані щодо відчуттів хворого є ураження стравоходу: розвивається дисфагія, звуження стравоходу. Можливе ураження шлунка й тонкої кишки.

Залучення до процесу серця — різне по глибині й походженню. Великі вогнища склерозу подібні на ЕКГ до змін при ІМ. Дифузні й дрібновогнищеві ураження мають клінічну картину, типову для будь-якого кардіосклерозу. Крім того, може бути гіпертрофія правого шлуночка через розвиток дифузного пневмосклерозу та гіпертрофія лівого внаслідок АГ, обумовлена склеродермічною ниркою. Можлива картина мітральної недостатності, викликані склерозуванням клапана без запальних змін.

Істотним вісцеральним синдромом ССД є ураження легень, в яких розвиваються пневмосклероз, кистозна легеня, що призводить до легеневої гіпертензії й дихальної недостатності.

Симптоми ураження нирок при системній склеродермії. Ураження нирок при системній склеродермії найчастіше розвивається у хворих із дифузною шкірною формою хвороби, при гострому прогресуючому її перебігу, у терміни від 2 до 5 років від початку, хоча можливий розвиток нефропатії й при хронічному повільно прогресуючому перебігу склеродермії.

При системній склеродермії залучення нирок до патологічного процесу проявляється в двох формах:

1. Гостра нефропатія (істинна склеродермічна нирка) — розвивається у 10-15% хворих на системну склеродермію, як правило, у перші 5 років від початку хвороби, частіше — в холодну пору року. Основний

фактор ризику її розвитку — дифузна шкірна форма склеродермії при прогресуючому перебігу (швидке прогресування шкірного ураження протягом декількох місяців). Додаткові фактори ризику — літній і старечий вік, чоловіча стать, приналежність до негроїдної раси. Основні клінічні прояви: олігоанурія, артеріальна гіпертензія, наростаючі протеїнурія, мікрогематурія, циліндрурія, ретинопатія, енцефалопатія.

В основі гострої нефропатії лежить генералізоване ураження артеріол нирок і розвиток кортикальних некрозів, що призводить до гострої ниркової недостатності.

Факторами ризику істинної склеродермічної нирки є:

- дифузна шкірна форма системної склеродермії;
- швидке прогресування шкірного процесу;
- тривалість хвороби < 4 років;
- розвиток анемії *de novo*;
- розвиток ураження серця *de novo*: випоту в порожнині перикарда серцевої недостатності;
- високі дози глюкокортикоїдів;
- існуюча артеріальна гіпертензія;
- зміни в аналізі сечі;
- існуюче підвищення креатиніну крові чи реніну плазми.

Гостра склеродермічна нефропатія — ургентна нефрологічна патологія, для діагностики якої використовують такі критерії: раптовий розвиток важкої або наростання тяжкості існуючої артеріальної гіпертензії (артеріальний тиск > 160/90 мм рт.ст.); гіпертонічна ретинопатія III-IV ступеня (на очному дні геморагії, плазморагії, набряк диска зорового нерва); швидке погіршення функції нирок; збільшена принаймні вдвічі в порівнянні з нормою активність реніну плазми.

Іншими типовими ознаками є гіпертонічна енцефалопатія (характерні судоми), серцева недостатність (часто з розвитком набряку легенів), мікроангіопатична гемолітична анемія.

У деяких випадках істинної склеродермічної нирки олігурічна гостра ниркова недостатність розвивається при відсутності артеріальної гіпертензії або при помірному підвищенні артеріального тиску. Протеїнурія, що відзначається майже в усіх хворих, зазвичай передує артеріальній гіпертензії й наростає в ході розвитку істинної склеродермічної нирки, хоча нефротичний синдром не формується. В осаді сечі визначаються еритроцити та еритроцитарні циліндри.

До теперішнього часу істинна склеродермічна нирка залишається найчастішою причиною смерті хворих на системну склеродермію, незва-

жаючи на те, що впровадження в практику інгібіторів АПФ кардинально змінило її прогноз (до початку застосування інгібіторів АПФ хворі вмирали протягом 3-6 міс.). Щоб не пропустити момент початку гострої склеродермічної нефропатії, з урахуванням особливостей її розвитку, всіх хворих з дифузною системною склеродермією, особливо в перші 5 років хвороби, слід ретельно спостерігати. Необхідний щомісячний контроль артеріального тиску, один раз на 3 міс. — визначення добової протеїнурії й контроль функції нирок (проба Реберга). Протеїнурія, що перевищує 0,5 г/добу, зниження ШКФ до 60 мл/хв, стійка артеріальна гіпертензія вимагають негайного початку лікування склеродермії.

2. Хронічна нефропатія — найчастіше ураження нирок при системній склеродермії. Морфологічним субстратом цього виду патології нирок є ураження судин і клубочків нирок, а також каналців та інтерстицію. Клінічна симптоматика хронічної склеродермічної нефропатії відповідає симптоматиці хронічного гломерулонефриту (протеїнурія, циліндрурія, мікрогематурія, зниження клубочкової фільтрації, артеріальна гіпертензія, розвиток ХНН).

Хронічну склеродермічну нефропатію по вираженості клінічних проявів, функціональних порушень і морфологічних змін поділяють на три ступені: субклінічний (мінімальний), помірний і виражений.

Субклінічному ступеню хронічної склеродермічної нефропатії властиві незначні зміни в сечі (слідова протеїнурія, мінущі зміни сечового осаду), які швидко минають, і/або невеликі функціональні порушення (зниження клубочкової фільтрації до 50-40 мл/хв).

Хронічна склеродермічна нефропатія помірного ступеня паребігає з наявністю невеликих, але стійких змін в сечі (протеїнурія в межах сечового синдрому, зміни сечового осаду), що поєднуються з функціональними порушеннями нирок.

При вираженому ступені хронічної склеродермічної нефропатії поряд із сечовим синдромом і функціональними порушеннями виявляються набряки, артеріальна гіпертензія, контрольована сучасними антигіпертензивними препаратами, підвищений вміст серомукоїду в сечі й реніну в крові.

Хронічна склеродермічна нефропатія розвивається поступово — протягом багатьох місяців і років (залежно від ступеня вираженості) і паребігає доброякісно. Тривале застосування середніх і високих доз глюкокортикостероїдів прискорює прогресування ХНН у хворих із системною склеродермією.

Найважливішими ознаками для виділення варіантів склеродермічної нефропатії є відмінності в характері й стійкості сечового синдрому, рівні

серомукоїду сечі та зниження клубочкової фільтрації, що відображають ступінь залучення нирок до патологічного процесу. При функціональному дослідженні виявлено суттєве зниження швидкості клубочкової фільтрації вже при субклінічному ураженні нирок. Величина ниркового кровотоку при хронічній нефропатії, за деякими винятками, у середньому, тривалий час залишається в межах норми, тоді як при гострій склеродермічній нефропатії відзначається різке (майже в 3 рази) її зниження.

Діагностика системної склеродермії. При лабораторному дослідженні у пацієнтів із системною склеродермією можуть виявити анемію, помірне збільшення ШОЕ, лейкоцитоз або лейкопенію, гіперпротеїнемію з гіпергамаглобулінемією, підвищений рівень С-реактивного білка й фібриногену.

При імунологічному дослідженні виявляють антинуклеарний фактор (у 80% хворих), ревматоїдний фактор (переважно у хворих із синдромом Шегрена) і специфічні антинуклеарні «склеродермічні» антитіла, до яких відносяться:

- антитопоізомеразні (колишня назва — анти-Scl-70), які виявляються переважно при дифузійній шкірній формі системної склеродермії;
- антицентромірні — у 70-80% хворих із лімітованою формою системної склеродермії;
- анти-РНК-полімеразні — асоційовані з високою частотою ураження нирок.

Лікування системної склеродермії. При малосимптомному ураженні нирок, що відзначається в більшості хворих на системну склеродермію, у разі нормального артеріального тиску спеціального лікування можна не проводити. Розвиток помірної артеріальної гіпертензії слугує показанням до початку антигіпертензивної терапії.

Препаратами вибору є інгібітори АПФ, які пригнічують підвищену при склеродермічній нефропатії активність реніну плазми. Можливе призначення будь-яких препаратів цієї групи в дозах, що забезпечують нормалізацію артеріального тиску. При розвитку побічних явищ (кашель, цитопенія) під час використання інгібіторів АПФ слід призначати бета-адреноблокатори (при синдромі Рейно — протипоказані), блокатори повільних кальцієвих каналів, переважно в ретардних формах, альфа-адреноблокатори, діуретики в різних комбінаціях.

Прогноз при системній склеродермії залежить, головним чином, від вираженості судинних змін в органах. Ураження нирок разом із ураженнями серця й легенів є несприятливими прогностичними факторами. Найсерйознішим є прогноз при розвитку гострої склеродермічної нефропатії,

яка залишається основною причиною смерті при системній склеродермії. Близько 60% хворих із цією формою склеродермічної нефропатії потребують тимчасового проведення гемодіалізу (визначається як діаліз, що проводиться в терміни менше 3 міс.) у момент найбільшої гостроти процесу.

У більшості пацієнтів відбувається відновлення функції нирок, однак, приблизно у 20% із них зберігається помірна ниркова недостатність, яка асоціюється з несприятливим прогнозом (рання смерть або лікування програмним гемодіалізом). Іншими прогностично несприятливими факторами є чоловіча стать, старший вік, склеродермічне ураження серця, нездатність контролювати артеріальний тиск протягом 72 годин від початку гострої ситуації, рівень креатиніну крові вище 3 мг/дл, що передують розвитку істинної склеродермічної нирки.

Хронічна склеродермічна нефропатія відрізняється сприятливішим прогнозом, проте, навіть при цьому варіанті ураження нирок тривалість життя хворих менше, ніж у пацієнтів без нефропатії.

1.4. Ураження нирок при синдромі Шегрена

Первинний синдром Шегрена (ПСШ) або хвороба Шегрена, синдром Гужеро, сухий синдром, автоімунна екзокринопатія, автоімунний епітеліт — хронічне автоімунне захворювання, яке характеризується лімфоцитарною інфільтрацією екзокринних залоз, що призводить до розвитку ксеростомії й ксерофтальмії, сухості слизових оболонок носа, гортані, трахеї, бронхів, жіночих статевих органів, атрофічного гастриту та має різноманітні системні прояви.

Епідеміологія. ПСШ — одне з найпоширеніших системних захворювань, що уражує 2-3% дорослого населення. Характерним є значне переважання жінок серед хворих (відношення жінок і чоловіків 9:1). Дебютує ПСШ у будь-якому віці, але найтипівішим є вік після 30 років.

При наявності проявів іншого системного захворювання (ревматоїдного артрити, системного червоного вовчака, системної склеродермії, поліміозиту, змішаного захворювання сполучної тканини, первинного біліарного цирозу печінки, системних васкулітів, тиреоїдиту Хашимото) синдром Шегрена класифікують як вторинний.

Етіологія захворювання — невідома. До ймовірних етіологічних чинників відносять хронічну вірусну інфекцію. Обговорюється роль вірусу Епштейна-Барр, цитомегаловірусу, ретровірусів (HTLV-1). Вірусна гіпоте-

за базується на подібному характері імунологічних порушень, виявлених при хронічній вірусній інфекції та ПСШ. Відзначена генетична детермінованість захворювання, на що вказують сімейні випадки ПСШ в однояйцевих близнюків, значне поширення в сім'ях хворих із ПСШ інших аутоімунних порушень, а також часте виявлення антигенів HLA (B8, Dw3, DR3, DRw52).

Патогенез — доведено аутоімунний механізм розвитку ПСШ, підтверджений наявністю широкого спектру аутоантитіл: органоспецифічних — до клітин епітелію проток слинних і слюзних залоз, підшлункової залози, печінки, каналців нирок, бронхів, парієтальних клітин шлунка, тиреоглобуліну й органонеспецифічних — ревматоїдного та антинуклеарного факторів, антитіл до кардіоліпіну, мієлопероксидази, деяких внутрішньоядерних антигенів — Ro/SS-A, La/SS-B.

У розвитку аутоімунних процесів важлива роль відводиться порушенням механізмів генетичного контролю, пов'язаного з активністю генів специфічної імунної відповіді, дефектам імунологічного контролю, порушенням процесів регуляції апоптозу епітеліальних клітин слинних залоз, ендокринному дисбалансу зі зниженням активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі й порушенням балансу статевих гормонів (андрогени/естрогени), явищам мікрохімеризму.

Патоморфологія. Основною морфологічною ознакою захворювання є інфільтрація залоз зовнішньої секреції лімфо- та плазмоцитами. У першу чергу страждають слюзні й слинні залози, трохи рідше — залози бронхів, травного тракту й піхви. Уражаються і великі, і дрібні залози. Спочатку, на ранньому етапі хвороби, до процесу залучаються лише дрібні протоки; по мірі її прогресування інфільтрат поширюється далі, на власне тканину залози, унаслідок чого залозиста тканина атрофується та заміщається сполучною. У низці випадків описані вище інфільтрати виникають не тільки в екзокринних (зовнішньої секреції) залозах, але й в інших органах і системах організму, зокрема, у м'язах, легенях і нирках. Це, в кінцевому підсумку, призводить до порушення функції ураженого органу. У 30-40% хворих у матеріалі, взятому шляхом біопсії слинних залоз, визначається метаплазія вистилаючих протоки клітин: з'являються міоепітеліальні острівці. Часточки уражених залоз у низки хворих — зруйновані, а в інших — долькова структура збережена. Залози або збільшені в розмірі, або знаходяться в межах норми.

Клініка. Основними клінічними симптомами захворювання є: кератокон'юнктивіт — сухість кон'юнктиви; паротит — запалення привушних залоз; артрит — запалення суглобів по ревматоїдного типу.

Усі прояви синдрому Шегрена можна розділити на кілька груп:

1. Симптоми, що пов'язані з порушенням секреторної функції залоз:

- ксерофтальмія — відчуття чужорідного тіла або піску в очах, печіння, біль;
- ксеростомія («сухий рот» у зв'язку зі зменшенням кількості та підвищеною в'язкістю слини) — утруднення мови, ураження органів ротової порожнини (карієс, гінгівіт, стоматит), ангулярний стоматит («заїди» в куточках рота); на пізніх стадіях — утруднене ковтання, оскільки їжа недостатньо змочується слиною;
- сухість шкіри, статевих органів, носоглотки;
- часті захворювання трахеї та бронхів внаслідок порушення секреції, а потім і повної атрофії (повна зміна структури та функцій) бронхіальних залоз.

2. Автоімунні реакції — автоімунне запалення, яке пов'язане з утворенням антитіл до своїх здорових тканин. Такими проявами можуть бути системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит тощо.

3. Загальні прояви:

- захворювання органів травлення — гастрит, порушення моторної функції кишечника, дискінезія жовчних проток (порушення відтоку жовчі) і холецистит, гепатит, панкреатит;
- субфебрильна температура, загальна слабкість;
- лімфаденопатія — ураження лімфатичних вузлів;
- синдром Рейно — ураження кровоносних судин, що супроводжується їх спазмом (звуженням) і порушенням кровопостачання навколишніх тканин, унаслідок чого можливі часті панариції, виразки, які погано загоюються;
- патологія нервової системи — запалення лицевого й трійчастого нервів, полінейропатії.

Ураження нирок відзначається у 10-15% хворих ПСШ. У хворих із синдромом Шегрена виявляють приховані або явні ознаки порушеної функції ниркових канальців, що проявляються канальцевим ацидозом, аміноацидурією і нирковою глюкозурією. Механізми розвитку цих порушень остаточно не з'ясовані. Існує, зокрема, припущення, що вони пов'язані з хронічним піелонефритом або з підвищеною в'язкістю крові в результаті гіперглобулінемії, часто властивій синдрому Шегрена. Ймовірніше, що ця патологія безпосередньо пов'язана з імунними реакціями, оскільки у відповідних хворих виявляють інфільтрацію медулярного шару нирок лімфоцитами і плазматичними клітинами. Ця точка зору підкріплюється тим, що канальцевий ацидоз при синдромі Шегрена змен-

шується після лікування цитостатичними імунодепресантами. Крім того, звертає увагу, що при автоімунному кризі відторгнення трансплантованої нирки також розвивається канальцевий ацидоз у поєднанні з перитубулярною лімфоїдною інфільтрацією. Оскільки залучення до процесу канальців може проявлятися у зменшенні реакції на антидіуретичний гормон, то на тлі прийому підвищеної кількості рідини (у зв'язку з ксеростомією) воно іноді призводить до розвитку симптомокомплексу нецукрового діабету. Клінічні прояви носять стертий характер, відсутність лікування підвищує ризик розвитку нефрокальцинозу і призводить до зниження ниркової функції.

Дуже рідко розвивається дифузний мембранозно-проліферативний або мембранозний гломерулонефрит. Можливе ураження сечового міхура з розвитком інтерстиціального циститу, який проявляється частим болючим сечовипусканням, болючістю в надлобковій області і промежині. У загальному аналізі сечі — транзиторна протеїнурія, лейкоцитурія.

У рідкісних випадках у хворих синдромом Шегрена виникає гострий гломерулонефрит, що поєднується з гіпокомплементемією і відкладенням в основній мембрані клубочків імуноглобулінів і комплекменту. Важливо відзначити, що при цьому не йдеться про супутній СЧВ, при якому розвиток синдрому Шегрена цілком реальний, оскільки ні у одного з подібних хворих не були виявлені антитіла до нативної ДНК, високоспецифічні для хворих з вовчаковим нефритом.

Діагностика синдрому Шегрена важка і полягає в об'єктивізації даних, а також підтвердження наявності характерних змін будови залоз за допомогою променевої методик і мікроскопії їх тканин. Для постановки діагнозу «Синдром Шегрена» вивчають: клінічні прояви (тріада симптомів — кератокон'юнктивіт, паротит, артрит); дослідження сльозної рідини за допомогою тесту Ширмера; визначення секреції слинних залоз: рентгенсканування (сіалографія), збір слини (сіалометрія), УЗД або біопсія; аналіз крові за показниками: С-реактивний білок, ШОЕ, ревматоїдний фактор; визначення специфічних антитіл SSA/Ro and SSB/La — так звані маркери автоімунних процесів.

Прогноз. Тяжкість перебігу синдрому — індивідуальна, зустрічаються його важкі прояви та смерть від ураження життєво важливих органів, частіше — нирок. Найчастіше хвороба перебігає з тривалими періодами ремісії й рідкісними загостреннями.

У прогнозі необхідно враховувати також відповідь пацієнта на терапію, яка до сьогоднішнього дня залишається неспецифічною, і спрямованою на придушення автоімунних реакцій за допомогою гормональних засобів.

Люди, що живуть із синдромом Шегрена, мають вищий ризик розвитку неходжкінської лімфоми, ніж середньопопуляційний, а також можуть мати дітей з аутоімунними порушеннями.

Лікування при синдромі Шегрена спрямоване на поліпшення загального стану й попередження розвитку ускладнень. Так, для зменшення сухості очей призначають препарат «Штучна сльоза» тощо. Рекомендують використання окулярів, які захищають очі від механічних пошкоджень і пересихання.

Прояви сухості рота знижуються за рахунок застосування препаратів, які стимулюють слиновиділення (наприклад, пілокарпін). Не варто забувати про гігієну порожнини рота й регулярне відвідування стоматолога.

Для ослаблення проявів у суглобах і м'язах призначають нестероїдні протизапальні препарати (аспирин, індометацин, ібупрофен, диклофенак) короткочасними курсами, а для пригнічення аутоімунних реакцій – глюкокортикоїдні гормональні препарати (гідрокортизон, преднізолон).

При лікуванні різних захворювань у хворих синдромом Шегрена обов'язково враховують можливість пересушування слизових, наприклад, при лікуванні нежиті, бронхіту.

Профілактика. Оскільки справжні причини цього захворювання не встановлені, попередити його виникнення неможливо. Однак слід пам'ятати, що своєчасно розпочате лікування дозволяє попередити розвиток важкої форми та ускладнень.

1.5. Ураження нирок при дерматоміозиті

Дерматоміозит (ДМ) — системне прогресуюче захворювання з переважним ураженням поперечно-смугастої та гладкої мускулатур із порушенням рухової функції, а також — шкіри у вигляді еритеми й набряку.

У 25-30% хворих шкірний синдром відсутній: у цьому випадку використовується термін «поліміозит» (ПМ). Окремі автори застосовують останній і для позначення хвороби в цілому. Рідше використовується термін «дерматополіміозит» або назва хвороби за прізвищами авторів, які її описали — хвороба Вагнера, хвороба Вагнера-Унферріхта-Хепа.

Епідеміологія. Дерматоміозит частіше вражає жінок: відношення за статтю серед дорослих хворих жінок і чоловіків, за даними авторів, становить 2:1 й більше.

Дерматоміозит може розвинутиися в будь-якому віці. Описано окремі спостереження ДМ у дітей до 1 року. Виділяють два вікових піки ДМ,

один з яких (у 10-14 років) відображає ювенільну форму, а другий (у 45-64 років) відповідає наростанню вторинної (паранеопластичної) форми захворювання.

Дитячий (ювенільний) дерматоміозит становить від 1/5 до 1/3 загального числа випадків ДМ, ідіопатичний — 30-40% випадків, а ще приблизно 1/3 — припадає на групу поєднаних і вторинних (паранеопластичних) форм захворювання, причому пропорція останніх збільшується в старшій віковій групі.

Переважає вік хворих з ідіопатичним дерматоміозитом від 30 до 60 років. Переважання жінок і підвищення захворюваності в підлітковому віці (ювенільний ДМ), подібно до того, як це спостерігається при РА і СЧВ, дозволяє припускати наявність у розвитку цих захворювань загальних факторів, пов'язаних зі статевими гормонами.

Етіологія дерматоміозиту недостатньо з'ясована. Обговорюється роль інфекції (вірусної, токсоплазмозу), генетичних факторів та імунної теорії ДМ.

При низці вірусних захворювань (грип, краснуха тощо) передбачається прямий або опосередкований вплив вірусів на м'язову тканину, що проявляється клінічно (частіше — міалгією) і морфологічно. При ДМ йдеться про можливість тривалої персистенції збудника. Прямих доказів вірусної етіології ДМ немає, але непряма аргументація — обширна. Можна вважати принаймні про три можливі шляхи впливу вірусу: пряме пошкодження м'язової тканини; через імунну відповідь до вірусних антигенів, що експресуються на поверхні м'язових волокон; антигенна мімікрія, яка обумовлює наявність перехресних антитіл (аутоантитіл) з подальшим утворенням імунних комплексів.

Генетичні чинники, безсумнівно, відіграють роль у розвитку дерматоміозиту, подібно до їх участі в генезі інших системних захворювань сполучної тканини, тобто в рамках мультифакторіальної теорії успадкування. При цьому передбачається наявність схильності до захворювання, яка реалізується лише в комплексі з різними екзо- й ендогенними факторами (середовищними, інфекційними, імунними, ендокринними тощо). Для дерматоміозиту такими ініціюючими факторами можуть виявитися, наприклад, Коксакі 2 і інші групи вірусів у взаємодії з викликаними або попередньо існуючими імунними (автоімунними) зрушеннями.

Спеціальних імуногенетичних досліджень із вивченням взаємозв'язку антигенів гістосумності (HLA) із дерматоміозитом мало або вони проведені на невеликому матеріалі. Проте, слід відзначити виявлену асоціацію ДМ із В8-, В14- і DR3-антигенами в європейській популяції та асоціацію

з В7 і DRW-6 — у негрів. Можливо, саме наявність певних гаплотипів пояснює особливості клінічних форм дерматоміозиту, поєднань з іншими захворюваннями сполучної тканини (наприклад, частішого — зі склеродермією і рідкіснішого — з РА), вираженість імунного компонента тощо. Асоціація з HLA-B8 і DR3 — найвираженіша при ювенільному дерматоміозиті та розглядається на цей час як генетичний маркер захворювань.

Патогенез. Імунна теорія патогенезу дерматоміозиту є провідною й тісно переплітається з генетичною та вірусною (інфекційною). Ця теорія доводиться вираженими порушеннями клітинного та гуморального імунітету, які приймають активну участь в розвитку патологічного процесу. При дерматоміозиті виявляється широкий спектр антиядерних антитіл, циркулюючих і фіксованих імунних комплексів, підвищення рівня сироваткових імуноглобулінів; виявлений дисбаланс популяцій Т і В-лімфоцитів крові, цитотоксичний ефект лімфоцитів щодо м'язової тканини тощо. Велика частота поєднань із пухлинами, де ДМ зазвичай виступає як друга хвороба, з іншими автоімунними захворюваннями і синдромами, включаючи тиреоїдит Хашимото, синдром Шегрена тощо, розвиток «вторинного» дерматоміозиту при трихінельозі, після ревакцинації, провокуюча роль фотосенсибілізації й медикаментозної гіперчутливості підтверджують участь імунних механізмів у патогенезі хвороби.

Безсумнівна важлива роль клітинного імунітету в розвитку ДМ аргументується такими даними:

- лімфоїдні інфільтрати в м'язах складаються переважно з імунних лімфоцитів Т-хелперного фенотипу;
- при експозиції з м'язовим антигеном лімфоцити хворих на ДМ трансформуються та збільшують продукцію макрофагінгібуючого фактора (МІФ);
- лімфоцити при ДМ виявляють високу цитотоксичну дію до м'язових клітин порівняно з контрольними лімфоцитами;
- вони вивільняють лімфотоксин, який може порушувати м'язовий метаболізм, і особливий фактор, який пригнічує іони кальцію, пов'язані з саркоплазматичним ретикулумом і контрактильною здатністю м'язів;
- лімфоцити тварин з експериментальним ДМ цитотоксично діють на скелетні м'язи.

На зміну імунної відповіді при ДМ вказує наявність антиядерних антитіл (визначаються методом імунофлюоресценції), преципітуючих антиядерних антитіл, антим'язових, антиміозинових, антиміоглобінових та антицитоскелетних антитіл, які циркулюють у судинах імунних комплексів.

Патоморфологія. Гістологічно при ДМ найчастіше виявляється гострий тубулярний некроз, як наслідок рабдоміолізу з вивільненням міоглобіну. У деяких випадках у хворих виявляють хронічний гломеруло-нефрит. У хворих на ДМ провідним ураженням клубочків є мезангіальний проліферативний гломеруло-нефрит. Рідко виявляються ліпоїдний нефроз з фокально-сегментарним гломеруло-склерозом (ФСГС), мембранні нефропатії й серповидний гломеруло-нефрит із ФСГС.

Навпаки, при ДМ основним морфологічним варіантом ураження є мембранна нефропатія, і рідко реєструються мезангіальний або дифузний проліферативний гломеруло-нефрит.

Класифікація. Загальноприйнятої класифікації ДМ — немає, хоча запропонована низка варіантів класифікацій хвороби. Серед них найвідомішою й такою, що порівняно широко використовується, є класифікація А. Bohan і Y. Peter, згідно якою виділяють:

- первинний (ідіопатичний) поліміозит;
- первинний (ідіопатичний) дерматоміозит;
- дерматоміозит (або поліміозит) в поєднанні з неоплазмою;
- дитячий дерматоміозит (або поліміозит) в поєднанні з васкулітом;
- поліміозит або дерматоміозит в поєднанні з іншими захворюваннями сполучної тканини.

Клініка. Хвороба, у першу чергу проявляється ураженням шкірних покривів (параорбітальний набряк і темно-фіолетова еритема, капілярити долонь) або м'язовим синдромом з прогресуючою м'язовою слабкістю і вираженим симетричним ураженням, насамперед проксимальних м'язів кінцівок. Захворювання паребігає за змішаним типом зі шкірно-м'язовими проявами. Будь-який із варіантів початку дерматоміозиту розвивається при таких загальних симптомах, як субфебрильна температура, прогресуюча втрата маси тіла, трофічні зміни шкірних покривів. Можливі й вісцеральні прояви, які зазвичай не настільки виражені, як при системному червоному вовчаку та системній склеродермії.

Клінічними проявами дерматоміозиту є:

1. Підвищення температури тіла.
2. Ураження шкіри (еритема, периорбітальний набряк, капілярити, набряк, синдром Рейно).
3. Генералізоване ураження скелетних м'язів (слабкість, біль у м'язах, контрактури, кальциноз, дисфагія, ураження слизових оболонок, артрит/артралгія).
4. Ураження серця (міокарда, ендокарда, перикарда).
5. Інтерстиціальна пневмонія, фіброз легенів (адгезивний плеврит, нефрит, гепатомегалія/жирова дистрофія).

Ураження нирок при дерматоміозиті — різноманітне й зустрічається відносно рідко при ДМ. При гострому перебігу важка персистуюча міоглобінурія може призвести до розвитку ниркової недостатності. В окремих хворих спостерігається дифузний гломерулонефрит, судинна патологія нирок із фібриноїдними змінами артеріол, тромбозами. При уточненні причин протейнурії слід мати на увазі можливий зв'язок з активністю й гостротою захворювання, вплив стероїдної та іншої терапії, пухлинне ураження нирок, приєднання інфекції тощо.

Найвираженішим є розвиток дифузного гломерулонефриту, підгострого або хронічного перебігу з різними клінічними варіантами й наслідками (гіпертензивний синдром, ниркова недостатність).

В 1/3 хворих відзначається ураження нирок за типом латентного нефриту з тимчасовою протейнурією, мікрогематурією, циліндрурією без вираженого порушення функціонального стану нирок. При гострому й підгострому перебігу дерматоміозиту з генералізацією процесу іноді розвивається важкий нирковий васкуліт із реноваскулярною гіпертензією та ретинопатією.

Ураження нирок можливе й за рахунок сучасної активної терапії (антибактеріальної, стероїдної).

Зрідка сечовий синдром при дерматоміозиті обумовлений міоглобінурією, яка проявляється темно-коричневим кольором сечі. У сироватці крові при цьому виявляють високу активність ферментів.

Ураження нирок при ДМ зустрічається відносно рідко. При гострому перебігу важка персистуюча міоглобінурія може призвести до розвитку ниркової недостатності. В окремих хворих спостерігали дифузний гломерулонефрит, судинну патологію нирок із фібриноїдними змінами артеріол і тромбозами. При уточненні причин протейнурії слід мати на увазі можливий зв'язок з активністю й гостротою захворювання, вплив стероїдної та іншої терапії, пухлинне ураження нирок, приєднання інфекцій тощо.

Діагностика дерматоміозиту ґрунтується, головним чином, на клінічній картині. Дані біопсії м'язів (бліді, «варені» м'язи з некрозом м'язових волокон, периваскулярною інфільтрацією й атрофією волокон) та електроміографії (низкоамплітудна електрична активність) є неспецифічними і, отже, великої діагностичної цінності не мають.

До 23% випадків дерматоміозиту обумовлені неопластичним процесом (утворення злоякісних пухлин різної локалізації). Клініка паранеопластичного дерматоміозиту ідентична клініці ідіопатичного.

Лікування ідіопатичного дерматоміозиту включає кортикостероїди, головним чином преднізолон. Виключається лише застосування полькор-

толону (триамцінолону), який посилює м'язову слабкість. Зазвичай адекватними є великі дози кортикостероїдів (60-80 мг і навіть 100 мг преднізолону на добу). Приймають їх протягом 2-3 міс. і більше, потім дозу поступово знижують і доводять до підтримуючої. У період глибокої клінічної ремісії можлива повна відміна кортикостероїдів.

При всіх формах дерматоміозиту кортикостероїди поєднують з амінохіноліновими препаратами (плаквеніл, далагін), які рекомендують приймати тривалий час, протягом декількох років. При їх застосуванні слід враховувати можливість розвитку нейроміопатії. У таких випадках 4-амінохінолінові препарати слід негайно відмінити.

Високі дози оральних кортикостероїдів — наріжний камінь терапії ДМ. За даними кількох клінічних досліджень, доповнення лікування імунодепресантами, такими як азатіоприн або циклофосфамід, метотрексат, внутрішньовенними імуноглобулінами і циклоспорином А, препаратами проти малярії при ДМ сприятливо позначається на успішності терапії ниркового ураження.

При гострому перебігу хвороби та відсутності ефекту від кортикостероїдів або неможливості використовувати їх призначають імунодепресивні препарати. Позитивного ефекту можна домогтися, застосовуючи ці групи препаратів методом «пульс-терапії». Використовують також гемосорбцію й плазмаферез. Призначають і нестероїдні протизапальні засоби, комплекс симптоматичної терапії, анаболічні препарати.

Профілактика дерматоміозиту — в основному вторинна, що попереджає загострення й подальшу генералізацію процесу. Вона передбачає найраннішу діагностику захворювання з виключенням провокуючих чинників, своєчасне й активне лікування в стаціонарі, а потім в амбулаторних умовах, диспансерне спостереження, адекватну підтримуючу терапію, перехід на інвалідність або працевлаштування з обмеженням навантаження і виключенням алергизуючих факторів. У процесі диспансерного спостереження за хворими вирішуються питання вагітності, лікування осередкової та іншої інфекції, профорієнтації (для підлітків) і перепрофілізації, проведення реабілітаційних заходів. Слід врахувати, що при інтенсивних захворюваннях й оперативних втручаннях кортикостероїди не повинні відмінитися.

Вагітність хворим на ДМ (ПМ) до настання стійкої ремісії не рекомендується.

На цей час тривале спостереження й лікування хворих на ДМ за умови своєчасної діагностики та адекватної терапії дозволяє отримати стійку ремісію зі збереженням працездатності в 40,4% хворих.

У випадках пухлинного ДМ вирішальним є своєчасне виявлення та радикальна терапія неоплазми, причому ДМ не є протипоказанням до оперативного втручання.

Прогноз залежить від лікування основного захворювання. До ери кортикостероїдів прогноз ДМ вважався несприятливим, фатальним майже у 2/3 хворих. Із застосуванням кортикостероїдних препаратів прогноз хвороби істотно покращився, хоча думки вчених про ефективність лікування розділилися. Низка авторів, оцінюючи позитивно кортикостероїди при ДМ, відзначають лише помірне поліпшення прогнозу, однак більшість підкреслюють високу ефективність цього виду терапії.

При паранеопластичному дерматоміозиті після успішного видалення пухлини можуть зникнути всі ознаки хвороби.

1.6. Ураження нирок при гострій ревматичній лихоманці

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ, ревматизм) — системне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі, що розвивається через гостру інфекцію β -гемолітичним стрептококом групи А в осіб, які схильні до захворювання, головним чином у дітей і підлітків.

Епідеміологія. В економічно розвинених країнах захворюваність на ревматизм мізерно мала. У країнах, що розвиваються, ревматизм є актуальною проблемою практичної охорони здоров'я. Захворюваність на ревматичну лихоманку в економічно розвинених країнах становить 5 випадків на 100 000 населення. Ревматичні вади серця залишаються найчастішою причиною летальних випадків при серцево-судинних захворюваннях у вікових групах до 35 років у більшості країн світу, перевищуючи показники смертності таких хвороб, як ІХС і гіпертензія. За останні роки клінічні прояви ГРЛ зазнали істотних метаморфоз із переважанням у 44-60% випадків маломаніфестних форм, коли кардит, артрит або хорія є ізольованими проявами первинного ревматизму. Внаслідок цього ГРЛ через атиповість або «уявну рідкість» призвела до того, що в 30% хворих, які перенесли нерозпізнану ГРЛ, формуються пороки серця.

Етіологія. Результати епідеміологічних даних, клінічних спостережень, мікробіологічних, імунологічних та експериментальних досліджень переконливо демонструють зв'язок стрептокової носоглоткової інфекції (β -гемолітичного стрептокока групи А) з ревматизмом. Підтвердженням стрептокової етіології ревматизму є:

- стрептококова інфекція (ангіна, фарингіт), яка передує ревматизму;
- збільшення захворюваності на ревматизм під час спалахів ГРЗ, викликаних β -гемолітичним стрептококом групи А;
- підвищення титрів антистрептококових антитіл (АСЛ, АСГ, АСК);
- можливість різкого зниження захворюваності на ревматизм і його рецидивів в результаті протистрептококової профілактики та активного лікування стрептококових вогнищ інфекції.

Стрептококова етіологія ревматизму характерна для «класичних» його форм, що перебігають гостро, із залученням у процес суглобів. Майже не вловлюється зв'язок між стрептоковою інфекцією й затяжним, латентним або часто рецидивуючим перебігом ревматизму. При останніх формах перебігу ревматизму відсутнє підвищення титрів антистрептококових антитіл, неефективною є біцилінопрофілактика рецидивів ревматизму. У зв'язку з цим багатьма дослідниками ставиться під сумнів роль стрептокової інфекції в розвитку латентних, затяжних і рецидивуючих форм ревматизму. Висловлюється припущення про алергічну (поза зв'язком зі стрептококом або іншими інфекційними антигенами), інфекційно-токсичну або вірусну природу цих форм захворювань.

Багатьма клініко-експериментальними дослідженнями показано, що деякі вірусні інфекції (ентеровіруси, грипу В тощо) можуть призводити до розвитку гострих, хронічних або рецидивуючих уражень міокарда й клапанного апарату серця з формуванням вад серця. Допускається можливість асоціації вірусно-стрептокової інфекції, що відіграє певну роль в етіології ревматизму.

Важливу роль у розвитку хвороби відіграє індивідуальна чутливість організму до стрептокової інфекції, що, очевидно, пов'язано з генетично детермінованими змінами в гуморальному й клітинному імунітеті.

Певне значення відводиться спадковій схильності до захворювання. Зустрічаються так звані «ревматичні сім'ї», де захворюваність є у 2-3 рази вищою, ніж у звичайній популяції. Встановлено полігенний тип спадкування цього захворювання.

Патогенез ревматизму складний і в багатьох аспектах — не ясний. Суттєве значення в його розвитку надається алергії. Про це свідчить близькість клініко-анатомічних проявів ревматизму, сироваткової хвороби й експериментальної алергії, рецидивування хвороби під впливом ряду неспецифічних факторів, антиревматичний ефект від протиалергічних засобів. У подальшому в процес включаються автоалергічні механізми. Сенсibiliзуючі агенти (стрептококи та продукти їх розпаду, віруси, неспецифічні алергени) можуть призводити на перших етапах до алергіч-

ного запалення в серці, а потім до зміни антигенних властивостей його компонентів із перетворенням їх у автоантигени й початком автоімунного процесу.

Комітет експертів ВООЗ сформулював сучасні уявлення про патогенез ревматизму як токсико-імунову гіпотезу. Встановлено, що стрептокок виробляє безліч клітинних і позаклітинних речовин, які володіють токсичними й ферментативними властивостями (стрептолізин, стрептококова протеїназа, дезоксирибонуклеаза, мукопептид- «ендотоксини» тощо). Усі вони володіють вираженою кардіотоксичною дією.

Автоімунна гіпотеза патогенезу ревматизму базується на імунологічному зв'язку між антигенами стрептокока групи А й деякими компонентами тканини міокарда. При ревматизмі нерідко виявляються антитіла, які реагують із серцевою тканиною, зокрема антитіла, що перехресно реагують як з антигенами міокарда, так і з мембранами стрептокока. Доказом розвитку автоімунних процесів при ревматизмі є порушення гуморального та клітинного імунітету відносно антигенних компонентів сполучної тканини — структурних глікопротеїнів, протеогліканів, водорозчинних компонентів сполучної тканини.

При ревматизмі виявляються дисбаланс імунокомпетентних клітин периферичної крові; збільшення загальної кількості лімфоцитів за рахунок зростання процентної та абсолютної кількості В-лімфоцитів при зниженні процентної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів; циркулюючі імунні комплекси, зрушення рівня імуноглобулінів.

Імунна відповідь організму на той чи інший антигенний фактор знаходиться під контролем генів, зчеплених з системою тканинної сумісності HLA. Серед хворих на ревматизм частіше зустрічаються особи, які мають антиген HLA-B15, HDh2, HDR4, при пороках серця, які формуються приховано, без чіткого ревматичного анамнезу відзначаються антигени HLA-A9, і HLA-A30/31, HLA-A3.

Нещодавно висунуто припущення про те, що алоантиген В-лімфоцитів пов'язаний зі сприйнятливістю до ревматизму. Цей маркер може вказувати на змінену імунну відповідь в осіб, сприйнятливих до ревматизму.

Вірусна концепція патогенезу ревматизму заснована на схожості клінічних і морфологічних проявів вірусних і ревматичних кардитів. Передбачається, що деякі кардіотропні віруси можуть викликати не тільки схожий із ревматизмом клінічний синдром, але й вальвуліти з подальшою деформацією клапанів. Мається на увазі те, що стрептокок здатен виділяти особливу субстанцію, яка пригнічує імунітет й активізує латентні віруси, які володіють цитотоксичною дією.

При мітральному стенозі деякі автори віднаходили підвищений титр антитіл до вірусів Коксакі В3 і В4, що пов'язується з участю цих вірусів у патогенезі ревматизму.

Патоморфологія. Ревматичне запалення сполучної тканини в своєму розвитку проходить кілька закономірних стадій:

1-а стадія — мукоїдна дегенерація (набухання) сполучної тканини — характеризується деструкцією поверхневих шарів колагенових волокон і накопиченням у вогнищі запалення гідрофільних кислих мукополісахаридів; розвивається мукоїдний набряк сполучної тканини — це повністю зворотна стадія ревматичного запалення;

2-а стадія — фібриноїдна дегенерація (набухання) сполучної тканини — характеризується деструкцією глибоких шарів колагенових волокон з розвитком фібриноїдного некрозу колагенових волокон; у вогнищі запалення накопичується фібриноген, який перетворюється в фібрин — незворотна стадія ревматичного запалення;

3-я стадія — неспецифічне інтерстиціальне запалення з лімфоцитарною й гранулоцитарною інфільтрацією сполучної тканини; виразність неспецифічного ексудативного компонента запалення визначає активність і гостроту перебігу атаки ревматизму;

4-а стадія — специфічне гранульоматозне запалення з формуванням ревматичних гранульом Ашоффа-Талалаєва; ці формуються тільки в серці та є специфічним морфологічним маркером ревматичного кардиту; ревматичні гранульоми частіше локалізуються в периваскулярній сполучній тканині або в інтерстиції міокарда лівого шлуночка, рідше — в міжшлуночковій перегородці або в правому шлуночку, іноді гранульоми формуються в ендокарді або в епікарді.

Клініка ревматизму надзвичайно різноманітна й залежить, у першу чергу, від гостроти процесу, вираженості ексудативних, проліферативних явищ, характеру ураження органів і систем, терміну звертання хворого за медичною допомогою від початку захворювання й попереднього лікування. У типових випадках перша атака ревматизму виникає через 1-2 тижні після перенесеної гострої або загострення хронічної стрептококової інфекції (ангіни, фарингіту, ГРЗ). Захворювання може також розвинути після сильного охолодження без попередньої інфекції. Рецидиви ревматизму нерідко виникають при інтеркурентних захворюваннях або слідом за ними, оперативних втручаннях, нервово-психічних і фізичних перевантаженнях.

У розвитку ревматичного процесу виділяють 3 періоди:

1. Перший період (від 1 до 3 тижнів) характеризується зазвичай безсимптомним перебігом або легким нездужанням, артралгіями. Можуть

бути носові кровотечі, блідість шкірних покривів, субфебрильна температура тіла, збільшення ШОЕ, титрів стрептококових антитіл (АСЛ-0, АСГ, АСК), зміни ЕКГ. Це передхвороба або доклінічна стадія хвороби. В цей період відбувається імунологічна перебудова організму після перенесеної стрептококової інфекції. При розпізнаванні періоду активні лікувально-діагностичні заходи могли б, очевидно, запобігти розвитку хвороби.

2. Другий період характеризується оформленням хвороби та проявляється поліартритом або артралгіями, кардитом або ураженням інших органів і систем. У цей період відбувається зміна лабораторних, біохімічних та імунологічних показників, мукоїдне набухання або фібриноїдні порушення. Своєчасне розпізнавання хвороби й відповідне лікування можуть призвести до повного одужання (при встановленні діагнозу в перші 1-7 днів від початку хвороби).

3. Третій період — це період різноманітних клінічних проявів поворотного ревматизму з латентними й безперервно рецидивуючими формами захворювань.

Малосимптомний перебіг ревматичного процесу характеризується невизначеною клінічною симптоматикою у вигляді слабкості, зниження фізичної активності, помірної задишки після перевантажень, субфебрильною або нормальною температурою, підвищеною збудливістю, дратівливістю, порушенням сну. Це протягом ревматичного процесу нерідко призводить до великих діагностичних труднощів і пізнього розпізнавання хвороби. Однак слід пам'ятати, що латентний перебіг ревматизму притаманний переважно зворотному ревмокардиту й рідко зустрічається при первинному ревматичному процесі.

Ураження нирок при ревматизмі вперше визначив Y. Bouillaud (1835).

Транзиторні нефропатії відповідають гострій фазі ревматичного процесу з переважанням ексудативного алергічного компонента. Під впливом лікування вони в більшості випадків зникають. При наявності транзиторних змін у сечі немає підстави ставити діагноз нефриту. Набагато рідше мікрогематурія зберігається тривалий час, навіть після зникнення інших основних симптомів хвороби.

На цей час з'ясовано, що нирки при ревматизмі залучаються до процесу приблизно в 5% випадків, а якщо враховувати мінімальні зміни, то, мабуть, ще частіше. Однак, зазвичай нирковий процес перебігає з малими клінічними проявами та, на відміну від ураження нирок при затяжному септичному ендокардиті, лише в рідкісних випадках впливає на прогноз основного захворювання. При ревматизмі частіше зустрічається так зва-

ний вогнищевий нефрит; виражена, клінічна картина дифузного нефриту спостерігається рідко і складає 0,67-1% серед таких хворих.

Патологоанатомічно ГН виявляється в 2-2½ рази частіше, ніж діагностується в клініці. Аналіз результатів розтинів свідчить про те, що в низці випадків діагноз ревматичного нефриту встановлюється тільки після гістологічного дослідження препарату.

Найчастішою патологією нирок при ревматизмі є ізольований сечовий синдром. У той же час, при гострому первинному ревматизмі в період стрептококової інфікованості й сенсibiliзації може відзначитися гостре інфекційне ураження за типом інфекційного нефриту.

Симптоми ураження нирок частіше виникають при повторних атаках ревматизму. У хворих із затяжним та, особливо з безперервно рецидивуючим перебігом ревматизму, частіше зустрічається латентний нефрит, який проявляється помірним, але стійким сечовим синдромом (протеїнурія, мікрогематурія) при відсутності скарг.

Ревматичний дифузний гломерулонефрит зустрічається рідко й складає 0,67-1% серед хворих на гломерулонефрит. При його розвитку можуть спостерігатися різні варіанти перебігу: латентний, гіпертензивний, нефротичний, змішаний. Поступово знижується концентраційна функція нирок. Можливий розвиток нефросклерозу. Набряки у хворих на ревматизм зі сформованим пороком серця є важкими для діагностики через наявність серцевої недостатності.

У хворих на ревматизм (при наявності пороку серця) бувають інфаркти нирок (на розтині — в 1/3 випадків). Як правило, ці інфаркти, навіть множинні, перебігають безсимптомно («німий перебіг»).

Наявність ниркового синдрому у хворих на ревматизм нерідко обумовлена приєднанням затяжного септичного ендокардиту, що підтверджується виявленням в крові збудника та лікувальним ефектом антибактеріальної терапії.

Зміни в нирках можуть бути обумовлені серцевою недостатністю у хворих з ревматичними пороками серця (застійна нирка), наявністю лихоманки, що спостерігається в цей час частіше в дітей (інфекційна нирка), розвитком інфаркту нирок, а в дуже рідкісних випадках — амілоїдозу. Можливе поєднання цих процесів, особливо застійної нирки і осередкового нефриту.

Поєднання нефриту у більшості хворих на ревматизм із кардитом, що перебігає з серцевою декомпенсацією, значно ускладнює правильну оцінку генезу ниркового синдрому. Найчастіше доводиться диференціювати ревматичний нефрит і «серцеву» (застійну) нирку. Значна подібність

сечового синдрому, змін деяких функціональних проб при ревматичному нефриті і «серцевій» нириці ще більш ускладнює диференціальний діагноз цих видів ниркової патології. Слід мати на увазі, що при «серцевій» нириці сечовий синдром не є постійним і часто зменшується або зникає в результаті застосування тільки серцевих глікозидів та сечогінних без призначення активної протиревматичної терапії. Важливим симптомом є поява гіпостенурії у хворих на дифузний ревматичний нефрит.

При «серцевій» нириці рівень ферментурії не перевищує нормальний, а при нефриті, в тому числі і ревматичної етіології, він значно зростає. Допоміжним диференціально-діагностичним тестом може слугувати також стійка значна еритроцитурія, яка виявляється у хворих на ревматичний нефрит при пробі Каковского-Аддіса: вона менше властива застійній нириці.

Лікування — спеціальних методів і засобів лікування ревматичного нефриту немає. Як правило, проводиться комплексна терапія ревматизму з включенням антибактеріальних засобів, неспецифічної протизапальної терапії. При наявності гломерулонефриту призначають преднізолон у невисоких дозах (до 30 мг/добу). Така терапія зазвичай є ефективною і ниркових уражень вдається уникнути (за винятком рідкісних випадків).

Як нефропротекторний засіб у комплексному лікуванні ревматизму з ураженням нирок доцільно застосовувати фітопрепарат Канефрон Н (Біонорика). Канефрон Н володіє спазмолітичною, протизапальною, антибактеріальною та діуретичною діями, потенціює ефект антибактеріальної терапії, зменшує проникність капілярів нирок, має слабку антипротеїнуричну дію. Тому описаний комплекс лікувальних ефектів препарату є досить корисним при ревматичному ураженні нирок, а застосування Канефрону Н у комплексній терапії ураження нирок є патогенетично обґрунтованим.

Прогноз при наявності уражень нирок у хворих на ревматизм — сприятливий. Розвиток ниркової недостатності не характерний.

Розділ II. УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТАХ

2.1. Ураження нирок при вузликовому поліартеріїті

Вузликовий поліартеріїт (синоніми: хвороба Кусмауля-Майєра, класичний вузликовий поліартеріїт, вузликовий поліартеріїт із переважним ураженням внутрішніх органів, вузликовий поліартеріїт із переважним ураженням периферичних судин, вузликовий поліартеріїт із провідним тромбангітичним синдромом) — системний некротизуючий васкуліт, в основі якого лежить ураження периферичних і вісцеральних артерій, переважно дрібного й середнього калібру, розвиток деструктивно-проліферативного артеріїту та подальшої периферичної й вісцеральної ішемії.

Захворювання перебігає з утворенням аневризм судин і вторинним ураженням органів і систем. Характерна ознака вузликового поліартеріїту — ураження артерій внутрішніх органів, насамперед нирок. Судини малого кола не страждають, але можливе ураження бронхіальних артерій. Гранульоми, еозинофілія й схильність до алергічних захворювань для класичного варіанту вузликового периартеріїту — нехарактерні.

Епідеміологія. Через рідкість захворювання його епідеміологія вивчена слабо. Щорічно реєструється 0,2-10 випадків на 100 000 населення. Середній вік початку захворювання 48 років. Чоловіки хворіють в 3-5 разів частіше, ніж жінки.

Етіологія. У розвитку вузликового поліартеріїту можна виявити два істотних фактори: непереносимість ліків і персистенція вірусу гепатиту В.

Відомо близько 100 препаратів, з якими можна пов'язати розвиток вузликового поліартеріїту. Медикаментозний васкуліт найчастіше розвивається в осіб з обтяженим алергічним анамнезом.

Велика увага приділяється вірусній інфекції. У 30-40% хворих на вузликовий поліартеріїт у крові виявляється поверхневий антиген гепатиту В (HbSAg) або імунні комплекси, що включають HbSAg, а також інші антигени гепатиту В (HBeAg) й антитіла до антигену HbCAg, які утворюються при реплікації вірусу. Вірус гепатиту С виявляють у 5% хворих на вузликовий поліартеріїт, але його патогенетична роль поки не доведена.

Є факти, які свідчать про генетичну схильність до вузликового поліартеріїту, хоча з певним HLA-антигеном зв'язок не встановлений.

Патогенез. У патогенезі вузликового поліартеріїту мають значення імунотоксичний процес і гіперчутливість уповільненого типу, при якій провідну роль відіграють лімфоїдні клітини й макрофаги та відзначається порушення функції Т-лімфоцитів. У хворих на вузликовий поліартеріїт виявляють циркулюючі імунні комплекси, до складу яких входить австралійський антиген. Ці імунні комплекси виявлені в судинах, нирках та інших тканинах.

Патоморфологія. Для вузликового поліартеріїту характерні запалення й некроз дрібних і середніх артерій м'язового типу, причому в процес залучається вся стінка судин; в ній відбуваються всі фази розвитку пошкодження сполучної тканини.

При подальшому розвитку вузликового поліартеріїту в цих же зонах з'являється запальна клітинна інфільтрація (поліморфноядерні лейкоцити та еозинофіли) всіх шарів стінки судин, яка замінюється інфільтрацією лімфоцитами й плазматичними клітинами. Результатом цього процесу є фіброз стінки судини, що призводить до утворення аневризм діаметром до 1 см.

При вузликовому поліартеріїті артерії страждають не по всій довжині, частіше уражаються місця розгалуження. Оскільки процес сегментарний, то між мікроаневризмами є неушкоджені ділянки судини, що забезпечує утворення типу вузликів.

Ці зміни судин при вузликовому поліартеріїті викликають ураження відповідного органу, а ураження інтими, її проліферація — сприяють тромбоутворенню й розвитку тромбозів. Порушення прохідності судин призводить до інфарктів у відповідних ділянках, починаючи від нирок і закінчуючи інфарктом міокарда. На протязі однієї судини можна зустріти всі стадії процесу.

Запальний процес при вузликовому поліартеріїті може поширюватися на прилеглі вени. Ураження вен є нехарактерним і свідчить про мікрополіангіїт або змішаний васкуліт.

На гострій стадії вузликового поліартеріїту всі шари судинної стінки й прилеглі тканини інфільтровані нейтрофілами, що викликає проліферацію інтими. На підгострій і хронічній стадіях вузликового поліартеріїту в інфільтраті з'являються лімфоцити. Розвивається фібриноїдний некроз судинної стінки, просвіт судини звужується, можливі тромбоз, інфаркт кровопостачаємих судиною тканин, крововиливи.

Загоєння супроводжується фіброзом і може призвести до ще більшого звуження просвіту, аж до оклюзії.

При вузликовому поліартеріїті в процес можуть залучатися багато органів — клінічна та гістологічна картина залежить від локалізації уражених судин і важкості ішемічного пошкодження тканин.

Ураження нирок при вузликовому поліартеріїті характеризується артеріїтом без гломерулонефриту. У хворих із тяжкою артеріальною гіпертензією, як правило, наявний гломерулосклероз, іноді в поєднанні з гломерулонефритом. Крім того, у різних органах виявляють наслідки артеріальної гіпертензії.

Системність захворювання при вузликовому поліартеріїті простежується від самого початку його клінічної маніфестації. Процес починається поступово, рідше гостро (після прийому деяких лікарських препаратів), із лихоманки, міалгій, болю в суглобах, шкірних висипань і схуднення. Іноді дебют нагадує ревматичну поліміалгію.

Лихоманка в переважній більшості хворих відзначається вузликовим поліартеріїтом. Однак, тривале ізольоване підвищення температури при вузликовому періартеріїті спостерігається рідко. На початку захворювання характерним є виражене схуднення аж до кахексії. Значна втрата маси тіла, як правило, свідчить про високу активність хвороби.

Артрит, артралгії та міалгії зустрічаються в 65-70% хворих на вузликовий поліартеріїт. Ці симптоми, як правило, пов'язані із запаленням судин, що постачають кров'ю поперечно-смугасту мускулатуру й суглоби. Типовий інтенсивний біль у литкових м'язах, іноді аж до знерухомлення. Артралгії зустрічаються частіше в дебюті вузликового періартеріїту. Приблизно у чверті випадків має місце транзиторний артрит з ураженням одного або декількох суглобів.

Ураження шкіри спостерігається в 40-45% хворих і може бути одним із перших проявів вузликового поліартеріїту. Характерними є такі симптоми, як судинна папулопетехіальна пурпура, рідше — бульозне й везикулярне висипання. Підшкірні вузлики виявляються рідко.

Полінейропатія при вузликовому поліартеріїті зустрічається у 50-60% хворих. Цей синдром відноситься до числа найчастіших і ранніх ознак захворювання. Клінічно нейропатія проявляється інтенсивним болем і парестезіями. Іноді рухові розлади передують порушенню чутливості.

Нерідко відзначається головний біль. Описано гіперкінетичний синдром, інфаркти мозку, геморагічний інсульт, психози.

Ураження нирок при поліартеріїті спостерігається в 80-85% випадків. Найбільше значення мають зміни судин клубочків, що клінічно, як правило, перебігають за типом гломерулонефриту й мають при значній вираженості несприятливе прогностичне значення.

На початкових стадіях основними ознаками ураження нирок є гематурія та протеїнурія, у тому числі й помірні. набряки — не характерні. Гіпертензія зустрічається часто, але нормальний артеріальний тиск не виключає ниркової патології. По мірі прогресування змін у ниркових клубочках знижується фільтраційна здатність нирок, підвищується креатинемія та порівняно швидко розвивається ниркова недостатність. Цим пояснюється висока смертність хворих на поліартеріїт від уремії — приблизно 20-25% усіх випадків із летальним результатом.

Крім характерних для поліартеріїту клубочкових змін, описуються й інші, які зустрічаються набагато рідше та пов'язані зазвичай з пошкодженням більших судин. Так, артеріальний тромбоз може бути причиною інфаркту нирки з появою сильного болю в поперековій області й масивної гематурії. Можливий некроз сосочків. Розрив аневризми порівняно великого артеріального стовбура іноді є причиною профузної гематурії, яка може загрожувати життю. В інших випадках при цьому виникають великі крововиливи в тканину нирок і навколишню клітковину з утворенням периренальної або ретроперитонеальної гематоми. Остання може симулювати паранефральний абсцес, враховуючи властиву для поліартеріїту високу лихоманку.

Нефротичний синдром зустрічається рідко і зазвичай є наслідком тромбозу ниркової вени. В інших ураженнях зрідка відзначається участь судин сечового міхура (клінічно проявляється дизурією) і сечоводів. В останньому випадку за допомогою уретерографії вдається встановити спазм сечоводів із розширенням верхніх відділів. Порушення відтоку сечі внаслідок функціональних звужень сечоводів загрожує розвитком гідронефрозу з дуже ймовірним вторинним інфікуванням.

Можлива також лейкоцитурія. Артеріальна гіпертензія реєструється в третини хворих на вузликовий поліартеріїт.

Ознаки ураження серцево-судинної системи спостерігаються в 40% хворих на вузликовий поліартеріїт. Вони проявляються гіпертрофією лівого шлуночка, тахікардією, порушеннями серцевого ритму. Коронаріїт при вузликовому поліартеріїті може призводити до розвитку стенокардії та інфаркту міокарда.

Ураження ШКТ — характерна й найважча форма органної патології при вузликовому поліартеріїті, зустрічається в 44% випадків. Клінічно воно найчастіше проявляється такими симптомами, як нудота і блювання. Біль у животі спостерігаються приблизно в третини хворих на вузликовий поліартеріїт, його розвиток зазвичай обумовлений ішемією тонкого, рідше інших відділів кишечника.

Іноді захворювання маніфестує з клінічної картини гострого живота з явищами перитоніту, гострого холециститу або апендициту. Дифузний біль у животі в поєднанні з меленою зустрічаються при тромбозі мезентеріальних судин.

Діагностика. Лабораторні зміни при вузликовому поліартеріїті — неспецифічні. Відзначаються прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, збільшення концентрації СРБ, помірна нормохромна анемія, рідко еозинофілія, яка характерніша для синдрому Чарджа-Стросс, підвищення концентрації ЛФ і печінкових ферментів при нормальному рівні білірубину. Виражена анемія, як правило, спостерігається при уремії або кровотечах. Зниження С3 і С4 компонентів комплексу корелює з ураженням нирок, шкіри та загальною активністю хвороби, НВсАГ виявляється в сироватках у 7-63% хворих.

Часто зустрічаються, але не є патогномонічною ознакою класичного вузликового поліартеріїту, аневризми і стеноз артерій середнього калібру. Розмір судинних аневризм варіює від 1 до 5 мм. Вони переважно локалізуються в артеріях нирок, брижі, печінці й можуть зникати на тлі ефективної терапії.

У хворих з ураженням нирок при дослідженні сечового осаду мають місце помірна протеїнурія, гематурія.

Для постановки діагнозу вузликового поліартеріїту, як правило, поряд із клінічними даними, необхідне й морфологічне підтвердження. Дослідження шкірного біоптату дозволяє виявити ураження дрібних судин, але ця ознака недостатньо специфічна та не завжди корелює з системним ураженням судин.

Класифікаційні критерії вузликового поліартеріїту запропоновані Американською колегією ревматологів:

1. Схуднення на 4 кг і більше (втрата маси тіла з моменту початку захворювання, що не пов'язана з особливостями харчування тощо).

2. Сітчасте ліведо (плямисті, сітчасті зміни малюнка шкіри на кінцівках і тулубі).

3. Болючість яєчок (відчуття болю чи болючості в яєчках, які не пов'язані з інфекцією, травмою тощо)

4. Міалгії, слабкість або болючість в м'язах нижніх кінцівок (дифузні міалгії, за винятком плечового поясу або поперекової ділянки, слабкість м'язів або болючість в м'язах нижніх кінцівок).

5. Мононеврит або полінейропатія (розвиток мононейропатій, множинної мононейропатії або полінейропатії).

6. Діастолічний тиск > 90 мм рт.ст.

7. Підвищення сечовини або креатиніну крові (підвищення сечовини > 40 мг/% або креатиніну > 15мг/%, які не пов'язані з дегідратацією або порушенням виділення сечі).

8. Інфекція вірусом гепатиту В (наявність HBsAg або антитіл до вірусу гепатиту В в сироватці крові).

9. Артеріографічні зміни (аневризми або оклюзії вісцеральних артерій, які виявляються при ангіографії та не пов'язані з атеросклерозом, фібро-маскулярною дисплазією й іншими незапальними захворюваннями).

10. Біопсія: нейтрофіли в стінці дрібних і середніх артерій (гістологічні зміни, що свідчать про присутність гранулоцитів або гранулоцитів і мононуклеарних клітин в стінці артерій).

Наявність у хворого трьох і більше із цих критеріїв дозволяє встановити діагноз вузликового поліартеріїту з чутливістю 82,2% і специфічністю 86,6%.

Лікування. При лікуванні вузликового поліартеріїту необхідне поєднання ГКС із циклофосфамідом або азатиоприном. При активному процесі цитостатики застосовують із розрахунку 3-2 мг/кг маси тіла на тлі 20-30 мг преднізолону. Отримавши певний клінічний ефект, необхідно переходити на підтримуючу дозу, тривало, залежно від подальшого стану. У 90% хворих вдається досягти тривалої ремісії, яка зберігається навіть після відміни лікування.

Найважливішою є корекція АТ усіма відомими засобами (периферичні вазодилататори, β -блокатори, салуретики тощо). Лікування артеріальної гіпертензії при вузликовому поліартеріїті дозволяє зменшити ураження нирок, серця й ЦНС і тяжкість пов'язаних з ними найближчих і віддалених ускладнень.

При вузликовому поліартеріїті використовують засоби, що поліпшують периферичний кровообіг і володіють антиагрегантними властивостями — курантил, трентал.

Загальноприйнята схема лікування хворих на тяжкі форми системних некротизуючих васкулітів із застосуванням технологій екстракорпоральної гемокорекції включає такі складові:

1. Ескалаційна терапія при активному важкому захворюванні з підвищенням креатиніну > 500 ммоль/л або з легеневиими геморагіями: 7-10 процедур плазмаферезу протягом 14 днів (видалення плазми в обсязі 60 мл/кг із заміщенням її рівним об'ємом 4,5-5% людського альбуміну) або пульс-терапія метилпреднізолоном (15 мг/кг/добу) протягом 3 днів. Якщо вік хворих < 60 років, можливе призначення циклофосфаміду в дозі 2,5 мг/кг/добу.

2. Індукційна терапія 4-6 місяців: циклофосфамід 2 мг/кг/добу протягом місяця (максимально 150 мг/добу); знизити дозу на 25 мг, якщо хворому > 60 років. Кількість лейкоцитів має бути > $4,0 \times 10^9/\text{л}$. Преднізолон 1 мг/кг/добу (максимально 80 мг/добу); знижувати щотижня до 10 мг/добу протягом 6 міс.

3. Підтримуюча терапія: азатиоприн 2 мг/кг/добу, преднізолон 5-10 мг/добу.

При поліартеріїті початкова доза метотрексату становить 75 мг/тиж. із подальшим поступовим підвищенням її на 0,25 мг/тиж. до отримання позитивного ефекту (без перевищення максимальної дози). Клінічний ефект, зазвичай, розвивається через 5-6 тижнів, а максимальний — через 5-6 місяців. По досягненні позитивної динаміки доза метотрексату поступово знижується на 1/4 за тиждень.

При носійстві HBsAg ведення хворих на вузликаний поліартеріїт у цілому не відрізняється від інших пацієнтів. Однак, при виявленні маркерів активної реплікації вірусу гепатиту В показано призначення протівірусних препаратів (ІФ- α та відарабіну) у поєднанні з середніми дозами ГКС і повторними процедурами плазмаферезу, у той час як застосування високих доз цитостатиків є менш доцільним.

Прогноз — дуже несприятливий. Хвороба перебігає або блискавично, або з періодичними загостреннями на тлі неухильного прогресування. Смерть настає через ниркову недостатність, ураження шлунково-кишкового тракту (інфаркт кишечника з перфорацією), серцево-судинну патологію. Ураження нирок, серця й ЦНС часто посилюється за рахунок вираженої прогресуючої артеріальної гіпертензії, із цим пов'язані й пізніші ускладнення, які бувають причиною смерті. Без лікування п'ятирічне виживання становить 13%, при лікуванні глюкокортикоїдами — перевищує 40%.

2.2. Ураження нирок при мікроскопічному поліангіті

Мікроскопічний поліангіт — некротизуючий васкуліт із мінімальними імунними депозитами або без них, що уражає дрібні судини (артерії, капіляри, венули), рідше артерії середнього калібру, із переважанням в клінічній картині некротизуючого гломерулонефриту й легеневого капіляриту.

Епідеміологія. На цей час мікроскопічний поліангіт реєструють майже в 10 разів частіше за вузликаний поліартеріїт. Захворюваність на мікроскопічний поліангіт становить 0,36 на 100000 населення. Мікроскопічний

поліангіїт частіше розвивається у віці 50-60 років, практично з однаковою частотою у чоловіків і жінок.

Етіологія. Захворювання спочатку було описано як окремий варіант вузликового поліартеріїту, при якому рідко виявляється артеріальна гіпертензія, але наявний фокальний некротизуючий гломерулонефрит, що свідчить про ураження дрібних судин. Форма ураження нирок (сегментарний некротизуючий малоімунний гломерулонефрит), яка об'єднує мікроскопічний поліангіїт, гранулематоз Вегенера та швидкопрогресуючий

гломерулонефрит без екстраренальних ознак васкуліту, підтверджує правомочність виділення мікроскопічного поліангіїту в самостійну нозологічну форму, відмінну від вузликового поліартеріїту. Виявлення в крові хворих на мікроскопічний поліангіїт ANCA дозволило віднести цю форму системного васкуліту в групу ANCA-асоційованих васкулітів, а гломерулонефрит при цій формі васкуліту — до малоімунного.

Патогенез. Особливістю мікроскопічного поліангіїту є сегментарний некротизуючий васкуліт дрібних судин без ознак гранулематозного запалення. Крім васкуліту судин мікроциркуляторного русла може розвиватися некротизуючий артеріїт, гістологічно схожим на артеріїт при вузликовому поліартеріїті. Найчастіше уражаються дрібні судини нирок, легень і шкіри.

Патоморфологія: у шкірі — характерний розвиток дермального лейкоцитокластичного вену літу; у легенях розвивається некротизуючий альвеоліт із септальними капіляритами, масивною нейтрофільною інфільтрацією; після смерті хворого від легеневої кровотечі при аутопсії виявляють гемосидероз легень.

У нирках виявляють морфологічну картину фокального сегментарного некротизуючого гломерулонефриту з півмісяцями, який ідентичний гломерулонефриту при гранулематозі Вегенера. На відміну від останнього, ураженню нирок при мікроскопічному поліангіїті не властиві інтерстиціальні гранульози й некротизуючий васкуліт еферентних *vasa recta* та перитубулярних капілярів.

Клініка. Захворювання починається з гарячки, мігруючих артралгій і міалгій, геморагічної пурпури, зниження маси тіла. Близько третини хворих у дебюті хвороби страждають на виразково-некротичний риніт. На відміну від гранулематозу Вегенера зміни верхніх дихальних шляхів носять зворотний характер, не супроводжуються деструкцією тканин і тому не призводять до деформації носа.

При біопсії слизової оболонки носа не виявляється гранульом, а відзначають лише неспецифічне запалення. Прояви уражень внутрішніх органів при мікроскопічному поліангіїті і гранулематозі Вегенера схожі.

Прогноз визначає ураження легень і нирок.

Легені залучаються до патологічного процесу в 50% хворих. Клінічно відзначають кровохаркання, задишку, кашель, біль у грудній клітині. Найнебезпечнішим симптомом є легенева кровотеча, яка стає основною причиною смерті хворих мікроскопічним поліангіітом у гострому періоді. Рентгенологічно виявляють масивні інфільтрати в обох легенях, ознаки геморагічного альвеоліту.

Ураження нирок виявляють у 90-100% хворих на мікроскопічний поліангііт. Вони проявляються в більшості випадків симптоматикою швидкопрогресуючого гломерулонефриту з наростаючою нирковою недостатністю, стійкою гематурією й помірною протеїнурією, що, як правило, не досягає нефротичного рівня. Артеріальна гіпертензія виражена помірно і, на відміну від гранулематозу Вегенера, розвивається не часто.

Близько 20% хворих, як і при гранулематозі Вегенера, на момент встановлення діагнозу мають виражену ниркову недостатність і потребують проведення гемодіалізу, який надалі вдається припинити у більшості з них.

Поряд з нирками й легенями при мікроскопічному поліангііті уражаються шлунково-кишковий тракт і периферична нервова система. Характер їх ураження такий же, як і при гранулематозі Вегенера.

Діагностика. Мікроскопічний поліангііт діагностують на підставі клінічної картини, морфологічних і лабораторних даних. Однак, майже у 20% хворих не виявляють ANCA в крові, а біопсію нирки не завжди можливо провести. У цих випадках поєднання швидкопрогресуючого гломерулонефриту з іншими симптомами васкуліту дрібних судин дозволяє запідозрити некротизуючий васкуліт.

У хворих на мікроскопічний поліангііт виявляють збільшену ШОЕ, помірну гіпохромну анемію, яка наростає при легеневій кровотечі, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення концентрації С-реактивного білка.

На відміну від вузликowego поліартерііту маркери HBV відсутні в більшості пацієнтів. Майже у 80% хворих у крові виявляють ANCA, переважно до мієлопероксидази (p-ANCA), а в 30% — до c-ANCA.

Лікування мікроскопічного поліангііту як однієї з форм ANCA-асоційованого васкуліту полягає в поєднанні глюкокортикоїдів з цитостатиками. Принципи й режими імуносупресивної терапії аналогічні тим, що застосовуються для лікування гранулематозу Вегенера.

При лікуванні малоімунного швидкопрогресуючого гломерулонефриту в рамках мікроскопічного поліангііту можливе застосування коротшого курсу лікування циклофосфамідом для індукції ремісії з наступним переходом на терапію азатиоприном в якості підтримуючої терапії, хоча при

наявності геморагічного альвеоліту, що поєднується зі швидкопрогресуючим гломерулонефритом, такий режим терапії не використовують. Важкий легеневий васкуліт у рамках мікроскопічного поліангіїту є показанням для проведення повторних курсів плазмаферезу та внутрішньовенного введення імуноглобуліну. Іншим показанням для призначення імуноглобуліну вважають резистентність до активної імуносупресивної терапії, під якою розуміють відсутність ефекту (триваюче прогресування васкуліту) після 6 і більше тижнів застосування глюкокортикоїдів і цитостатичних препаратів.

Прогноз. Прогноз при мікроскопічному поліангіїті, як і при гранулематозі Вегенера, визначається ураженням легень і нирок. Прогностично несприятливим фактором щодо загального виживання хворих є кровохаркання. Рівень креатиніну в крові, який до початку лікування перевищує 150 мкмоль/л, є фактором ризику розвитку хронічної ниркової недостатності. Беручи до уваги частоту розвитку масивних легневих кровотеч, які є основною причиною смерті хворих на мікроскопічний поліангіїт, навіть при одночасному застосуванні глюкокортикоїдів і цитостатиків 5-річна виживаність становить 65%. Поряд із легневими кровотечами в гострому періоді летальний результат часто настає від інфекційних ускладнень.

2.3. Ураження нирок при пурпурі Шенлейна-Геноха

Пурпура Шенлейна-Геноха (синоніми: геморагічний капіляротоксикоз, геморагічний васкуліт, анафілактоїдна пурпура) — системний васкуліт, що вражає переважно судини мікроциркуляторного русла (артеріоли, капіляри та посткапілярні венули) і характеризується відкладенням в їх стінці імунних депозитів, які представлені переважно імуноглобуліном А, який клінічно проявляється пурпурою (шкірним геморагічним висипанням) у поєднанні з ураженням суглобів, шлунково-кишкового тракту й нирок.

Епідеміологія. Пурпура Шенлейна-Геноха (ПШГ) може розвинути в будь-якому віці, однак уражає переважно дітей. Дані про поширеність ПШГ варіюють залежно від використовуваних критеріїв діагностики, складаючи від 6,1 випадків на 100000 дітей у Нідерландах до 20,4 випадків на 100000 дітей у Великій Британії. Пік захворюваності припадає на вік від 2 до 6 років. Із віком частота нових випадків ПШГ знижується, складаючи в дорослих близько 1,3 випадків на 100000 населення на рік. Захворюваність на ПШГ не залежить від расової або етнічної приналежності. Чоловіки й жінки хворіють з однаковою частотою.

Частота ураження нирок при ПШГ у дорослих варіює від 45 до 85%. Однак серед усіх гломерулонефритів ГН, обумовлений ПШГ, становить лише 0,6-2%.

У 35-50% пацієнтів із ГН-ПШГ із трансплантованою ниркою відзначається рецидив хвороби в трансплантаті, у 10% — із повною втратою його функції.

Етіологія. Етіологія ПШГ — невідома. Провокуючими чинниками розглядають бактеріальні та вірусні інфекції респіраторного й шлунково-кишкового тракту, а також алкоголь (у тому числі неміцні напої), медикаментозні та харчові алергени, травми, укуси комах, вакцинацію, переохолодження.

Патогенез. ПШГ — це васкуліт дрібних судин із відкладенням імунних комплексів, що містять імуноглобуліни А (IgA) в артеріолах, капілярах і венах різних органів і тканин.

У виникненні ГН при ПШГ провідну роль відіграють зміни структури молекули IgA, обумовлені порушенням процесів глікозилювання й полімеризації і, як наслідок, порушення її взаємодії з білками матриксу, рецепторами до IgA на мезангіальних клітинах, лейкоцитах і гепатоцитах, з компонентами системи комплементу, які призводять до депонування полімерного IgA в мезангії та запуску синтезу різних цитокінів і факторів росту клітинами нирок і циркулюючими клітинами з розвитком характерних морфологічних змін.

Спільність патогенезу ГН при ПШГ із IgA-нефропатією спонукала до появи гіпотези про те, що вони є системними та локальними (нирковими) варіантами одного захворювання.

Морфологічні критерії при ГН, який асоційований із ПШГ, є аналогічними змінам при IgA-нефропатії.

При *світловій мікроскопії* спектр морфологічних змін є широким і варіює, у тому числі й у біоптатах окремого пацієнта:

- наявні характерні вогнищева або дифузна мезангіальна проліферація з розширенням позаклітинного матриксу;
- можлива різного ступеня вираженості інтра або екстракапілярна проліферація;
- можливий сегментарний некроз капілярів клубочка й утворення півмісяців;
- на пізніх стадіях хвороби відзначається інтерстиціальний фіброз, ангіосклероз, атрофія каналців.

Імунофлуоресцентне дослідження є основою діагностики IgA-нефропатії. Констатують наявність депозитів IgA (часто в поєднанні з де-

позитами IgM і/або IgG) в мезангії й у капілярних стінках клубочків. Майже завжди виявляють депозити C3, рідше C4; наявність депозитів C1q — не характерна.

При *електронній мікроскопії* характерними є відкладення електронно-щільного матеріалу в мезангії, рідше субендотеліально або субепітеліально, які відповідають імунним комплексам, що визначаються при імунофлуоресцентній мікроскопії.

Клінічна картина ПШГ має чотири характерні синдроми (шкірне геморагічне висипання, артропатія, абдомінальний синдром, ураження нирок), які можуть проявлятися в будь-якій послідовності протягом кількох днів або тижнів хвороби.

Шкірне висипання спостерігається в усіх хворих і є обов'язковим діагностичним критерієм ПШГ. Воно проявляється петехіями, пурпурою, ексхімозами. У деяких пацієнтів спочатку з'являється уртикарне висипання. Висипання зазвичай локалізуються на ногах і сідницях, але можуть виникати й на руках, обличчі, тулубі. Шкірне висипання, як правило, є першим клінічним проявом захворювання; надалі до нього приєднуються симптоми ураження інших органів і систем.

Артропатія (артралгії/артрити) найчастіше уражає колінні й гомілковоступеневі суглоби, проте, зміни завжди є доброякісними (неерозивними), стійкої деформації суглобів не виникає.

Ураження ШКТ проявляються болями в животі за типом колік, часто в поєднанні з нудотою, блюванням, закрепамі або діареєю (іноді в стільці присутні кров і слиз). Виражені абдомінальні часто обумовлюють важкий стан хворих на початку захворювання. У деяких випадках з'являються ознаки подразнення очеревини, як в результаті асептичного перитоніту на фоні васкуліту дрібних судин очеревини, так і при перфорації стінки кишечника. Найчастіші ускладнення: шлунково-кишкова кровотеча, тонкокишкова непрохідність, панкреатит, апендицит, холецистит, мальабсорбція.

Ураження нирок при ПШГ проявляється гломерулонефритом — від ізольованої безсимптомної мікрогематурії до швидкопрогресуючого ГН.

Гематурія спостерігається в більшості хворих: майже в половині — мікрогематурія (часто в поєднанні з протеїнурією), приблизно в 1/3 — макрогематурія (як правило, на початку захворювання, але може виникати пізніше на тлі респіраторних інфекцій або загострень шкірного васкуліту). Крім того, у сечі виявляють зернисті циліндри, які містять еритроцити.

Протеїнурія може бути різною, частіше невеликою (< 1 г/добу), але можливий також розвиток вираженої протеїнурії з формуванням нефротичного синдрому (НС).

Артеріальна гіпертензія виникає в 14-20% випадків.

Порушення функції нирок може ститися на будь-якій стадії ІgА-нефропатії (як у дебюті, так і при ХНН) внаслідок важкого гострого імунного ушкодження з розвитком некротизуючого ГН із півмісяцями або мнущої оклюзії каналців еритроцитами.

Хронічна ниркова недостатність розвивається, як правило, у дорослих. Можливе підвищення рівня ІgА.

Діагностика й диференціальний діагноз. Діагноз ПШГ встановлюють при наявності шкірного геморагічного висипання в поєднанні з одним з таких критеріїв: абдоміналгії; артралгії/суглобовий синдром; відкладення ІgА в уражених тканинах та органах (зазвичай виявляються при біопсії шкіри і/або нирок); протеїнурія більше 0,3 г/добу і/або гематурія більше 5 еритроцитів у полі зору.

Необхіден ретельний збір анамнезу, комплексна оцінка результатів клінічного, лабораторного та інструментального обстежень для виключення інших захворювань, при яких може виникати шкірне геморагічне (або схоже на нього висипання) в поєднанні з ураженням нирок. Слід виключити:

- васкуліти з ураженням дрібних судин: АНЦА -асоційовані васкуліти, СЧВ, криоглобулінемічний васкуліт;
- захворювання органів шлунково-кишкового тракту, у тому числі хронічні захворювання кишечника (наприклад, хворобу Крона), вторинний лейкоцитокластичний васкуліт при гострих і хронічних дифузних захворюваннях печінки, ієрсиніоз;
- пухлини/лімфопрліферативні захворювання;
- тромбоцитопенії: всі форми, особливо автоімунну тромбоцитопенічну пурпуру;
- ізольовані шкірні васкуліти (зокрема, васкуліт Шамберга);
- спадкові захворювання (зокрема, хворобу Фабрі, спадкову геморагічну телеангіектазію Ослера-Рандю-Вебера);
- інфекційні захворювання: інфекційний ендокардит, сепсис.

Ниркові форми ГН при ПШГ слід диференціювати з іншими мезангіальними формами ГН і низкою спадкових нефропатій, які перебігають із гематурією (синдром Альпорта, хвороба тонких мембран).

Клінічні прояви ІgА-нефропатії при ПШГ не відрізняються від ідіопатичного варіанту захворювання та інших її вторинних форм, у зв'язку з цим необхідно виключення всіх можливих вторинних причин нефропатії.

Лікування. Специфічного (етіологічного) лікування ПШГ на цей час не існує. Основна мета терапії — усунути симптоми артралгії, абдоміналгії

та інші прояви, попередити ускладнення, а при ураженні нирок — відтермінувати початок замісної ниркової терапії.

Лікування ГН при ПШГ визначається особливостями клінічної картини та включає патогенетичну, симптоматичну терапію й лікування ускладнень.

Показання до госпіталізації — дебют захворювання з порушенням функції нирок і/або розвитком нефротичного синдрому.

Немедикаментозні методи. Режим — постільний при виражених набряках, макрогематурії, при поліпшенні стану режим поступово розширюють.

Дієта:

- з обмеженням споживання солі (до 1-2 г/добу) і рідини в гострий період хвороби, особливо при швидкому наростанні набряків, олігурії та АГ; обсяг рідини розраховують, виходячи з діурезу за попередній день з урахуванням позаниркових втрат, прийом рідини не повинен перевищувати діурез більше ніж на 200 мл;
- з обмеженням білка до 0,5 г/кг/добу при зниженні функції нирок менше 60 мл/хв (до нормалізації ШКФ і рівня креатиніну в крові, але не довше 2-4 тижнів).
- гіпоалергенна дієта з виключенням продуктів, які містять облігатні алергени (шоколад, кава, какао, цитрусові — лимони, апельсини, грейпфрут, мандарини; куряче м'ясо, чіпси, газовані кольорові напої, горішки, сухарики солоні, усі червоні овочі та фрукти).

Відбір хворих в групи терапії здійснюється відповідно до виявлених ризиків прогресування ниркової недостатності.

Хворим з ізольованою мікрогематурією, а також із поєднанням гематурії з мінімальною протеїнурією (< 0,5 г/добу), нормальною ШКФ і відсутністю АГ, лікування не показано. Ці пацієнти повинні перебувати під наглядом нефролога та один раз на 6-12 місяців проходити обстеження (оцінка протеїнурії, рівня креатиніну/ШКФ, АТ) для своєчасного виявлення показань до початку терапії.

При персистуванні протеїнурії > 0,5-1 г/добу показана нефропротективна терапія ІАПФ/БРА.

При гостронейфритичному синдромі і/або ПУ нефротичного рівня або нефротичному синдромі, а також при персистуванні протеїнурії > 0,5-1 г/добу (незважаючи на терапію ІАПФ/БРА) і ШКФ > 50 мл/хв на 1,73 м² показана імуносупресивна терапія (ІСТ).

При швидкопрогресуючому погіршенні функції нирок, наявності більше 50% півмісяців у біоптаті нирки показана активна ІСТ у поєднанні з плазмаферезом.

До факторів прогресування гломерулонефриту при ПШГ відносять:

I. Клініко-лабораторні: поєднання нефротичного й гострого нефритичного синдромів у дебюті захворювання; нефротичний синдром у дебюті захворювання; протеїнурія більше 1 г/добу; зниження ШКФ або підвищення рівня креатиніну в крові в дебюті або протягом захворювання; артеріальна гіпертензія в дебюті й протягом захворювання.

II. Морфологічні: наявність півмісяців більше, ніж в 50% ниркових клубочків.

Медикаментозна терапія. *Нефропротекторна терапія.* Дорослим пацієнтам із ГН при ПШГ проводиться лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторами рецепторів ангіотензину II при протеїнурії від 0,5-1 г/добу, однак, доказова база щодо застосування препаратів, які блокують РААС у дорослих із ГН-ПШГ, відсутня. У дослідженнях у дітей показана ефективність іАПФ щодо зниження протеїнурії й попередження зниження ШКФ.

Імуносупресивна терапія. Дорослим пацієнтам із протеїнурією понад > 1 г/добу або при персистуючій протеїнурії, незважаючи на застосування іАПФ/БРА, і ШКФ > 50 мл/хв на 1,73 м², пропонується проведення 6-місячного курсу монотерапії кортикостероїдами.

Приєднання імуносупресивної терапії може бути виправдане при відсутності поліпшення на тлі нефропротективної терапії або при високому ризику прогресування, проте оптимальний термін початку ІСТ не визначений. Існує думка про те, що при ГН-ПШГ лікування глюкокортикостероїдами слід починати раніше, ніж при ідіопатичній ІgА-нефропатії.

Рандомізовані клінічні дослідження, присвячені вивченню ефективності різних методів терапії та медикаментозних засобів, малочисельні, не доведені переваги поєднання преднізолону й циклофосфаміду при лікуванні ГН-ПШГ у дорослих, за винятком його прогресуючих форм. У низці проведених досліджень у дітей продемонстрована ефективність терапії глюкокортикостероїдами в поєднанні з азатиоприном, циклофосфамідом, циклоспорином і плазмафарезом.

Таким чином, відсутність достатньої кількості доказів не дозволяє рекомендувати кращі схеми терапії цієї категорії хворих на ГН-ПШГ.

Лікування ГН-ПШГ із півмісяцями. Дорослим пацієнтам із півмісячним ГН-ПШГ, нефротичним синдромом і/або швидким погіршенням функції нирок доцільно проводити лікування глюкокортикостероїдами й циклофосфамідом за схемою, яка аналогічна схемі лікування АНЦА-васкулітів. Не рекомендується використовувати глюкокортикостероїди для попередження розвитку ГН-ПШГ. За даними кількох РКД, глюкокортикостероїди

не попереджають ризик розвитку ураження нирок при ПШГ у дітей. Додаткова база для дорослих відсутня.

Усунення вогнищ інфекції. При чіткому зв'язку рецидивів ГН-ПШГ із загостреннями хронічних інфекцій доцільна санація вогнищ інфекції, які провокують загострення захворювання. Деякі автори рекомендують виконання тонзилектомії при розвитку ГН-ПШГ, однак переконливі докази такої тактики відсутні.

Застосування дезагрегантів, антикоагулянтів. На цей час дезагреганти та антикоагулянти застосовуються, головним чином, у складі комплексної терапії при важких формах ГН-ПШГ, їх ефективність при інших формах ГН-ПШГ не доведена.

Прогноз. Незважаючи на те, що протягом першого року хвороби прогноз ГН-ПШГ виглядає сприятливим, віддалений прогноз виявляється гіршим. Ризик прогресування ГН із розвитком ниркової недостатності в дітей складає від 5 до 15%, у дорослих він може сягати 50% (у середньому 30%).

2.4. Ураження нирок при гранульоматозі Вегенера

Гранульоматоз Вегенера (сучасна назва — гранульоматоз з поліангіїтом) — гранульоматозно-некротизуючий васкуліт, який вражає дрібні судини верхніх дихальних шляхів, легенів і нирок. Захворювання зустрічається в осіб будь-якого віку (частіше у віці 40-50 років). Уперше описаний в 1936 році.

Етіологія та патогенез. В основі захворювання лежить утворення особливих білків-антитіл до клітин крові — нейтрофілів. Взаємодіючи з нейтрофілами, вони сприяють прилипанню останніх до стінки судини й вивільненню з них хімічно активних речовин. Ці речовини викликають пошкодження судинної стінки з формуванням місцевого запалення. У процесі запалення утворюються специфічні щільні вузлики — гранульоми. Гранульоми можуть досягати великих розмірів і характеризуються тенденцією до руйнування стінки судин і розвитку кровотеч. На третьому етапі уражуються нирки.

При морфологічному дослідженні виявляють поєднання трьох типів змін:

- 1) некротизуюче гранульоматозне ураження верхніх і/або нижніх дихальних шляхів зі схильністю до розпаду;
- 2) некротизуючий васкуліт дрібних і середніх артерій легень, нирок, іноді й інших органів;

3) дифузний гломерулонефрит: особливістю гранульом є наявність великої кількості гігантських багатоядерних клітин, до морфологічних особливостей гломерулонефриту при грануломатозі Вегенера відносяться некротизуючий васкуліт дрібних і середніх артерій, фібриноїдний некроз із деструкцією.

Клініка. Для грануломатозу Вегенера характерна тріада — ураження верхніх дихальних шляхів, легень і нирок. Хвороба зазвичай починається поступово, часто з риніту, синуситу. Першими ознаками хвороби можуть бути ураження легень (надсадний кашель, іноді кровохаркання) або гнійний отит. Рідше грануломатоз Вегенера починається з ураження очей, шкіри, виразкового стоматиту. У більшості хворих на початку хвороби спостерігаються погане самопочуття, схуднення, анорексія, лихоманка.

Ураження верхніх дихальних шляхів. Хворі скаржаться на нежить із гнійно-кров'янистими виділеннями з носа, закладеність носа, сухі кірки, носові кровотечі, відсутність нюху, головний біль, можливі локальні набряки в ділянці спинки носа або однієї полсвини обличчя. При подальшому прогресуванні процесу розвиваються виразково-некротичні зміни слизових оболонок із залученням глотки, гортані, трахеї. Нерідко їх супроводжують виразковий стоматит, глосит, отит; у важких випадках — пародонтоз із випаданням зубів, руйнуванням хряща й кісткової тканини носової перетинки, сидлоподібною деформацією носа, перфорацією носової перетинки, верхньощелепної пазухи та орбіти.

Ураження легень. Відзначаються кашель, іноді надсадний, кровохаркання, біль у грудній клітині, задишка. У хворих вислуховують сухі й вологі хрипи, крепітацію.

Ураження нирок. Частіше перебігає як швидкопрогресуючий гломерулонефрит із розвитком ниркової недостатності. Протеїнурія досягає 3 г/добу і більше, в окремих хворих розвивається нефротичний синдром. Мікрогематурія — постійна ознака гломерулонефриту при грануломатозі Вегенера; вона обумовлена васкулітом ниркових судин і свідчить про активність процесу.

Ураження органів шлунково-кишкового тракту характеризується порушенням стільця за типом діареї, болями в навколопупковій ділянці. За наявності виразок можливе виникнення кишкової кровотечі.

Ураження очей характеризується зниженням зору. При утворенні гранульом позаду очного яблука формується екзофтальм (зміщення очного яблука вперед), що в більшості випадків приводить до сліпоті.

ШОЕ зазвичай збільшена, відзначаються лейкоцитоз, іноді еозинофілія, нерідко визначаються гіпохромна анемія і тромбоцитоз. У половини хворих виявляють ревматоїдний фактор.

Діагноз і диференціальний діагноз. Велике значення в діагностиці, крім клінічних даних, мають результати біопсії слизових оболонок носа та навколоносових пазух, а також наявність антитіл до цитоплазми нейтрофілів у крові. Диференціальну діагностику проводять з іншими системними васкулітами, гранульоматозними процесами (саркоїдоз, бериліоз), інфекційними гранульомами (туберкульоз, сифіліс, мікоз), злоякісними пухлинами.

Виявлення в крові антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл є головним аргументом на користь цього діагнозу.

Прогноз. Гранульоматоз Вегенера раніше вважався захворюванням із незмінно злоякісним перебігом і дуже високою смертністю пацієнтів уже в перший рік хвороби.

Прийнято вважати, що прогноз гранульоматозу Вегенера кардинально змінився після введення в практику його лікування комбінації глюкокортикоїдів і циклофосфану. Дійсно, окремі спостереження засвідчують те, що тривалість життя хворих на гранулематоз Вегенера зараз може становити до 20 років і більше. Однак, сучасна терапія не дозволяє домогтися повного одужання хворих. Більше того, із початку 1990-х років стали виникати серйозні проблеми, пов'язані з безперервною імуносупресивною терапією.

2.5. Ураження нирок при синдромі Чарджа-Стросс

Синдром Чарджа-Стросс (СЧС) — запально-алергічне ураження дрібних і середніх судин (капілярів, венул, артеріол), яке перебігає з утворенням некротизуючих еозинофільних гранульом і має характерні клінічні прояви у вигляді бронхіальної астми, еозінофілії та легневих інфільтратів.

Епідеміологія. Щорічна захворюваність на СЧС становить від 0,5 до 6,8 на 1 мільйон населення, а поширеність залежно від використовуваних класифікаційних критеріїв — від 10,7 до 13 на 1 мільйон населення. Поширеність СЧС є більшою у північних широтах порівняно з південною частиною Європи та у жителів міст порівняно з сільськими районами. Установлено й те, що середній вік початку захворювання припадає на 38-52 років (у діапазоні 7-74 років). При цьому СЧС однаково часто зустрічається в чоловіків і жінок.

Важливо відзначити: існують певні труднощі в діагностиці патології. Тому можлива, як гіпердіагностика СЧС, так і, навпаки, випадки, коли захворювання залишається непоміченим.

У хворих на бронхіальну астму поширеність значно вище, приблизно один випадок на 15000.

Протягом останніх 10 років поширеність СЧС у світі значно зросла. Поширеність СЧС в Україні невідома, оскільки це захворювання в нашій країні лише почало вивчатися і реєструватися.

Етіологія СЧС — невідома. Не виявлено зв'язку захворювання з інфекцією, зокрема з вірусом гепатиту В (як при вузликовому поліартеріїті). Відзначається те, що в низці випадків СЧС виникав після вакцинації, проведення гіпосенсибілізації, застосування макролідів, хінідину, препаратів для лікування бронхіальної астми — антагоністів лейкотрієнових рецепторів і омалізумабу — препарату на основі моноклональних антитіл, спрямованих проти імуноглобуліну Е, однак, наявності причинно-наслідкового зв'язку поки не виявлено. Передбачається, що прийом антагоністів лейкотрієнових рецепторів і зменшення дози або відміна системних глюкокортикоїдів призводить до погіршення перебігу бронхіальної астми, внаслідок чого й відбувається маніфестація СЧС.

Відзначають вищу щорічну захворюваність на СЧС у пацієнтів із бронхіальною астмою, які не отримували антагоністів лейкотрієнових рецепторів або лікувалися препаратами цього класу.

Спадкова схильність до СЧС — не описана. Однак, в генетичних дослідженнях показано участь низки певних спадкових факторів, зокрема, гаплотипу інтерлейкіну-10 — ІЛ-10,2, який асоціюється з підвищеною експресією ІЛ-10; алельних варіантів HLA-DRB1x04 і HLA-DRB1x07 і гена HLA-DRB4, які частіше визначаються у пацієнтів із СЧС, ніж у здорових осіб, і, можливо, поліморфізму CD226 Gly307Ser.

Патогенез СЧС залишається недостатньо вивченим. Особливістю захворювання є значна еозинофілія в крові й тканинах, що асоціюється з активністю захворювання. Встановлено те, що в пацієнтів із СЧС в активній фазі захворювання еозинофіли експресують поверхневі маркери активації й секретують біологічно активні білки, що призводять до тканинного пошкодження. Безсумнівно, у патогенезі СЧС беруть участь цитокіни. Показано, що збільшення вмісту ІЛ-6 в сироватці крові передуює зростанню ревматоїдних факторів у сироватці крові та визначається на початку загострення СЧС. Таким чином, ІЛ-6 може бути важливим пусковим фактором. Установлено й те, що в пацієнтів із СЧС відзначається істотне зростання рівня інтерферону- α й ІЛ-2, а також помірне підвищення ФНП- α і ІЛ-1 β , яке аналогічно спостерігається при вузликовому периартеріїті. Передбачається, що еозинофілія підтримується високим рівнем ІЛ-5 у крові, який продукується, головним чином, активованими лімфоцитами

типу Th2. Доведено, що при рефрактерному перебігу СЧС уведення мелізумаба — антитіл до інтерлейкіну-5 — сприяє покращанню клінічного перебігу.

Результати біопсії уражених периферичних нервових волокон свідчать про те, що при епіневральному некротизуючому васкуліті починають чисельно переважати активовані цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8+ цитотоксичні Т-клітини і CD4+ Т-хелпери) над еозинофілами, включаючи й запальний ексудат. Іноді в запальному ексудаті виявляються CD20+ (В-лімфоцити), можливим є також визначення імуноглобуліну Е (IgE) та антитіл до С3d.

Передбачається, що АНЦА до мієлопероксидази відіграють важливу роль у патогенезі ушкодження судинної стінки за допомогою активації нейтрофілів, адгезії поліморфноядерних клітин до ендотеліальних клітин судин із подальшим пошкодженням ендотелію. Доведено, що в осіб із СЧС титри пАНЦА корелюють із тяжкістю захворювання: зниження відображає ефективність проведеної імуносупресивної терапії і, навпаки, зростання титрів пАНЦА є свідченням загострення захворювання.

Патоморфологія. Патологічні зміни в легеневій тканині досліджені недостатньо. Вони мають, переважно, варіабельний характер. Найвираженішими з них є некротичні зміни та утворення каверн. У багатьох судинах виявляються тромби й ділянки крововиливів, на пізніших стадіях виявляють розростання рубцевої сполучної тканини. Гістологічні зміни при СЧС характеризуються поєднанням некротизуючої гранульоми, васкуліту дрібних і середніх судин, а також розвитком еозинофільної пневмонії. У хворих, які не лікувалися стероїдними препаратами, виявляють великі еозинофільні інфільтрати, переважно інтерстиціальні й периваскулярні.

Некротизуюча запальна гранульома розташована екстраваскулярно, судини в патологічний процес залучаються рідко. Гранульома характеризується появою некротичної зони, яка оточена епітеліоїдними гістіоцитами. Для цього типу гранульом типовим є значний вміст еозинофілів і кристалів Шарко-Лейдена. У строкатій морфологічній картині спостерігаються також саркоїдподібні гранульоми.

Іншою визначальною ознакою первинного системного васкуліту при СЧС є морфологічні зміни в стінках судин. У процес втягаються дрібні артерії та вени, стінки судин інфільтровані клітинами, диференційно-діагностичне значення має поява еозинофілів і гігантських клітин. Запальна реакція перебуває на різних етапах розвитку, тому, крім гострофазових реакцій, спостерігаються їх наслідки у вигляді рубцевих склеротичних змін у судинах і легеневій тканині.

Морфологічна картина доповнюється змінами у бронхах і бронхіолах, які характерні для бронхіальної астми. Стінка бронхів інфільтрована еозинофілами, слизова набрякла, гладкі м'язи знаходяться в стані гіпертрофії, наявна метаплазія келихоподібних клітин, відбувається значне потовщення базальної мембрани, формуються слизові пробки в просвіті термінального відділу дихальних шляхів. Інтерстиційна тканина легень, так само як і інтраальвеолярний простір, інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами й гістіоцитами.

Трансбронхіальна біопсія зазвичай дозволяє отримати достатній матеріал для проведення гістологічного дослідження, і тільки в рідкісних випадках рекомендується проведення відкритої біопсії легень. Типовими морфологічними рисами васкуліту є виражена інфільтрація еозинофілами стінки дрібних судин.

Клініка. У своєму розвитку синдром Чарджа-Стросс проходить три стадії. Продромальна стадія може тривати кілька років. При типовому перебігу синдром Чарджа-Стросс починається з ураження респіраторного тракту. З'являються алергічний риніт, симптоми носової обструкції, поліпозні розростання слизової носа, рецидивуючі синусити, затяжні бронхіти з астматичним компонентом, бронхіальна астма.

Друга стадія синдрому Чарджа-Стросс характеризується підвищенням рівня еозинофілів у периферичній крові й тканинах; проявляється важкими формами бронхіальної астми з сильними нападами кашлю та експіраторної задухи, кровохарканням. Напади бронхоспазму супроводжуються вираженою слабкістю, тривалою лихоманкою, болем у м'язах, схудненням. Хронічна еозинофільна інфільтрація легень може призвести до розвитку бронхоектатичної хвороби, еозинофільної пневмонії, еозинофільного плевриту. При появі плеврального випоту відмічається біль у грудній клітині при диханні, посилення задишки.

Третя стадія синдрому Чарджа-Стросс характеризується розвитком і домінуванням ознак системного васкуліту з поліорганими ураженнями. При генералізації синдрому Чарджа-Стросс ступінь тяжкості бронхіальної астми зменшується. Період між появою симптомів бронхіальної астми й васкуліту становить, у середньому, 2-3 роки (що коротше проміжок, тим несприятливіший прогноз захворювання). Відзначається висока еозинофілія — 35-85%.

Серцево-судинна система може відреагувати розвитком міокардиту, коронарїту, констриктивного перикардиту, недостатності мітрального й тристулкового клапанів, інфаркту міокарда, пристінкового фібропластичного ендокардиту Лефлера. Ураження коронарних судин може стати причиною раптової смерті хворих на синдром Чарджа-Стросс.

Для ураження нервової системи характерними є периферичні нейропатії (мононейропатія, дистальна полінейропатія за типом «рукавичок або панчіх», радикулопатії, нейропатія зорового нерва), патології ЦНС (геморагічний інсульт, епілептичні напади, емоційні розлади).

У шлунково-кишковому тракті відзначається розвиток еозинофільного гастроентериту (біль у животі, нудота, блювання, діарея), рідше — кровотечі, перфорація шлунка або кишечника, перитоніт, кишкова непрохідність.

При синдромі Чарджа-Стросс виникає поліморфне ураження шкіри у вигляді болючої геморагічної пурпури на нижніх кінцівках, підшкірних вузликів, еритеми, кропив'янки й некротичних пухирців. Часто спостерігаються поліартралгії та не прогресуючий мігруючий артрит.

Ураження нирок Ураження нирок не є частим клінічним проявом. В одному з проведених досліджень патологія нирок виявлена в 27%: у половини з них — швидкопрогресуюча або гостра ниркова недостатність (концентрація креатиніну в плазмі крові $> 1,4$ мг/дл або > 124 мкмоль/л); в інших — протеїнурія та мікрогематурія. При проведенні біопсії в 11 із 16 пацієнтів виявлено некротизуючий гломерулонефрит. Позитивний тест на АНЦА визначався в усіх пацієнтів із гломерулонефритом й у 26% хворих без патології нирок. Може спостерігатися підвищення артеріального тиску (у 10-30% хворих із СЧС) внаслідок ураження нирок або як ускладнення терапії глюкокортикоїдами.

Діагностика. Основними діагностичними маркерами СЧС є:

- 1) переважання серед хворих жінок;
- 2) лихоманка та схуднення;
- 3) БА (на момент огляду або в анамнезі);
- 4) ГН (протеїнурія, мікрогематурія без порушення функції нирок), ШПГН — не характерний;
- 5) міалгії;
- 6) абдоміналгії;
- 7) поліневрит;
- 8) коронаріт;
- 9) еозинофілія (15-85% еозинофілів в периферичній крові);
- 10) АТ до цитоплазми нейтрофілів в сироватці крові.

Діагноз СЧС ґрунтується на характерній клінічній картині. Американською колегією ревматологів були розроблені діагностичні критерії, за якими наявність 4 ознак з 6 наведених нижче свідчить на користь СЧС:

1. Астма.
2. Еозинофілія.
3. Нейропатія.

4. Інфільтрати в легенях.
5. Ушкодження придаткових пазух носа.
6. Еозинофільний васкуліт.

Еозинофілія зустрічається практично в усіх пацієнтів і може сягати 75% від периферичних клітин крові.

Рентгенологічні зміни в легенях у вигляді летючих інфільтратів дуже поширені при СЧС.

Для підтвердження діагнозу можливе виконання біопсії тканин: може бути виявлена еозинофілія, некротичний васкуліт, а іноді, і гранульоматозне запалення.

Вирішального значення в лабораторній діагностиці СЧС надається встановленню фактів гіпереозинофілії, підвищення рівня загального IgE і перинуклеарних антитіл з антимієлопероксидазною активністю (P-ANCA).

Лікування синдрому проводиться у двох напрямках. Перш за все, необхідно негайно усунути запалення кровоносних судин (васкуліт), а потім послабити активність імунної системи. Лікування хворих на легку форму полягає в монотерапії глюкокортикоїдами. За неефективності глюкокортикоїдів і агресивному перебігу хвороби можливе використання інших імуносупресивних режимів, наприклад, з циклофосфамідом.

Залежно від тяжкості захворювання преднізолон призначається в дозі 40-60 мг/добу протягом кількох тижнів із поступовим зниженням. Не зважаючи на відносну доброякісність запального процесу, для досягнення клінічного ефекту часто необхіден тривалий прийом високих доз препарату. Відміна ГКС можлива не раніше ніж через рік від початку лікування.

При недостатній ефективності преднізолону використовують циклофосфамід, азатиоприн, хлорбутин у загальноприйнятих дозах.

Стійка клінічна ремісія й позитивні лабораторні показники дозволяють перейти на альтернуючу схему прийому ГКС.

Однак, у клінічній практиці зустрічаються хворі, в яких розвивається резистентність до терапії ГКС, що в підсумку призводить до загострення захворювання.

Оптимізація протизапальної терапії може бути досягнута за рахунок поєданого призначення ГКС і циклофосфаміду. Останній призначають із розрахунку 2 мг на кг маси тіла в день.

Терапія розрахована на рік: дозу циклофосфаміду слід коригувати залежно від функції нирок і показників білої крові. При важких загостреннях СЧС показаним є проведення плазмаферезу.

При життєнебезпечних загостреннях первинного системного васкуліту показане проведення пульс-терапії метилпреднізолоном (15 мг/кг

внутрішньовенно вводиться протягом однієї години, термін — 3-6 днів). Можливим є поєднання метилпреднізолону та циклофосфаміду у вигляді пульс-терапії.

Прогноз за відсутності адекватного лікування — несприятливий, п'ятирічне виживання не перевищує 25%. Основною причиною смерті є ураження легень і серця. Також частою причиною смерті є геморагічний інсульт. При призначенні глюкокортикоїдів п'ятирічне виживання збільшується вдвічі.

2.6. Ураження нирок при неспецифічному аортоартеріїті

Неспецифічний аортоартеріїт (синоніми: артеріїт чи хвороба Такаясу, синдром дуги аорти, первинний артеріїт дуги аорти, облітеруючий артеріїт брахіоцефальних артерій, артеріїт молодих жінок, хвороба відсутності пульсу, синдром Мартореля) — захворювання невідомої етіології, яке характеризується неспецифічним продуктивним запаленням стінок аорти, її гілок з облітерацією їхніх гирл, а також великих артерій м'язового типу. Клінічно проявляється зниженням тиску, ослабленням пульсу та зменшенням кровотоку в стенозованих артеріях, частіше верхньої половини тулуба й голови.

Епідеміологія. Захворювання зустрічається в усіх країнах світу, проте найпоширеніше в Японії, Південно-Східній Азії, Індії, Китаї, у країнах Латинської Америки. Виділяють деякі географічні особливості поширення неспецифічного аортоартеріїту різної локалізації: в Японії частіше спостерігаються ураження висхідної аорти й гілок її дуги, у Росії переважає аортит брахіоцефальних артерій і поєднане ураження гілок дуги аорти й торако-абдомінального відділу аорти, у країнах Південно-Східної Азії — ниркових артерій і низхідного відділу аорти.

Неспецифічний аортоартеріїт переважно зустрічається в молодих жінок (відношення захворюваності жінок і чоловіків — 8:1) зазвичай у віці від 20 до 30 років. Захворюваність на неспецифічний аортоартеріїт становить 2,6 випадків на 1 млн населення з можливим збільшенням, оскільки дані про захворюваність і поширеність обмежені. У той же час, у Східній Азії його частота в 100 разів вища. Неспецифічний аортоартеріїт є поширеною причиною реноваскулярної гіпертензії в Індії, а в італійському дослідженні відзначено, що при артеріїті Такаясу нерідко виявляється аневризма аорти.

Етіологія. Причини виникнення хвороби Такаясу до кінця не встановлені. Натепер учені припускають, що до аспектів, які збільшують ризик

розвитку стану, відноситься наявність мікобактерії туберкульозу і вірусів. На це наштовхує та думка, що в більше ніж 50% пацієнтів віднаходять туберкульоз.

Патогенез. Дебют захворювання пов'язують із впливом інфекційно-алергічних агентів та автоімунною агресією. Відкладаючись в судинних стінках, імунні комплекси викликають гранульоматозне запалення й звуження внутрішнього діаметра судини, що сприяє тромбоутворенню. Результатом неспецифічного аортоартеріїту є склеротичні зміни в проксимальних сегментах артерій середнього й дрібного калібру.

Артеріїт Такаюсу характеризується гранульоматозним запаленням аорти та її основних гілок, що призводить до стенозу, тромбозу й аневризми, ураження носить сегментарний характер. На ранніх стадіях захворювання має місце моноклеарна інфільтрація зовнішнього (адвентициального) шару артерії.

Розвиток фіброзу й потовщення інтими сприяє звуженню просвіту судин. До потовщення стінки судини призводить вивільнення тромбоцитарного фактора росту з подальшою проліферацією міофібробластів. Стенози судин є найпоширенішим ураженням у пацієнтів з хворобою Такаюсу та виявляються у 90% випадків, у 45% пацієнтів виявляють аневризми. Тромбозу сприяє активація ендотелію та гіперкоагуляція. Артеріальні сегментарні стенози призводять до симптомів ішемії. Хронічна серцева недостатність при артеріїті Такаюсу має місце в результаті артеріальної гіпертензії, стенозу аорти, міокардиту. Причиною розвитку гранулематозного васкуліту вважають активацію Т-хелперів антигенами, відкладеними у стінках судин із подальшим вивільненням цитокінів, хемотаксисом моноцитів, які обумовлюють пошкодження ендотелію та утворення гранульом у стінці судини. Доказом автоімунної природи захворювання є виявлення в сироватці крові пацієнтів з артеріїтом Такаюсу циркулюючих антиаортальних й антиендотеліальних антитіл. У пацієнтів з артеріїтом Такаюсу має місце підвищений рівень фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-6. При гістологічному дослідженні в стінці судин при артеріїті Такаюсу виявляють IgG, IgM, відкладення пропердину. В неактивній стадії захворювання кількість В-лімфоцитів при артеріїті Такаюсу — не змінена, і, навпаки, під час рецидиву кількість В-лімфоцитів збільшується, що дозволяє вважати В-лімфоцити мішенню для терапевтичних стратегій.

Молекулярно-генетичний аналіз показав, що сприйнятливість до артеріїту Такаюсу пов'язана з носійством генів HLA-B x 52:01, HLA-B x 67:01, HLAB/MICA, HLA-DQB1/DRB1, IL12B. Сприйнятливість до артеріїту Такаюсу збільшується в індивідуумів, які мають в амінокислотній послідовнос-

ті білка HLA-B у 171 положенні гістидин, у 67 положенні — фенілаланін, і при виявленні локусу FCGR2A/FCGR3A на хромосомі 1.

Патоморфологія. Динаміка морфологічних змін має певну закономірність. Виявляється гранулематозний артеріїт із переважанням в інфільтраті мононуклеарів із невеликою кількістю гігантських багатоядерних клітин. На цьому етапі процес локалізується в адвентиції й середній оболонці судини, а також у ділянці *vasa vasorum*. При прогресуванні захворювання формуються фіброзні гранульоми, руйнуються еластичні волокна, некротизуються гладенькі м'язи судинної стінки. Згодом виникає потовщення інтими й середньої оболонки судини, що обумовлено проліферацією гладком'язових клітин, депозицією колагену та мукополісахаридів. Можливий розвиток пристінкового тромбозу. У кінцевій стадії запалення, у тому числі й на тлі терапії, спостерігається фіброз інтими та адвентиції, явища дегенерації середньої оболонки судини з мізерною мононуклеарною інфільтрацією.

Для цього захворювання характерним є ураження всіх шарів стінки судин, що відходять від аорти з переважною локалізацією патологічного процесу в гирлах. Тому найбільшого поширення одержав неспецифічний аортоартеріїт, що відображає клініко-морфологічну сутність процесу. Однак, в англійській літературі частіше використовується термін «артеріїт Такаюсу».

Існують 4 види судинного ураження при артеріїті Такаюсу: стеноз, оклюзія, дилатація, аневризма. Причому, для цього захворювання властиве множинне сегментарне ураження аорти та її гілок із наявністю стенозів, оклюзії, утворенням аневризм в одного й того ж пацієнта. Спочатку запальний процес локалізується в медії та адвентиції судини, а потім переходить на паравазальну клітковину. Ураження інтими носить вторинний реактивно-гіперпластичний характер

Класифікація. Відповідно до прийнятої клінічної класифікації виділяють 4 типи ураження аорти при неспецифічному аортоартеріїті:

- I тип — ізольоване ураження гілок дуги аорти;
- II тип — ураження тільки торакоабдомінального сегмента аорти з вісцеральними гілками й нирковими артеріями без залучення гілок дуги аорти;
- III тип (або змішаний) є комбінацію перших двох варіантів;
- IV тип — можуть залучатися будь-які відділи аорти, але з обов'язковим залученням гілок легеневої артерії.

Клініка. Відповідно до класифікації основні клінічні симптоми захворювання можуть бути представлені у вигляді 10 синдромів:

- синдром загальнозапальних реакцій;
- синдром ураження гілок дуги аорти,
- синдром стенозування торакоабдомінальної аорти або коарктаційний синдром;
- синдром вазоренальної гіпертензії;
- синдром абдомінальної ішемії;
- синдром ураження біфуркації аорти;
- коронарний синдром;
- синдром аортальної недостатності;
- синдром ураження легеневої артерії;
- аневризматичний синдром.

За характером перебігу запального процесу виділяють гостру, підгостру та хронічну стадії неспецифічного аортоартеріїту. Описані такі варіанти клінічного перебігу неспецифічного аортоартеріїту: латентний, підгострий і безперервно рецидивний.

Класифікаційні критерії. На сьогодні у світовій практиці при постановці діагнозу неспецифічного аортоартеріїту використовують критерії, запропоновані Американською колегією ревматологів, 1990 р. Наявність будь-яких трьох або більше критеріїв артеріїту Такаюса характеризується чутливістю 91% і специфічністю 98%.

До класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматологів для артеріїту Такаюса відносяться:

- розвиток клінічних проявів, властивих артеріїту Такаюса, у віці до 40 років;
- переміжна кульгавість;
- розвиток або наростання м'язової слабкості або дискомфорту в одній або більше кінцівках (особливо верхніх);
- зниження висоти пульсу на брахіальній артерії;
- різниця в рівнях систолічного артеріального тиску на руках > 10 мм рт. ст.;
- наявність систолічного шуму над однією або обома підключичними артеріями, або червеною аортою;
- ангіографічні зміни: звуження і/або оклюзія аорти, її проксимальних гілок або великих артерій в проксимальних відділах верхніх або нижніх кінцівок, не обумовлені атеросклерозом, фібромускулярною дисплазією або іншими причинами — ці зміни зазвичай фокальні або сегментарні.

Клінічна картина неспецифічного аортоартеріїту залежить від басейну артерій, залучених у запальний процес і стадії захворювання. За-

звичай у дебюті захворювання в пацієнта відзначаються неспецифічні симптоми: загальна слабкість, субфебрилітет, мігруючий біль у суглобах і м'язах, втрата маси тіла. На цій стадії просвіт артерій повністю збережений. Цей етап хвороби ще називають «стадією збереженого пульсу». Заслуговує на увагу й те, що в 50% випадків спостерігається безсимптомний перебіг захворювання. Найчастіше симптоми з'являються в стадії стенозу й оклюзії артеріальних судин. Клінічні прояви при ураженні гілок дуги аорти обумовлені ішемією верхніх кінцівок і головного мозку. Пацієнти скаржаться на слабкість і парестезії в руках. Ішемія головного мозку може проявлятися транзиторними ішемічними атаками. Разом із тим, саме при цьому типі ураження відзначається значне розходження між вираженими ураженнями гілок дуги аорти й мізерністю клінічних симптомів. При стенозі сонних артерій виявляються головокружіння, головний біль, порушення зору. Найчастішою скаргою є біль у проекції загальних сонних артерій (до 10-20% випадків). За описом хворих — це ниючий або стріляючий біль із локалізацією на передній поверхні шиї, можливо з іррадіацією в ділянку нижньої щелепи, вушної раковини. При ішемії тонкої або товстої кишки хворі скаржаться на біль у животі та проноси.

При об'єктивному дослідженні виявляється ослаблення пульсу на променевій артерії, різниця між систолічним артеріальним тиском на лівій і правій руці становить понад 10 мм рт.ст., аускультативно визначається шум у проекції ураженої судини; виявляється ретинопатія та інші ознаки, що вказують на ішемію органів і тканин. У половини хворих відзначається артеріальна гіпертензія.

Ураження нирок. Залучення ниркових артерій може призводити до розвитку злоякісної артеріальної гіпертензії. При тривалому перебігу неспецифічного аортоартеріїту це ускладнення розвивається в 30-50% пацієнтів, із них тільки в половини причиною гіпертензії є стеноз ниркових артерій. Передбачається, що при непошкоджених ниркових судинах причиною підвищення артеріального тиску є зниження барорецепторної відповіді каротидного синусу, утворення корактації аорти, ішемія головного мозку.

За останні десятиліття накопичені численні дані, які свідчать про ураження при неспецифічному аортоартеріїті серця, нирок, шлунково-кишкового тракту, що раніше розцінювалося як виключно рідкісні ускладнення хвороби. Продемонстровано й те, що органи ураження зустрічаються більше ніж у 2/3 хворих на артеріїт Такаюсу й проявляються переважно залученням ЦНС (70%) і серця (55,5%), достовірно погіршуючи прогноз.

Діагностика неспецифічного аортоартеріїту залишається важким завданням через первинно-хронічний перебіг захворювання в більше ніж у половини хворих і відсутності адресності багатьох симптомів хвороби, у зв'язку з чим у більшості хворих (до 75%) від моменту виникнення перших симптомів до встановлення діагнозу аортоартеріїту проходить більше 12 міс.

При фізикальному обстеженні необхідно провести:

- порівняння симетричності пульсу в ділянці променевих артерій;
- вимірювання артеріального тиску на обох верхніх і нижніх кінцівках;
- аускультацию загальних сонних артерій, підключичних артерій, черевної аорти.

Лабораторна діагностика. Результати лабораторних досліджень при артеріїті Такаюса зазвичай є неспецифічними і проявляються у вигляді прискорення ШОЕ (у 50-83% випадків), помірної анемії, тромбоцитозу. Відзначається підвищення СРБ, що відображає активність запального процесу. Є окремі повідомлення про можливість застосування з діагностичною метою для підтвердження неспецифічного аортоартеріїту високочутливих маркерів судинного запалення, зокрема визначення вмісту металопротеїнази-9 і інтерлейкіну-6 у сироватці крові.

Інструментальна діагностика. Ангіографія є «золотим стандартом» діагностики неспецифічного аортоартеріїту. Ангіографія грудної та черевної аорти виконується з метою візуалізувати всю аорту та її відділи. Виділяють 3 основні ангіографічні моделі:

- звуження різного ступеня аорти і/або артерій;
- мішковидні і/або веретеноподібні аневризми;
- поєднання того й іншого.

При ангіографії можливим є визначення залучення в процес легеневої артерії та феномену обкрадання підключичної артерії, що дозволяє провести адекватний вибір ендovasкулярних процедур (ангіопластики, стентування). До недоліків методу відносяться: суттєва доза опромінення й необхідність застосування великої кількості йодованої контрастної речовини. Крім того, ангіографія може оцінити тільки внутрішньосудинну патологію й не дозволяє відрізнити гостре внутрішньостінкове ураження від стенотичного. Для того щоб зменшити кількість контрастної речовини і підвищити якість зображення судин меншого калібру застосовується цифрова субтракційна ангіографія.

Ехосонографія. Дуплексне сканування — найзручніша методика виявлення судинного ураження при неспецифічному аортоартеріїті. Перевагою ультразвукового дослідження є можливість вимірювання товщини стінок поверхневих судин (зокрема, товщини інтими-медіа сонної арте-

рії — маркера активності процесу). Найхарактернішою зміною при неспецифічному аортоартеріїті є рівномірне концентричне звуження судини без ознак кальцифікації. Це дослідження незамінне на ранніх етапах хвороби. При підозрі на артеріїт Такаюсу всім пацієнтам необхідно проводити дуплексне сканування судин шії.

Комп'ютерна томографічна ангіографія (КТ-ангіографія) дозволяє оцінити товщину судинної стінки, візуалізувати аневризми, у тому числі розшаровуючі, ділянки кальцифікації, сформований тромб. Поперечне зображення забезпечує більшу точність. Спіральна КТ із контрастуванням дозволяє побудувати дво- й тривимірні зображення судин. КТ необхідна для динамічного спостереження за внутрішньостінковими змінами аорти й легеневої артерії. До числа недоліків методу відносять: високу вартість, застосування йодовмісної контрастної речовини й радіологічне навантаження.

Магнітно-резонансна ангіографія (МРТ-ангіографія) завдяки високій чутливості зарекомендувала себе як метод скринінгу васкулітів центральної нервової системи, хоча й із обмеженою специфічністю. МРТ із контрастним посиленням і безконтрастна трьохвимірні МР-ангіографія дозволяють легко визначити стеноз ділянок судин і виявити тонкі морфологічні й патологічні зміни в артеріальній стінці. Значне потовщення стінки всередині й навколо аорти спостерігається в гострій фазі артеріїту Такаюсу. Також потовщення стінок судин відзначається й у хронічній стадії, що вказує на можливість визначення активності захворювання на тканинному рівні. Основним недоліком методу є збільшення часу візуалізації, а також низки протипоказань: наявності в пацієнта електронних пристроїв, кліпс на судинах, стентів, кардіостимуляторів тощо. Широкому поширенню методу перешкоджає висока вартість і погана візуалізація кальцифікованих судин.

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) — можлива візуалізація вогнищ запалення незалежно від ступеня стенозу артерії, що є перевагою методу порівняно з ехосонаографією або ангіографією. ПЕТ допомагає також визначити гемодинамічну недостатність мозкового кровотоку за даними оцінки перфузії мозкової тканини й вимірювання фракції екстракції кисню.

В основі інструментальної діагностики аортоартеріїту провідну роль відіграє комбінація променевих методів — колірного дуплексного сканування й КТ/МР-ангіографії або рентгенконтрастної ангіографії, що дозволяє уточнити локалізацію та поширеність ураження артеріального русла. Пацієнтам із підтвердженим діагнозом неспецифічного аортоартеріїту необхіден клініко-лабораторний контроль за активністю запального процесу.

Лікування. Метою медикаментозної терапії артеріїту Такаюсу є контроль за активністю запалення, нормалізація клінічних і лабораторних параметрів, запобігання подальшому uszkodженню судин.

Залежно від активності запального процесу призначають середні дози глюкокортикоїдів (преднізолон по 1-2 мг/кг маси тіла) протягом 1,5-2 місяців із поступовим зниженням до підтримуючої дози (10 мг/добу).

При низькій активності запального процесу, хронічному перебігу захворювання показане застосування амінохінолінових препаратів (делагіл по 0,25 г або плаквеніл по 0,2 г 1 раз на добу).

В якості базисної терапії при неспецифічному аортоартеріїті натепер доцільно використовувати метатрексат. Підставою для використання метатрексату при неспецифічному аортоартеріїті є той факт, що він, крім імунодепресивних властивостей, має антипроліферативну дію. Оптимальними є дози метотрексату 75-10 мг/м² стандартної площі поверхні тіла 1 раз на тиждень. Тривалість лікування — до 2 років.

Як допоміжні медикаментозні засоби застосовують судинні препарати, антикоагулянти за конкретними показаннями — серцеві глікозиди й антигіпертензивні засоби. В окремих випадках необхідне хірургічне втручання з пластичним заміщенням різко звужених ділянок артерій або створенням штучного обхідного шляху кровотоку.

Без адекватного лікування хвороба прогресує з періодичними загостреннями та погіршенням кровообігу в уражених ділянках. Основні причини смерті — серцева декомпенсація, розлади мозкового кровообігу, ниркова недостатність.

Прогноз. Тривалий час стан хворих залишається задовільним, що пов'язано з розвитком колатерального кровообігу. Найчастішими причинами смерті є: інсульт, інфаркт міокарда, рідше розрив аневризми аорти. 5-річна виживаність при артеріїті Такаюсу становить 94%.

2.7. Ураження нирок при синдромі Гудпасчера

Синдром Гудпасчера (сінйоніми: легенево-нирковий синдром, геморагічний легенево-нирковий синдром, геморагічна пневмонія з гломерулонефритом, ідіопатичний гемосидероз легень із нефритом) — захворювання, яке обумовлене наявністю специфічних антитіл до базальної мембрани капілярів клубочків (БМК) і/або альвеол і проявляється легеновими кровотечами та гломерулонефритом, що швидко прогресує.

Епідеміологія. Поширеність синдрому Гудпасчера в Європі не перевищує 1 випадку на 2 млн населення. Серед усіх типів гломерулонефриту частка анти-БМК-ГН становить 1-5%, а в структурі причин екстракапілярного гломерулонефриту з півмісяцями — 10-20%. Найчастіше захворювання виникає в представників європейської раси, хоча поширене повсюдно. Розвивається в людей будь-якого віку. Перший пік захворюваності відзначають у віці 20-30 років, переважно у чоловіків, які мають ознаки як ниркового, так і легеневого ураження. Друга хвиля захворюваності — вік старше 50-60 років. Чоловіки й жінки хворіють з однаковою частотою.

Етіологія — невідома, у зв'язку з чим первинну профілактику цього захворювання не проводять. Встановлено певний зв'язок із:

- вірусною інфекцією, зокрема з вірусом грипу А2с;
- факторами зовнішнього середовища, ймовірно з тими, що відіграють роль тригерів у розвитку захворювання (бензин, органічні розчинники, деякі ліки); в останні 10 років з'явилися випадки розвитку синдрому Гудпасчера після ударно-хвильової літотрипсії та обструкції сечовода; легеневі кровотечі розвиваються майже виключно в курців;
- генетичними факторами: антигенами HLA класу DR (HLA-DR15 і HLA-DR4).

Патогенез. Синдром Гудпасчера — класичний приклад аутоімунної хвороби з антитільним механізмом розвитку. У патогенезі ключову роль відіграють анти-БМК-антитіла. Мішенню цих антитіл служить неколагеновий домен 3 ланцюга колагена IV типу БМК («антиген Гудпасчера», NC13IV). Цей антиген, крім базальних мембран нирок і легень, виявлений в інших базальних мембранах — капілярів сітківки, хоріоїдального сплетіння головного мозку. Зв'язування анти-БМК зі своїми мішенями на гломерулярних мембранах супроводжується активацією комплементу з інфільтрацією клубочка запальними клітинами й викликає виражене тканинне ушкодження. Останнім часом у патогенезі анти-БМК-нефриту істотну роль відводять також активації клітинних механізмів імунітету. Медіаторами, що підсилюють пошкодження, є прозапальні цитокіни й фактори росту, які вносять певну долю у формування півмісяців. Важливу роль у цьому процесі відіграють також парієтальні епітеліальні клітини та активація подоцитів. Проліферація парієтальних і вісцеральних епітеліальних клітин і макрофагів супроводжується відкладенням фібрину.

Патоморфологія. Найтиповішою гістологічною картиною для легеневої патології при СГ є капілярит міжальвеолярних перетинок, потім — некротизуючий альвеоліт. У паренхімі легень, як правило, розвивається гемосидероз, ступінь вираженості якого знаходиться в прямій залежності від термі-

нів захворювання та поширеності геморагії, що виникають при черговому рецидиві хвороби. У патологічний процес втягаються бронхи й бронхіоли.

При швидкому розвитку захворювання, коли патологічний процес у легенях характеризується масивністю ураження, виявляються переважно свіжі зміни у вигляді дрібних і великих крововиливів, ізольованих або зливних пневмонічних фокусів і порожнин розпаду. Явища гемосидерозу і склерозу легень у таких хворих виражені слабо. Якщо ж легенева патологія прогресує повільно, на перше місце виступають вогнищевий або дифузний гемосидероз і фіброз тканини органу.

Ступінь тяжкості ураження легень і нирок у хворих на різних етапах захворювання різна. В одних випадках переважає патологія нирок, в інших — ураження легень, в третіх — легеневі та ниркові зміни однаково важкі. Переважаюча на початку хвороби легенева патологія може потім змінитися серйознішими порушеннями у нирках і навпаки.

Усім хворим із клінічними проявами ШПГН необхідно проведення біопсії нирки для встановлення діагнозу та визначення прогнозу.

Ураження нирок при анти-БМК-ГН морфологічно представлено картиною фокального сегментарного некротизуючого гломерулонефриту з півмісяцями. Анти-БМК-нефрит при синдромі Гудпасчера відносять до I типу БПГН за класифікацією R. Glassock, 1997.

У клубочках вже на ранній стадії хвороби виявляють сегментарний некроз судинних петель, масивну інфільтрацію лейкоцитами, розриви БМК. Слідом за цим відбувається інтенсивне утворення півмісяців, що складаються з епітеліальних клітин капсули й макрофагів. Важливою відмінною особливістю анти-БМК нефриту при синдромі Гудпасчера є те, що всі півмісяці одночасно знаходяться на одній стадії еволюції — епітеліальній, на відміну від інших варіантів ШПГН, при яких епітеліальні півмісяці в біоптатах поєднуються з фіброзними.

По мірі прогресування хвороби можуть пошкоджуватись всі клубочки (дифузний гломерулонефрит) із тотальним некрозом капілярних петель, що швидко призводить до поширеного нефросклерозу й термінальної ниркової недостатності.

Інтерстиціальні зміни зазвичай поєднуються з гломерулярними та представлені запальною інфільтрацією інтерстицію, яка може розвинути ся в результаті шкідливої дії АТ до базальної мембрани каналців. У подальшому відбувається розвиток інтерстиціального фіброзу.

При імунофлюоресцентній мікроскопії виявляється лінійний тип світіння IgG на БМК у поєднанні з лінійним світінням С3 компонента комплексу у 60-70% хворих.

Клініка. У більшості випадків захворювання розвивається раптово, після гострої респіраторної вірусної інфекції, і проявляється симптомами ураження легень: кровохарканням або легеневою кровотечею, задишкою, кашлем, болем у грудях. Ці ознаки виникають на тлі загальної слабкості, підвищеної температури, зниження маси тіла.

Трохи пізніше відзначаються симптоми ураження нирок, які можуть проявлятися у вигляді мікрогематурії (але може зустрічатися й макрогематурія), протеїнурії, циліндрурії. Швидко наростають ознаки ниркової недостатності на тлі олігурії та, навіть, анурії. На пізніших стадіях може розвинути нефротичний синдром, коли добова протеїнурія сягає 4-5 г. Артеріальна гіпертензія зустрічається рідко, лише за наявності ознак ниркової недостатності.

Одна з основних рис СГ — виникнення вже в ранні терміни захворювання ознак залізодефіцитної анемії, яка розвивається внаслідок частого кровохаркання (легеневої кровотечі) і геморагії в легеневі альвеоли.

При огляді хворого відзначають різку блідість шкіри без ознак ціанозу. При аускультатії в легенях вислуховуються сухі й вологі (особливо в періоді легеневої кровотечі) хрипи на тлі жорсткого дихання, переважно в прикореневій зоні. При перкусії легеневий звук не змінений. Пульс частий, зазвичай малого наповнення, м'який. Артеріальний тиск у більшості хворих у межах норми. Печінка й селезінка — не пальпуються. У рідкісних випадках можуть спостерігатися геморагічні зміни шкіри та слизових оболонок, гепатомегалія, ознаки серцевої декомпенсації, перикардит, як виняток — спленомегалія.

Перерахований вище порядок виникнення симптомів при СГ є класичним. Однак, низка авторів описують менш типові варіанти хвороби, коли виражені ознаки можуть довгий час бути відсутніми (у частини хворих не спостерігається кровохаркання та гематурії, на початку захворювання на перше місце виходять нехарактерні симптоми — біль у суглобах, диспепсичні явища тощо). Встановити точний діагноз у таких випадках дуже складно.

Тільки в 10-15% пацієнтів клінічні прояви синдрому Гудспачера починаються з ознак ураження нирок: кров у сечі; слабке виділення сечі; набряклість обличчя; гіпертонія; виражена блідість. Після них приєднуються легеневі симптоми. Пацієнти часто відзначають біль в м'язах і суглобах.

Прийнято виділяти 3 клінічних форми перебігу синдрому Гудспачера:

1. Злоякісна — у пацієнта дуже швидко розвивається геморагічне запалення легенів, прогресує гломерулонефрит із нирковою недостатністю.
2. Із переважним ураженням нирок і нирковою недостатністю.
3. Із повільними проявами й змінами в легенях і нирках.

Діагностика. Вирішальне значення в діагностиці синдрому Гудспачера має ретельне обстеження пацієнта з виявленням патогномічних симптомів.

Лабораторна діагностика:

1. Імунологічні дослідження — діагностичною ознакою хвороби є виявлення анти-БМК-антитіл у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу; у 20-30% пацієнтів з синдромом Гудпасчера (анти-БМК-ГН) виявляють також АНЦА, в основному з анти-МПО специфічністю; однак подвійна серопозитивність не змінює ні прогноз, ні перебіг хвороби.

2. Дослідження мокротиння — виявлення сидерофагів.

3. Загальний аналіз крові (залозодефіцитна анемія, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ).

4. Загальний аналіз сечі (протеїнурія — субнефротичного рівня; еритроцитурія — дисморфні еритроцити, еритроцитарні циліндри).

5. Біохімічний аналіз крові:

- підвищення концентрації креатиніну, сечової кислоти, калію, дисліпідемія (іноді за відсутності нефротичного синдрому);
- зниження ШКФ, що визначена в пробі Реберга за кліренсом креатиніну та/або за розрахунковими методами СКД-EPI, MDRD (використання формули Кокрофта-Голта не рекомендоване через завищення ШКФ на 20-30 мл).

Лікування має на меті видалення з циркуляції патогенних аутоантитіл з одночасним запобіганням подальшому їх утворенню та пригнічення вже існуючого гломерулярного пошкодження й запалення.

Терапія повинна початись якомога раніше й бути інтенсивною. Методи лікування цієї патології такі:

1. Прийом глюкокортикостероїдів (преднізолон), при загрозовій кровотечі з легень — пульс-терапія метилпреднізолоном.

2. Введення цитостатиків (циклофосфамід, метотрексат).

3. Препарати для підвищення згортання крові.

4. Препарати заліза для лікування анемії.

5. Переливання плазми, еритроцитів.

6. Плазмаферез частими курсами.

7. Гемодіаліз при нирковій недостатності.

8. Нефректомія однієї або обох нирок з трансплантацією.

Особливо ефективним є плазмаферез в поєднанні з терапією кортикостероїдами й цитостатиками, що дозволяє домогтись ремісії хвороби Гудпасчера. Навіть у людей із серйозними змінами в нирках настає поліпшення стану здоров'я. На жаль, такі випадки зустрічаються набагато рідше, ніж важкий перебіг і смерть хворого навіть після проведеної терапії.

Багато пацієнтів до моменту встановлення діагнозу мають важку ниркову недостатність, що вимагає лікування діалізом. Як правило, це корелює

з кількістю клубочків із півміяцями в нирковому біоптаті. У пацієнтів, які є діаліз-залежними до початку лікування та мають 85-100% клубочків із півміяцями, інтенсивна імуносупресія зазвичай не призводить до відновлення функції нирок, у зв'язку з чим їм потрібна постійна замісна ниркова терапія.

Оскільки темп прогресування анти-БМК-ГН може бути дуже швидким, а прогноз визначається тяжкістю захворювання на момент установки діагнозу, оптимальним є негайний початок терапії високими дозами кортикостероїдів. Після підтвердження діагнозу слід почати лікування циклофосфамідом із додаванням плазмаферезу.

У пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю в результаті анти-БМК-ГН планувати трансплантацію нирки слід тільки після зникнення анти-БМК-антитіл із циркуляції.

Лікування анти-БМК-ГН. Усім пацієнтам з анти-БМК-ГН (за винятком діаліз-залежних на момент постановки діагнозу, що мають 100% пімісяців за даними адекватної нефробиопсії й не мають при цьому легеневих кровотеч) слід починати імуносупресію циклофосфамідом, кортикостероїдами й плазмаферезом).

При рівні креатиніну крові менше 600 мкмоль/л призначають преднізолон усередину в дозі 1 мг/кг/добу та циклофосфамід у дозі 2-3 мг/кг/добу. Після досягнення стабільного клінічного ефекту дозу преднізолону поступово знижують протягом наступних 12 тижнів, а циклофосфамід повністю відміняють через 10 тижнів лікування.

Терапію імуносупресивними препаратами поєднують з інтенсивним плазмаферезом, який проводять щодня. У разі ризику розвитку легеневої кровотечі частину обсягу вилученої плазми заміщають свіжозамороженою плазмою. Стабільного ефекту досягають після проведення 10-14 сеансів плазмаферезу. Такий режим терапії дозволяє домогтися поліпшення функції нирок майже у 80% хворих, причому зниження азотемії починається вже через кілька діб після початку плазмаферезу.

При утриманні креатиніну в крові більше 600 мкмоль/л агресивна терапія малоефективна, а поліпшення функції нирок можливе лише в невеликого числа хворих із недавньою історією захворювання, бурхливим прогресуванням (протягом 1-2 тижнів) і наявністю в біоптаті нирки потенційно зворотних змін. У цих ситуаціях основну терапію проводять в поєднанні з сеансами гемодіалізу.

У разі розвитку загострень синдрому Гудпасчера застосовують той же терапевтичний режим, що й у дебюті хвороби.

Для синдрому Гудпасчера, на відміну від інших автоімунних захворювань, є не характерним розвиток загострень, проте, повідомлення про ре-

цидивів захворювання все ж існують. Їх частка складає 2-14%. Анти-БМК-антитіла зникають під впливом терапії або спонтанно, але лише через 12-18 міс. і в рідкісних випадках можуть знову з'явитися в циркуляції, що може бути асоційоване з рецидивом хвороби. Загострення проявляється або легеневою кровотоцею, або рецидивом анти-БМК-ГН, як правило, в терміни від 1 року до 10 років. Лікування рецидиву слід здійснювати імуносупресантами й плазмаферезом.

Проведення підтримуючої імуносупресивної терапії при анти-БМК ГН не є доцільним.

Трансплантацію нирки після анти-БМК-ГН слід відкласти до тих пір, поки антитіла до ГБМ не будуть відсутні в крові протягом як мінімум 6 міс., оскільки після трансплантації можливе посилення продукції анти-БМК-антитіл.

Терміни, після яких можна виконувати трансплантацію нирки хворим на анти-БМК-ГН або синдромом Гудпасчера, точно не визначені. У більшості центрів трансплантації пересадка вважається можливою, якщо анти-БМК-антитіла не визначаються в циркуляції не менше 6 міс. Усім пацієнтам із пересадженою ниркою слід проводити ретельне моніторування, що включає, крім контролю за гематурією й рівнем креатиніну, визначення титру анти-БМК-антитіл у динаміці. Рецидив анти-БМК нефриту в трансплантаті спостерігається в 1-12% випадків.

Схема лікування анти-БМК ГН така (у таблиці):

| Тиждень | Кортикостероїди |
|---------|---|
| 0-2 | Метилпреднізолон 500-1000 мг в/в щоденно протягом 3 днів, потім преднізолон всередину 1 мг/кг/сутки на ІМТ* (максимально 80 мг) |
| 2-4 | Усередину 0,6 мг/кг/добу |
| 4-8 | Усередину 0,4 мг/кг/добу |
| 8-10 | Усередину 30 мг/добу |
| 10-11 | Усередину 25 мг/добу |
| 11-12 | Усередину 20 мг/добу |
| 12-13 | Усередину 17,5 мг/добу |
| 13-14 | Усередину 15 мг/добу |
| 14-15 | Усередину 12,5 мг/добу |
| 15-16 | Усередину 10 мг/добу |
| 16 | ІМТ* < 70 кг: 7,5 мг/добу |

Примітки: ІМТ — ідеальна маса тіла. Циклофосфамід: 2 мг/кг/добу протягом 3 місяців. Плазмаферез: обмін 4 літрів на день із заміщенням 5% альбуміном. Додавати 150-300 мл свіжозамороженої плазми в кінці кожної процедури при легеневих кровотоках, або якщо проводилося хірургічне втручання, у тому числі біопсія нирки. Плазмаферез слід проводити щодня протягом 14 днів, або до тих пір, поки антитіла не зникнуть із крові.*

У пацієнтів із рецидивуючим перебігом артеріїту Такаюсу й залежністю від глюкокортикостероїдів проведена оцінка ефективності інгібіторів фактора некрозу пухлини (ФНП) — інфліксимабу й етанерцепту. Відповідь на терапію інгібіторами ФНП склала 74-90%, при цьому вдавалося знизити дозу, а пізніше відмінити глюкокортикостероїди більшості пацієнтів. Отримано дані про ефективність у пацієнтів із артеріїтом Такаюсу ритуксимабу (моноклональні антитіла до CD20 антигену В-лімфоцитів) і толіцизумабу (моноклональні антитіла до рецепторів інтерлейкіну-6).

Хірургічне лікування використовується в пацієнтів із фіброзними змінами судинної стінки, стенозами й оклюзіями судин. Найрозповсюдженим методом хірургічного втручання в дітей і підлітків із артеріїтом Такаюсу є черезшкірна транслюмінальна ангіопластика.

Прогноз. При визначенні прогнозу пацієнтів з анти-БМК-ГН слід приймати до уваги клінічні, лабораторні та морфологічні фактори.

У разі несвоєчасної діагностики захворювання, яка тягне за собою відтермінування початку лікування, прогноз у пацієнтів із синдромом Гудпасчера — несприятливий. У цих випадках хворі вмирають від фульмінантної легеневої кровотечі або уремії, яка настає дуже швидко.

Ранній початок терапії, спрямований на видалення анти-БМК-антитіл із циркуляції та пригнічення їх продукції, що досягається застосуванням плазмаферезу в комбінації з глюкокортикоїдами й цитостатиками, здатен купірувати гострий епізод хвороби.

Однак концентрація креатиніну в сироватці крові, що перевищує 600 мкмоль/л на момент встановлення діагнозу, є несприятливим щодо ниркового прогнозу фактором навіть за відсутності легеневої кровотечі. У таких хворих, як правило, розвивається незворотня ХНН, незважаючи на активну імуносупресивну терапію.

При синдромі Гудпасчера можливі ранні рецидиви нирково-легеневого синдрому, що розвиваються в тих випадках, коли основні клінічні ознаки хвороби вже були пригнічені глюкокортикоїдами й цитостатиками, а титр анти-БМК-антитіл у крові ще не повернувся до норми. У таких пацієнтів припинення сеансів плазмаферезу, або приєднання інтеркурентної інфекції (частіше) може спровокувати нове зростання титрів анти-БМК-антитіл і повернення клінічної симптоматики.

Загострення синдрому Гудпасчера після адекватного лікування першого епізоду в літературі описані, однак розвиваються вкрай рідко й виникають через багато років від початку хвороби спонтанно або після перенесеної інфекції. Оскільки в цих випадках встановлення діагнозу

труднощів не викликає, лікування починають раніше й досягають кращого результату, ніж при першому епізоді хвороби.

Незважаючи на застосування натепер агресивної імунодепресивної терапії, смертність в гострому періоді хвороби варіює від 10 до 40%.

2.8. Ураження нирок при криоглобулінемічному васкуліті

Криоглобулінемічний васкуліт (синонім: повний криоглобулінемічний синдром) — васкуліт, який розвивається внаслідок відкладення в судинах малого діаметра криоглобулінів і характеризується їх наявністю в сироватці крові.

Криоглобуліни — імуноглобуліни або їх легкі ланцюги, що преципітуються при температурі нижче 37 °С і, як правило, розчиняються при нагріванні.

Криоглобулінемія (неповний криоглобулінемічний синдром) — стан, що характеризується наявністю криоглобулінів у сироватці крові. Термін «неповний криоглобулінемічний синдром» може також використовуватися при яскравій клінічній картині криоглобулінемічного васкуліту за відсутності криоглобулінемії. І, навпаки, криоглобулінемія не завжди призводить до криоглобулінемічного васкуліту.

Епідеміологія. Дані про захворюваність на криоглобулінемічний васкуліт і його поширеність у загальній популяції відсутні. Встановлено, що в 40% населення є криоглобуліни в сироватці крові у концентрації до 0,8 мг/л.

Поширеність криоглобулінемічного васкуліту серед інфікованих вірусом гепатиту С також невідома. Передбачається, що в 11-23% осіб, інфікованих вірусом гепатиту С, відзначаються ознаки, характерні для криоглобулінемічного васкуліту.

Захворювання може розвинути в будь-якому віці (частіше від 20 до 70 років). Передбачається, що ймовірність розвитку криоглобулінемічного васкуліту збільшується по мірі старіння. Жінки хворіють в 1,3-1,5 рази частіше. Дані про етнічну схильність до розвитку криоглобулінемічного васкуліту відсутні.

Етіологія. Причини первинного криоглобулінемічного васкуліту невідомі.

Серед усіх етіологічних факторів вторинного криоглобулінемічного васкуліту лідируюче місце відводиться інфікуванню вірусом гепатиту С. У пацієнтів зі змішаною криоглобулінемією антитіла до вірусу гепатиту С

і РНК вірусу зустрічається в 90% випадків. Про провідну роль інфекції вірусом гепатиту С у розвитку криоглобулінемічного васкуліту свідчать такі дані:

- концентрація РНК вірусу в криопреципітаті в 10-1000 разів вища, ніж у сироватці, при цьому концентрація антивірусних антитіл не відрізняється;
- IgG, до яких утворюються IgM РФ, спрямовані проти білків вірусу, як оболонкових, так і тих, які входять до складу ядра (E1, E2, NS3, NS4, NS5);
- вірусні білки виявляють в уражених тканинах (шкірі й нирках).

Необхідно відзначити й те, що тільки в 40-55% інфікованих вірусом гепатиту С визначаються криоглобуліни. Частота розвитку криоглобулінемічного васкуліту при цьому точно не встановлена.

Багато етіологічних агентів, можуть викликати криоглобулінемію, однак, вони рідко призводять до розвитку криоглобулінемічного васкуліту.

Патогенез криоглобулінемічного васкуліту, асоційованого з вірусом гепатиту С, у загальних рисах можна уявити у вигляді такої послідовності: взаємодія між вірусом гепатиту С та імунною системою (особливо В-лімфоцитами) → полі/оліго/моноклональна активація В-лімфоцитів → гіперпродукція імуноглобулінів → утворення криопреципітуючих імунних комплексів + порушення печінкового кліренсу імунних комплексів → відкладення імунних комплексів в тканинах → активація системи комплементу → обумовлене комплементом накопичення лейкоцитів в місцях скупчення імунокомплексних депозитів → пошкодження тканини.

Існує безліч гіпотез, які пояснюють утворення криопреципітуючих імунних комплексів:

- взаємодія РФ і його мішені;
- зменшення кількості сіалових кислот імуноглобулінів;
- зменшення кількості галактози Fc-фрагмента імуноглобулінів;
- неспецифічна взаємодія Fc-фрагментів імуноглобулінів;
- наявність N-глікозильованої ділянки в області C-доменів константних ділянок важких ланцюгів (CH 3), що утворюється в результаті соматичної мутації під час імунної відповіді;
- структурні модифікації варіабельних ділянок легких і важких ланцюгів імуноглобулінів.

Однак, точні причини пошкодження тканин до цих пір залишаються невідомими.

Клініка криоглобулінемічного васкуліту може бути дуже різноманітною, специфічні симптоми — відсутні. Найчастіше зустрічаються пурпура (по-

над 90%), загальна слабкість (80-90%), артралгії (більше 70%), триада Мельтцера зустрічається в третини пацієтів.

Ураження шкіри в тій чи іншій формі зустрічається практично в усіх хворих на криоглобулінемічний васкуліт. Найчастіше (більше 90% випадків) відзначається двостороння пальпована пурпура, патоморфологічну основу якої складають венули (васкуліт венул). Пурпура зазвичай розташовується на нижніх кінцівках (особливо на гомілках). Пурпура має рецидивуючий перебіг, після завершення залишаються ділянки гіперпігментації, обумовлені відкладанням гемосидерину. Нерідко висипанням передують парестезії.

Значно рідше зустрічаються ураження нижніх кінцівок (10-30% пацієнтів), а також екхімози, еритемні папули й дермальні вузлики (20% випадків); у край рідко утворюються були.

Феномен Рейно відзначається у 20-50% хворих на криоглобулінемічний васкуліт. Як правило, у таких випадках клінічно захворювання схоже на системний червоний вовчак або ревматоїдний артрит. У патологічний процес можуть залучатися пальці рук і ніг, губи, кінчик носа, вуха.

Ураження суглобів (артралгії) — один із найчастіших симптомів захворювання (більше 70% пацієнтів). Як правило, біль виникає в ділянці п'ястнофалангових, проксимальних міжфалангових, кульшових, колінних і гомілковоступневих суглобів. Охолодження нерідко посилює артралгії. Неерозивний артрит розвивається приблизно в 10% випадків.

Ураження скелетної мускулатури (міалгії) при криоглобулінемічному васкуліті описуються досить часто, однак точні відомості відсутні. Міозит розвивається вкрай рідко.

Із різних варіантів **ураження нервової системи** найчастіше відзначається дистальна сенсорна полінейропатія. Клінічно вона визначається у 5-45% пацієнтів, а при використанні електроміографічного дослідження й визначення швидкості проведення збудження по нерву — у 70-80% хворих. Як правило, ураження симетричне.

Комбінована сенсомоторна нейропатія, множинний мононеврит — рідкісні прояви криоглобулінемічного васкуліту. Також можливий (вкрай рідко) розвиток церебрального ангіїту з явищами транзиторної дизартрії, гемоплегії.

Ураження легень (до 40-50% хворих) у більшості випадків — клінічно не виражене. Найчастіше відзначається задишка, рідше — кашель і плеврит. Описано казуїстичні випадки розвитку легеневої кровотечі.

Ураження нирок. Гломерулонефрит відзначається в 35-50% хворих на змішану криоглобулінемію. Симптоми змішаної криоглобулінемії й

ураження нирок, як правило, з'являються через кілька місяців або років після перших ознак хвороби (пурпура, артралгії), однак у частини хворих гломерулонефрит поєднується з екстраренальними симптомами вже в дебюті криоглобулінемії. У рідкісних випадках розвиток гломерулонефриту випереджає інші прояви змішаної криоглобулінемії (нефрична маска).

Нирковий процес маніфестує гостронефритичним синдромом приблизно в чверті пацієнтів, нефротичним — у 20%, а більше ніж у 50% є помірний сечовий синдром, що проявляється протеїнурією та еритроцитурією. Менше ніж у 5% хворих гломерулонефрит із самого початку набуває швидкопрогресуючого або дебютує олігурічною гострою нирковою недостатністю. У пацієнтів із криоглобулінемічним гломерулонефритом відзначається рання й, у більшості випадків тяжка, артеріальна гіпертензія, ускладнення якої (гострий інфаркт міокарда, інсульт) можуть стати причинами смерті хворих.

Перебіг гломерулонефриту при змішаній криоглобулінемії — варіабельний. Майже третина хворих, особливо за наявності гостронефритичного синдрому, досягають ремісії ниркового процесу в терміни від кількох днів до кількох тижнів. У більшості випадків відзначають стабільний перебіг нефриту з мінімальним сечовим синдромом і нормальною функцією нирок. У 20% хворих гломерулонефрит набуває хвилеподібного перебігу з частими рецидивами гостронефритичного синдрому, співпадаючими, як правило, із загостренням васкуліту і рецидивом екстраренальних симптомів. Прогресування криоглобулінемічного гломерулонефриту з розвитком термінальної ниркової недостатності зустрічається рідко (10% випадків), як правило, у пацієнтів з постійно високою або наростаючою криоглобулінемією.

Ураження ШКТ частіше проявляється абдоміналгією (до 20% випадків), пов'язаною з васкулітом судин брижі. Нерідко відзначається ураження печінки: синдром цитолізу (25-40% випадків) і/або гепатомегалія (20-30% випадків), які зазвичай пов'язані з інфекцією вірусом гепатиту С. У 30-40% випадків уражаються слинні залози і розвивається синдром Шегрена, особливістю якого є відсутність анти-SSA і анти-SSB антитіл.

У 30% хворих відзначається спленомегалія, у 20% — лімфаденопатія; передбачається, що подібні зміни пов'язані з персистенням вірусу гепатиту С.

Дуже рідко при залученні в патологічний процес судин середнього калібру розвивається вторинний скроневий артеріїт, а також синдром, подібний до вузликового поліартеріїту.

Діагностика криоглобулінемічного васкуліту ґрунтується на оцінці клінічної картини хвороби й підтверджується визначенням криоглобулінів у сироватці крові й при морфологічному дослідженні біопсійного матеріалу.

Найчастіше діагноз криоглобулінемічного васкуліту підтверджується або спростовується результатами біохімічного та імунологічних досліджень крові. Можливі такі зміни:

- криоглобуліни — майже 100%;
- РФ — майже 100%;
- антитіла до вірусу гепатиту С — 90%;
- зниження активності комплементу (СН50, С4) — 90%;
- РНК вірусу гепатиту С — 85%;
- анти-НВs-антитіла — 40%;
- підвищення активності АЛТ, АСТ — 25-40%;
- антитіла до гладкої мускулатури — 20-25%;
- АНФ — 20%;
- антифосфоліпідні антитіла — 5-20%;
- антитіла до антигенів цитоподібної залози — 10%;
- антимитохондріальні антитіла — 0-10%;
- антитіла до печінково-ниркових мікросом 1 типу — 5%;
- антитіла до цитоплазми нейтрофілів — менше 5%.

Зміни в аналізі сечі, як правило, підтверджують залучення до патологічного процесу нирок. Найчастіше відзначаються субнефротична протеїнурія та еритроцитурія, однак можлива й протеїнурія нефротичного рівня.

Відсутність криоглобулінів при типовій клінічній картині вимагає проведення їх повторного визначення (не менше 3 разів) — у тому випадку, якщо криоглобуліни не визначаються необхідно виключити криофібриногенемію.

Інструментальні дослідження:

1. Рентгенологічне дослідження й КТ грудної клітини виконують при підозрі на легеневу кровотечу.

2. УЗД часто виконується для оцінки структурних змін печінки при криоглобулінемічному васкуліті, асоційованому з інфекцією вірусом гепатиту С.

3. Біопсія шкіри й нирок нерідко дозволяють підтвердити діагноз.

Лікування. Метою лікування є збільшення тривалості та підвищення якості життя, досягнення ремісії, зниження ризику загострень і запобігання незворотному ушкодженню життєво важливих органів.

Немедикаментозне лікування. Плазмаферез — необхідний елемент при лікуванні криоглобулінемічного васкуліту дуже високого ступеня активності. Найпоширеніша схема передбачає заміщення до 3 л плазми три рази на тиждень протягом 2-3 тижнів. Як розчин заміщення використовується 5% розчин підігрітого альбуміну. До цих пір відсутній оптимальний метод оцінки ефективності плазмаферезу. Зменшення криокриту на тлі плазмаферезу не завжди корелює зі зменшенням клінічної картини, тому необхідно враховувати зміну клінічних симптомів. Швидше за все, на тлі плазмаферезу проходять шкірні ураження, полінейропатія зазвичай стійка до такої терапії.

Альтернативою плазмаферезу можуть бути подвійна фільтрація, криофільтрація.

Медикаментозне лікування. Особливості терапії криоглобулінемічного васкуліту визначаються активністю захворювання та наявністю у хворого станів, які загрожують життю, або розвитком ускладнень, які значно погіршують якість життя. Однак, загальноприйнятої системи оцінки тяжкості захворювання у хворих на криоглобулінемічний васкуліт не розроблено.

Хворими зі станами, які загрожують життю, є пацієнти з гломеруло-нефритом, швидко прогресує; васкулітом ЦНС або мезетеріальних судин; великими виразками, резистентними до терапії; некрозами кінчиків пальців. Рекомендований режим терапії:

1. Циклофосфамід усередину 2 мг/кг на добу.
2. Метилпреднізолон внутрішньовенно 500-1000 мг/добу протягом 3 днів із переходом на прийом усередину.
3. Плазмаферез — по 3 л плазми три рази на тиждень протягом 2-3 тижнів.

До хворих із важким перебігом захворювання відносять пацієнтів із нефротичним синдромом, важкою полінейропатією й ураженнями шкіри невиразкового характеру. Рекомендований режим терапії:

1. Циклофосфамід внутрішньовенно 0,5-1,0 г/м³ кожні 3 тижні.
2. Метилпреднізолон внутрішньовенно 500-1000 мг/добу протягом 3 днів із переходом на прийом усередину.

До групи хворих із помірним ступенем тяжкості входять хворі з сечовим синдромом, пурпурою, яка пальпується, субклінічним або слабким ступенем вираженості полінейропатією, артралгіями, міалгіями. Рекомендований режим терапії:

1. Інтерферон альфа-2 по 3 млн. МО 3 рази на тиждень.
2. Метилпреднізолон по 5-7,5 мг у дні, коли немає прийому інтерферону альфа-2.

Підтримуюча антивірусна терапія. Після досягнення ремісії всім хворим необхідно проводити комбіновану противірусну терапію інтерфероном альфа 2 та рибавірином. За відсутності ниркової недостатності перевага віддається пегінтерферону альфа-2а або пегінтерферону альфа-2b. При ШКФ менше 50мл/хв рибавірин призначати не слід.

Тривалість противірусної терапії, як правило, складає від 2 до 4 міс.

Необхідно пам'ятати про те, що інтерферон альфа-2 може викликати загострення як невротії, так і гломерулонефриту, тому при наявності відповідних симптомів його слід призначати з особливою обережністю.

Резистентний перебіг. Останнім часом у терапії стійких до стандартного лікування випадків криоглобулініемічного васкуліту почали використовувати моноклональні антитіла до CD20-рецепторів (препарат отримав назву «ритуксимаб»). Ритуксимаб це химерні моноклональні антитіла з антигенною специфічністю до CD20-рецептора В-лімфоцитів і константної області людського імуноглобуліну. Механізм імуносупресивної дії препарату пов'язаний з його здатністю зв'язуватися з CD20-антигеном В-лімфоцитів, експресованими на різних стадіях диференціювання. В результаті відбувається руйнування В-клітин, які беруть участь в індукції автоімунної відповіді. Однак, для остаточного визначення ефективності та безпеки ритуксимабу необхідні подальші дослідження.

Вірусологічна ремісія оцінюється по зникненню з сироватки крові ДНК вірусу гепатиту С.

Ускладнення й побічні ефекти лікування:

- глюкокортикоїди й циклофосфамід сприяють посиленню реплікації вірусу гепатиту С, можуть бути причиною хронізації інфекції з розвитком прогресуючого ураження печінки;
- високі дози глюкокортикоїдів здійснюють тромбогенну дію, провокують розвиток гострих судинних катастроф; цьому ж сприяє неадекватно контрольований об'єм циркулюючої крові з розвитком гіповолемії та гемоконцентрації при проведенні сеансів плазмаферезу;
- багаторазові трансфузії донорської плазми після сеансів плазмаферезу підвищують загрозу інфікування іншими вірусами, у тому числі вірусом гепатиту В.

Хірургічне лікування. Хірургічне втручання необхідне при розвитку ускладнень васкуліту (периферична гангрена, важкі виразкові ураження тощо).

Розділ III. УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ АРТРИТАХ

3.1. Ураження нирок у хворих на ревматоїдний артрит

Ревматоїдний артрит (РА) — хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з ураженням суглобів за типом симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту із різноманітними екстраартикулярними проявами.

Епідеміологія. Ревматоїдний артрит поширений у всьому світі серед усіх етнічних груп. Поширеність захворювання складає від 0,5 до 1% (до 5% в осіб літнього віку). Від 5 до 50 чоловік на 100 000 населення хворіє щороку.

Середній вік початку захворювання становить 40-50 років для жінок і трохи більше для чоловіків. Жінки хворіють у 3-5 разів частіше за чоловіків.

Етіологія. Виділяють три основних етіологічних чинники захворювання (ревматологічна тріада):

1. Генетична схильність:

- спадкова схильність до аутоімунних реакцій;
- частіше зустрічається в носіїв антигену класу МНС II: HLA-DR1, DR4.

2. Інфекційний фактор — до гіпотетичних тригерів ревматоїдного артрити захворювань відносять:

- параміксовіруси — віруси паротиту, кору, респіраторно-синцитіальних інфекцій;
- гепатовіруси — вірус гепатиту В;
- герпесвіруси — віруси простого герпесу, оперізуючого лишая, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр (значно вище в синовіальній рідині хворих на РА);
- ретровіруси — Т-лімфотропний вірус.

3. Пусковий фактор (переохолодження, гіперінсоляція, інтоксикації, мутагенні медикаменти, ендокринопатії, стреси тощо). У жінок тривалість грудного вигодовування протягом 24 місяців і довше знижує ризик розвитку РА вдвічі.

Патогенез. Ревматоїдний артрит відноситься до автоімунних захворювань.

Патофізіологічною ознакою, що об'єднує різні клінічні варіанти ураження нирок при РА, є поступове зниження фільтраційної функції нирок. У цей час велику роль у прогресуванні різних нефропатій відводять гемодинамічним механізмам, які реалізуються за рахунок підвищення тиску в капілярах клубочка й розвитку гіперфільтрації в кожному нефроні. За сучасними уявленнями, головним пусковим моментом порушень внутрішньониркової гемодинаміки є патологічна активація РААС у відповідь на імунозапальні пошкодження нирок і/або їх ішемія, яка супроводжується різким підвищенням концентрації АТ-2 в крові і, особливо, у тканині нирок. АТ-2 –потужний вазоконстриктор, він викликає спазм виносної артерії клубочка, оскільки в ній розташована найбільша кількість рецепторів до ангіотензину. Звуження виносної артерії призводить до підвищення тиску в капілярах клубочка. АТ-2 володіє також потужною проліферативною дією. Каскад патологічних змін, що розвиваються при порушеннях внутрішньониркової гемодинаміки в кінцевому підсумку призводить до прогресування гломерулосклерозу, інтерстиціального фіброзу й нефроангіосклерозу, і, як наслідок, розвитку ХНН.

В останні роки активно вивчаються вазоактивні гормони ендотелію — ендотелін й оксид азоту (NO) та їх роль у прогресуванні нефропатій. У нирках ендотелін і NO продукуються ендотеліальними клітинами клубочків і впливають на внутрішньониркову гемодинаміку, причому ефекти їх — протилежні. На противагу ендотеліну, активація синтезу NO розширює ниркові судини. Підвищення синтезу NO в тканинах, що спостерігається при запальних захворюваннях, покликане здійснювати захисну дію, оскільки створює вазодилатуючий ефект, покращує кровопостачання запаленої тканини, перешкоджає адгезії та агрегації тромбоцитів, експресує синтез білків антиоксидантного захисту, компонентів дихального ланцюга й гліколізу, білків іонних каналів. Так само підвищений синтез NO призводить до супресії Т-клітинної проліферації, пригнічення продукції цитокінів, особливо — ІЛ-6. Однак, надлишок NO в умовах хронічного запалення може здійснювати шкідливу дію на тканини, проявляючи цитотоксичний і прозапальний ефект.

Клініка. Як правило, спочатку захворювання перебігає повільно, із поступовим розгортанням клінічної симптоматики протягом декількох місяців або років, значно рідше — підгостро або гостро. Близько 2/3 випадків проявляються поліартритом, інші — моно- або олігоартритом, причому суглобовий синдром часто не має клінічної специфіки, що значно усклад-

нює диференціальну діагностику. Суглобовий синдром характеризується наявністю ранкової скутості більше 30 хвилин та аналогічними проявами у другій половині ночі — симптоми «тугих рукавичок», «корсета»; постійний спонтанний біль у суглобах, що посилюється при активних рухах. Зникнення скутості залежить від активності процесу: що більше активність, тим більша тривалість скутості. Для суглобового синдрому при ревматоїдному артриті характерні монотонність, тривалість, збереження залишкових явищ після лікування.

Можлива наявність продромальних клінічних проявів — незначного болю, який поступово щезає, зв'язку болю з метеорологічними умовами, вегетативними розладами. Виділяють «суглоби ураження» й «суглоби виключення». До перших відносяться (за частотою виникнення): II і III п'ястно-фалангові, проксимальні міжфалангові плюснефалангові, колінні й променезап'ясткові, ліктьові та гомілковостопні. «Суглоби виключення» — дистальні міжфалангові, I п'ястно-фаланговий (великого пальця кисті).

Ревматоїдний артрит може початися з будь-якого суглоба, але частіше все починається з дрібних суглобів на пальцях, руках і зап'ястях. Зазвичай ураження суглобів — симетричне, тобто якщо болить суглоб на правій руці, значить хворітиме той же суглоб на лівій. Що більше суглобів уражено, тим більше просунута стадія хвороби.

Іншими частими симптомами є: втома, астеновегетативний синдром; ранкова скутість (зазвичай, що довше триває скутість, тим активніше захворювання); слабкість; схожі на грип симптоми, включаючи невисокий жар; біль при тривалому сидінні; спалахи активності захворювання, що супроводжуються ремісією; м'язовий біль; втрата апетиту, маси тіла, депресія, анемія, холодні і/або спітнілі долоні й ступні; порушення роботи слинних і слюзних залоз, що викликає недостатнє вироблення сліз і слини.

Ревматоїдний артрит часто поєднується з іншими хворобами суглобів — остеоартрозом, ревматизмом, системними хворобами сполучної тканини.

Позасуглобові прояви:

- серцево-судинна система: перикардит, васкуліт, гранульоматозне ураження клапанів, атеросклероз;
- дихальна система: плеврит, інтерстиціальні захворювання;
- шкіра: ревматоїдні вузлики, потовщення і гіпотрофія, васкуліт, сітчасте ліведо;
- нервова система: компресійна нейропатія, сенсорно-моторна нейропатія, множинні мононеврити, цервікальний мієліт;

- органи зору: сухий кератокон'юктивіт, епісклерит, склерит, периферична виразкова кератопатія;
- нирки: амілоїдоз, васкуліт, нефрит, НПЗП-нефропатія;
- кров: анемія, тромбоцитоз, нейтропенія.

Виділяють такі варіанти клінічного перебігу ревматоїдного артриту:

1. Класичний варіант (симетричне ураження як дрібних, так і великих суглобів, повільнопрогресуючий перебіг).
2. Моно- або олігоартрит із переважним ураженням великих суглобів, частіше колінних. Виражений початок захворювання і зворотність всіх проявів протягом 1-1,5 місяця (артралгії носять мігруючий характер, рентгенологічні зміни відсутні, протизапальні препарати дають позитивний ефект; у подальшому виникають всі симптоми, які характерні для ревматоїдного артриту).
3. Ревматоїдний артрит із псевдосептичеським синдромом (супроводжується лихоманкою гектичного типу, гіпергідрозом, втратою маси тіла, розвитком аміотрофії, анемії, васкулітів, вісцеритів).
4. Синдром Фелті (поєднання поліартриту й спленомагалії; можливий варіант без спленомагалії, але з лейкоцитопенією, нейтропенією, вісцеритами).
5. Синдром Стіла.
6. Ювенільний ревматоїдний артрит (початок захворювання до 16 років).
7. Алергосептичний синдром.
8. Суглобово-вісцеральна форма з обмеженими вісцеритами.
9. Суглобово-вісцеральна форма: ревматоїдний васкуліт; ураження серця, легень, нирок, органів травлення; ураження нервової системи.

Класифікація. Виділяють:

I. Стадії клінічних проявів:

- дуже рання — тривалість до 6 міс.;
- рання — 6-12 міс.;
- розгорнута — більше року;
- пізня — більше двох років.

II. Активність хвороби (DAS28):

- 0 (ремісія): DAS28 менше 2,6;
- 1 (низька): DAS28 2,6-3,2;
- 2 (середня): DAS28 3,2-5,1;
- 3 (висока): DAS28 більше 5,1.

III. Інструментальна характеристика: наявність ерозії, рентгенологічна стадія (1-4).

IV. Імунологічна характеристика:

- ревматоїдний фактор — серо-позитивний/серо-негативний;
- анти-ЦДЛ — серо-позитивний/серо-негативний.

V. Функціональний клас:

- I — збереження самообслуговування, непрофесійної і професійної діяльності;
- II — збереження самообслуговування та непрофесійної діяльності, порушення професійної діяльності;
- III збереження самообслуговування, порушення професійної та непрофесійної діяльності;
- IV порушення всіх видів діяльності.

Діагностика. На цей час діагностика захворювання ґрунтується на біохімічному аналізі крові, рентгенологічних змінах у суглобах і на використанні основних клінічних маркерів, до яких відносяться: суглобовий синдром як такий, а також у поєднанні із загальноклінічними проявами — лихоманкою, слабкістю, втратою маси тіла та іншими ознаками.

При аналізі крові досліджують ШОЕ, ревматоїдний фактор (ревмофактор), кількість тромбоцитів тощо. Найсучаснішим аналізом є визначення титру антитіл до циклічного цитруліну, який містить пептид — АЦЦП, анти-ЦДЛ, анти-ССР. Специфічність цього показника становить близько 90%, при цьому він присутній у 79% сироваток від хворих РА.

Діагностично важливими клінічними особливостями є відсутність змін кольору шкіри над запаленими суглобами, розвиток тендосиновітів згиначів або розгиначів пальців кистей і формування аміотрофій, типових деформацій кистей, так звана «ревматоїдна кисть».

Критеріями несприятливого прогнозу є:

- раннє ураження великих суглобів і поява ревматоїдних вузликів;
- збільшення лімфатичних вузлів;
- залучення нових суглобів при подальшому загостренні;
- системний характер хвороби;
- персистуюча активність хвороби за відсутності ремісії більше року;
- стійке збільшення ШОЕ;
- рання поява (протягом 1-го року) і високі титри ревматоїдного фактора;
- ранні (до 4-х міс.) рентгенологічні зміни в уражених суглобах;
- швидке прогресування деструктивних змін;
- виявлення антинуклеарних антитіл і LE-клітин;
- носійство антигенів HLA-DR4;
- погана переносимість базисних препаратів.

Ураження нирок. Ниркова патологія виявляється при РА з високою частотою — близько 60%, за даними різних авторів.

У хворих на РА можуть зустрічатися різні ниркові захворювання: вторинний амілоїдоз нирок, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит васкуліт ниркових судин, нефросклероз, а в деяких випадках — їх поєднання.

Етіологічно дуже умовно ураження нирок у хворих на РА можна розділити на 2 групи:

- нефропатія як один з екстраартикулярних проявів або ускладнень самого РА, наприклад, васкуліт ниркових судин, хронічний гломерулонефрит, вторинний амілоїдоз;
- як ускладнення медикаментозної терапії РА: анальгетична нефропатія (АН), медикаментозний гломерулонефрит.

Патогенез таких різних ниркових захворювань не може бути однаковим. Васкуліт ниркових судин і гломерулонефрити мають імунну природу, в основному, імунокомплексну; у важких випадках фіксуються ознаки аутоімунного процесу. Токсичний вплив тривалого прийому нестероїдних протизапальних засобів на ферментні системи клітин епітелію ниркових каналців та інтерстицію лежать в основі розвитку анальгетичної нефропатії.

Системний ревматоїдний васкуліт частіше зустрічається в чоловіків, асоціюється з високою активністю й серопозитивністю.

У пацієнтів із ревматоїдним васкулітом ниркових судин частіше виявляється незначне транзиторне зниження ниркової функції разом із тимчасовою гематурією, що свідчить про локальне запалення, а важка ниркова недостатність спостерігається рідко. Вирішальне значення для діагностики мають дослідження ниркового біоптату, але біопсія нирки через вартісність і можливі важкі ускладнення не проводиться при мінімальному сечовому синдромі.

При РА можуть уражатись судини будь-якого калібру, але найчастіше виявляється запалення середніх і дрібних артерій за типом панартеріїту. У стінках судин при ревматоїдному васкуліті виявляють депозити Ig G, Ig M і C, що свідчить про імунокомплексну природу васкуліту. На це ж вказують зниження рівня C3, C4 й активація C у сироватці крові, високий рівень РФ, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і криоглобулінів в крові. При РА є зв'язок між рівнем ЦІК, активністю суглобового процесу та розвитком васкуліту. За наявності системних проявів рівень ЦІК значно вищий, ніж при суглобовій формі, незалежно від активності самого процесу. Вважають, що імунні комплекси викликають низку ланцюгових реакцій, які індукують і підтримують запалення при РА, що обумовлює

прогресуючий перебіг захворювання з приєднанням ураження внутрішніх органів, у тому числі й нирок. При ураженні нирок у хворих на РА часто виявляється підвищення рівнів Ig M і Ig A. В-клітинна активація при РА призводить до гіперпродукції різних аутоантіл, у тому числі антитіл до нативної й денатурованої ДНК. У хворих на РА при наявності антитіл до ДНК достовірно частіше діагностують системний васкуліт з ураженням серця, нирок, печінки. Ревматоїдний васкуліт асоціюється з антитілами до цитоплазми нейтрофілів (ANCA), антиендотеліальними антитілами й підвищенням рівня фактора фон Вілебранда в сироватці крові. Активацію ренін-ангіотензинової системи у вигляді підвищення активності ренину та проренину в плазмі крові у хворих із важким перебігом РА вважають непрямым доказом васкуліту ниркових судин, а при РА з АГ є достовірний зв'язок між рівнем АТ-2 в сироватці крові й показниками клінічної та імунологічної активності РА — підвищенням ШОЕ й титрів РФ. Підтвердженням цього є певний антигіпертензивний ефект імуносупресивного препарату циклофосфаміду. Всі ці дані можуть свідчити про вищу частоту васкуліту ниркових судин при РА, ніж це прийнято вважати.

Гломерулонефрит. При наявності сечового синдрому — протеїнурії і/або гематурії у хворих на РА часто виявляють гломерулонефрити: за даними біопсії нирки — до 67% від загального числа нефропатій.

Патогенез гломерулонефритів при РА є імунним і практично завжди — імуно-комплексним. На цей час механізм імунокомплексного пошкодження нирок досить добре вивчений. Потрапляючи з плазми в нирки ЦІК у фізіологічних умовах або видаляються з сечею, або потрапляють у мезангій, де фагоцитуються мезангіальними макрофагами, а також розчиняються за рахунок місцевої активації комплементу. Надлишковому відкладенню ЦІК у мезангії сприяють 3 групи факторів: властивість самих ЦІК — їх великий розмір і погана розчинність, яка залежить від активації системи комплементу, підвищене утворення ЦІК внаслідок, наприклад, хронічного запалення та підвищення внутрішньоклубочкового тиску. При підвищенні тиску в капілярах клубочка посилюється надходження ЦІК у мезангій. Якщо надходить дуже багато ЦІК, мезангіальні фагоцити не встигають видаляти їх, вони довго персистують у мезангії, утворюючи агрегати великих нерозчинних імунокомплексних депозитів. Якщо продовжується імунне запалення, до складу імунних комплексів включаються нові антитіла, створюючи умови для фіксації й пошкоджуючої активації комплементу та викликаючи розвиток імунокомплексного гломерулонефриту. Активація системи комплементу відіграє важливу роль у розвитку запалення та імунної відповіді, активації фагоцитів і синтезу цитокінів.

До прозапальних цитокінів відносять, перш за все, інтерлейкін-1 (ІЛ-1) і фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-а). При РА збільшення рівня розчинних форм рецепторів ФНП-а та ІЛ-6 корелює із запальною активністю захворювання: його лабораторними показниками (величиною ШОЕ й концентрацією С-реактивного білка) і клінічними параметрами суглобового запалення (вираженість болю, тривалість ранкової скруті). Склерозуючою дією володіють тромбоцитарний фактор росту (ва-ФР) і трансформуючий фактор росту (ТФР). Виявлено також і те, що АТ-2 індукує експресію ва-ФР і ТФР у гладком'язових і мезангіальних клітинах, і цей ефект значно пригнічується введенням і-АПФ.

Найчастіше при РА виявляється мезангіопроліферативний (34%) і мембранозний (31%) гломерулонефрити, набагато рідше — гломерулонефрит із мінімальними змінами (11%) і мембранопроліферативний (7%). У пацієнтів з ізольованою протеїнурією однаково часто виявляється мезангіопроліферативний і мембранозний гломерулонефрит. У пацієнтів із гематурією у два рази частіше виявляють мезангіопроліферативний гломерулонефрит.

Мезангіопроліферативний гломерулонефрит є найхарактернішим проявом самого РА. У 2/3 випадків він розвивається з початком РА до призначення будь-якої терапії. При світловій мікроскопії мезангіопроліферативному гломерулонефриту відповідає гіперклітинність мезангію, при імунофлуоресценції в мезангії виявляють гранули депозитів, що містять Іg G, А і М і комплекс. Клінічно мезангіопроліферативний гломерулонефрит, як правило, поєднується з високою активністю РА, підвищенням у крові рівнів Іg M і ІgA, які можуть входити до складу імунних депозитів. Сечовий синдром протягом кількох років може бути транзиторним або стійким, залежно від тяжкості захворювання. При прогресуванні гломерулонефриту приєднується АГ. Результатом захворювання є нефросклероз із розвитком ХНН.

При аналізі зв'язку ниркової патології з лікуванням РА встановлено, що гломерулонефрит із мінімальними змінами зазвичай є ускладненням терапії нестероїдними протизапальними препаратами, появляючись частіше через 2-6 тижнів від початку лікування. При електронній мікроскопії виявляють злиття між собою коротких відростків подоцитів. У деяких випадках є мононуклеарна інфільтрація та значний набряк інтерстицію, дистрофія клітин епітелію ниркових каналців, що дозволяє стверджувати про поєднання гломерулонефриту з мінімальними змінами із гострим інтерстиціальним нефритом. Клінічно спостерігається ізольована протеїнурія — помірна або масивна з розвитком нефротичного синдрому, яка іноді вимагає застосування глюкокортикостероїдів.

Мембранозний гломерулонефрит у 2/3 випадків також чітко пов'язаний із лікуванням препаратами золота, або Д-пеніциліном, або, рідше, із НПЗП. В 1/3 випадків мембранозна нефропатія не має відношення до терапії, оскільки зміни в аналізах сечі появляються до того, як призначалося лікування. У цьому випадку її можна розглядати як прояв ревматоїдного процесу. Морфологічні зміни при мембранозній нефропатії включають імунні депозити, розміщені підепітеліально й потовщення базальної мембрани, що виявляється в пізній стадії.

Медикаментозна нефропатія. Нефротичний синдром зазвичай спостерігаються при медикаментозній етіології мембранозного гломерулонефриту. Вкрай рідко зустрічаються при РА гломерулонефрити зі швидко прогресуючим перебігом.

Медикаментозна нефропатія часто виникає при лікуванні РА солями золота або Д-пеніциламіном. «Золота нефропатія» розвивається не тільки при парентеральному, але й при пероральному лікуванні препаратами золота у 2-10% пацієнтів, проявляючись протеїнурією. В 1-2% розвивається важкий нефротичний синдром. Гістологічні зміни включають різні морфологічні варіанти гломерулонефриту. Найчастіше виявляється мембранозний, рідше -гломерулонефрит із мінімальними змінами й мембрано-проліферативний. «Золотий нефрит» відрізняється сприятливим природним перебігом із повною нормалізацією аналізів сечі в середньому через 11 місяців після відміни препарату. Терапія солями золота рідше може викликати інші типи ураження нирок: каналцеву дисфункцію, гострий інтерстиціальний нефрит із гострою нирковою недостатністю, васкуліт ниркових судин.

При лікуванні Д-пеніциламіном протеїнурія виявляється у 9% хворих на РА, зазвичай через 6 місяців від початку терапії, коли концентрація препарату в крові стає максимальною. У 10% із них розвивається нефротичний синдром. Морфологічно виявляється класичний імунокомплексний мембранозний гломерулонефрит. Механізм пошкодження нирок, імовірно, пов'язаний із накопиченням ліків у проксимальних і дистальних каналцях. Це запускає процес утворення імунних комплексів, що фіксуються на базальній мембрані й призводить до розвитку мембранозного гломерулонефриту. Встановлено зв'язок між серопозитивністю, підвищенням рівнів IgM і IgA і важкістю ниркової патології при РА. Вважається, що часта присутність імунних депозитів у нирках, яка виявляється загалом при РА, надзвичайно сприяє розвитку медикаментозних уражень, у тому числі й при терапії Д-пеніциламіном. Це пояснює той факт, що нефропатія набагато частіше розвивається при лікуванні Д-пеніциламіном

у хворих на РА, ніж у пацієнтів із хворобою Вільсона-Коновалова, хоча останні отримують цю терапію пожиттєво.

Вторинний амілоїдоз нирок є грізним ускладненням РА й однією з головних причин розвитку ниркової недостатності та смерті хворих на РА. У хворих на ювенільний РА вторинний амілоїдоз нирок є причиною смерті в 30% випадків, а виявляється при автопсії в 40%. У дорослих хворих на РА амілоїдоз нирок прижиттєво діагностують у 2-23%. Посмертно амілоїдоз виявляють у 10-25%.

Численні автори відзначають те, що найважливішим фактором розвитку амілоїдозу є постійно збережена активність РА. При запаленні різко зростає синтез клітинами різних типів (гепатоцитами, нейтрофілами, фібробластами) альфа-глобулінів на SAA — гострофазного білка, який за функціональними властивостями близький до С-реактивного білка. Цитокіни, які продукуються активованими моноцитами-макрофагами, викликають експресію гострофазного білка SAA, а також експресію протеолітичних ферментів, які в нормі розщеплюють цей білок. Вважається, що утворення розчинного AA-білка здійснюється в результаті неповного розщеплення SAA протеїназами, пов'язаними з мембраною моноцитів-макрофагів. Полімеризація розчинного AA-білка в амілоїдні фібрили відбувається також на поверхні макрофагів механізмом перехресного зв'язування поліпептидів при участі мембранних ферментів. Можливо, є генетична схильність до утворення амілоїдних фібрил, оскільки в останні роки отримані докази існування у людини кількох молекулярних форм SAA. У складі амілоїдних фібрил виявлені фрагменти лише п'яти з них, чим імовірно й пояснюється розвиток амілоїдозу лише в частини хворих на РА.

Процесу преципітації амілоїдних білків у тканинах сприяють місцеві фактори: рН, електричний заряд, гідратаційна напруга клітинних мембран. Характер відкладення амілоїду в нирках може бути гломерулярним і васкулярним із переважним відкладанням амілоїду в клубочках або в стінках великих судин, стромі пірамід і капсулі нирок. У клубочках амілоїд відкладається спочатку в мезангії, потім уздовж базальної мембрани. При цьому ступінь протеїнурії залежить не від масивності відкладення амілоїду в клубочках, а від величини деструкції ніжок і тіл клітин подоцитів.

Протеїнурія виявляється в 100% випадків амілоїдозу при РА, причому в 70% — масивна протеїнурія (більше 3,5 г/добу) із подальшим розвитком нефротичного синдрому. Також виявляються гіалінові й соскоподібні циліндри; іноді виникають тубулярні дисфункції внаслідок масивного відкладення амілоїдних мас в інтерстиції. Гематурія — нехарактерна. АГ

спостерігається в 11-20% випадків на початку захворювання за відсутності ураження наднирників і не корелює з масивністю відкладення амілоїду в судинах. Вторинний амілоїдоз завжди має системний характер, уражуючи поряд з нирками шлунково-кишковий тракт, печінку, селезінку, серце, наднирники, підшлункову залозу. Прогноз при вторинному амілоїдозі вкрай несприятливий, середня тривалість життя хворих складає 1-3 роки. Причинами смерті є не тільки термінальна ХНН, але й ускладнення нефротичного синдрому (гіповолемія, важкі інфекції), а також серцева недостатність та ураження інших органів і систем.

Діагноз амілоїдозу встановлюють на підставі гістологічного дослідження біоптатів підслизового шару прямої кишки або шлунка (вірогідність дослідження — 70-85%), або біоптата нирки (95-100%).

Для діагностики й контролю динаміки тканинних відкладень амілоїду в процесі лікування натеपर використовується метод сцинтиграфії.

Також при вживанні НПЗП у хворих на РА можуть розвинути найрізноманітніші види гострі ниркової патології: гострий каналцевий некроз з ОПН, гострий інтерстиціальний нефрит, хронічний інтерстиціальний нефрит з папілярним некрозом (анальгетична нефропатія).

Гострі ураження нирок, які виникають при прийомі НПЗП, пов'язані з їх впливом на ниркову гемодинаміку. Функція нирок багато в чому залежить від продукції локальних ниркових простагландинів (ПГ), які синтезуються з арахідонової кислоти за допомогою двох ізоферментів циклооксигенази — ЦОГ-1 і ЦОГ-2. ЦОГ-1 відповідає за вироблення ПГ, які регулюють фізіологічну активність клітин. ЦОГ-2 бере участь у синтезі прозапальних ПГ. Більшість НПЗП пригнічують активність ЦОГ-1, з чим пов'язана їх потенційна нефротоксичність.

Гострий інтерстиціальний нефрит при лікуванні НПЗП (в основному, індометацином та ібупрофеном) розвивається приблизно в 1-2 із 10 000 чоловік. Особливостями цієї патології є частіший її розвиток у жінок і людей похилого віку, рідкість системних алергічних реакцій, а також можливість появи масивної протеїнурії з формуванням нефротичного синдрому, що вимагає призначення ГКС. При цьому в нирках нерідко поєднується гострий інтерстиціальний нефрит із мінімальними змінами клубочків.

Хронічний інтерстиціальний нефрит на тлі багаторічного прийому НПЗП (анальгетична нефропатія) виявляється в 10-30% пацієнтів із РА та характеризується прогресуючим перебігом із частим приєднанням сочкового некрозу й поступовим розвитком ХНН. Найбільш нефротоксичними вважають суміші анальгетиків, яка включає фенацетин, проте, нате-

пер визнано те, що ураження нирок може розвинутися й на тлі тривалого прийому будь-якого анальгетика або НПЗП. Тривалість прийому анальгетиків або нестероїдних протизапальних засобів до розвитку анальгетичної нефропатії складає понад 5 років, а сумарні дози препаратів — вище 1 кг. Патологічні зміни в нирках обумовлені прямою токсичною дією НПЗП на епітелій каналців та інтерстиціальну тканину, пригніченням продукції локально-ниркових простагландинів, розвитком інтерстиціального фіброзу. При морфологічному дослідженні у хворих на анальгетичну нефропатію виявляють дистрофію й атрофію епітелію ниркових каналців, фіброз інтерстицію, а також склероз капілярів слизової оболонки сечових шляхів (у 80-90% хворих), сосочковий некроз (у 15-40% хворих). Рідше виявляються ознаки вторинного фокально-сегментарного гломерулосклерозу.

Ранньою ознакою АН є зниження відвідносної щільності сечі, що виявляється в 100% хворих. У 25% відзначається порушення ацидифікації (стійка лужна реакція сечі), у 10% — розвиток явного каналцевого ацидозу: м'язова слабкість, судоми, кальцифікація мозкового шару нирок, остеопороз. Хворих може турбувати спрага, поліурія, ніктурія. Сечовий синдром слабкий, наявні мікрогематурія, незначна протеїнурія. У 70% хворих на АН виявляється абактеріальна лейкоцитурія, у деяких розвивається рецидивна інфекція сечовивідних шляхів. Збільшення гематурії, епізоди макрогематурії з нирковою колькою можуть бути викликані сосочковим некрозом і супроводжуватися підвищенням азотемії зі швидким спонтанним відновленням функції нирок, атаками пієлонефриту. Обструкція сечоводу, ускладнена інфекцією, може призвести до піонефрозу й сепсису. У більшості хворих сосочковий некроз перебігає безсимптомно, проявляючись лише помірним сечовим синдромом. Поява стійкої макрогематурії може свідчити про розвиток уроепітеліальної карциноми, яку віднаходять у 2-10% хворих на АН. Збільшення протеїнурії до масивної (більше 3,5 г/добу) вказує на важке ураження клубочків — вторинний фокально-сегментарний гломерулосклероз та є поганою прогностичною ознакою — можливий швидкий (через 1-2 роки) розвиток термінальної ХНН. При АН на УЗД і КТ виявляється зменшення розмірів нирок, нерівність їх контурів, кальцифікація сосочків. При цистоскопії часто виявляється характерна пігментація трикутника сечового міхура, що обумовлена мікроангіопатією судин слизової оболонки. АН часто супроводжується ознаками ураження інших органів і систем: патологією шлунково-кишкового тракту (рецидивний стоматит, виразки шлунка); артеріальною гіпертензією, іноді злоякісного перебігу; генералізованим атеросклерозом з можливим розвитком стенозу ниркових артерій, судин головного мозку, ішемічної хвороби серця;

пігментацією шкірних покривів блідо-жовтого кольору; безпліддям. У 80-90% хворих на АН є нервово-психічні розлади, які проявляються головним болем, особистісними порушеннями, психозами. Через бідність сечового синдрому АН у 80% випадків діагностується лише при розвитку ХНН. Деякі автори вважають анальгетичну нефропатію найчастішою причиною ХНН у хворих на РА з огляду на частоту прийому ними НПЗП.

Вираженою нефротоксичною дією володіє циклоспорин А (сандімум), який останнім часом все ширше використовується при РА. До механізмів хронічної нефротоксичності циклоспорину відносяться: звуження приносячої артеріоли клубочка та зниження ШКФ, індукція NO-залежного апоптозу клітин тубулярного епітелію й інтерстиціального фіброзу, стимуляція синтезу трансформуючого фактора росту й пряма шкідлива дія на ендотелій судин нирок і рецептори тромбоцитів. Сандімунова нефропатія частіше маніфестує на 2-4 році лікування, характеризується розвитком інтерстиціального фіброзу, артеріальної гіпертензії й повільно прогресуючої ниркової недостатності. При використанні високих доз сандімуму (10 мг/кг маси тіла на добу і більше) розвивається облітеруюча артеріолопатія з гломерулопатією за типом фокально-сегментарного гломерулосклерозу й гемолітико-уремічний синдром, що відрізняються злоякісною АГ, високою протеїнурією та швидкопрогресуючою нирковою недостатністю. Однак, навіть при використанні малих і середніх доз сандімуму (менше 5 мг/кг маси тіла на добу) у 13-19% випадків розвивається протеїнурія й в 11% — АГ. З урахуванням високої нефротоксичності циклоспорину при лікуванні ним хворих на РА необхіден щомісячний контроль рівня креатиніну в сироватці крові та при його підвищенні на 30% і більше — зниження дози або відміна препарату. Пропонується також використовувати з нефропротективною метою блокатори Са-каналів (верапаміл, дилтіазем, амлодипін), які усувають ниркову вазоконстрикцію, викликану циклоспорином. Патологічний сечовий синдром часто зустрічається при РА й викликає значні труднощі при його інтерпретації. Це призвело до використання в літературі терміну «ревматоїдна нефропатія». яке об'єднує і прояви РА, і побічні ефекти його терапії в одного хворого.

Лікування. Сучасна системна медикаментозна терапія включає застосування таких груп препаратів:

1. Симптом-модифікуючі препарати — нестероїдні протизапальні препарати та глюкокортикостероїди.
2. Хвороба-модифікуючі (базисні) протиревматичні засоби.
3. Генно-інженерні біологічні (хвороба-контролюючі) препарати з цитостатичними імунодепресантами.

Нестероїдні протизапальні препарати. Сучасні НПЗП мають виражену протизапальну дію, що обумовлено пригніченням активності циклооксигенази (ЦОГ) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти. Особливий інтерес представляє відкриття двох ізоформ ЦОГ, які визначені як ЦОГ-1 і ЦОГ-2 і відіграють різні ролі в регуляції синтезу простагландинів. Доведено — НПЗП пригнічують активність ізоформ ЦОГ, але їх протизапальна активність обумовлена пригніченням саме ЦОГ-2.

Більшість відомих НПЗП пригнічують насамперед активність ЦОГ-1, чим і пояснюється виникнення таких ускладнень, як НПЗП-індукована гастропатія (зокрема, утворення ерозій і виразок), порушення функції нирок, енцефалопатія, гепатотоксичність.

Таким чином, залежно від характеру блокування ЦОГ, НПЗП ділять на неселективні й селективні інгібітори ЦОГ-2.

Представниками селективних інгібіторів ЦОГ-2 є мелоксикам, лорноксикам та інші представники класу «оксикамів» і німесулід. Представниками високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 є целекоксиб і еторикоксиб. Ці препарати мають мінімальні побічні ефекти у шлунково-кишковому тракті при збереженні високої протизапальної та аналгетичної активності. Інгібітори ЦОГ-2 можуть використовуватися в усіх програмах лікування ревматоїдного артриту із застосуванням НПЗП. Мелоксикам на початку лікування при активності запального процесу призначають по 15 мг/добу, пізніше переходять на 7,5 мг /добу в якості підтримуючої терапії. Німесулід призначається в дозі 100 мг два рази на добу.

Целекоксиб — специфічний інгібітор ЦОГ-2, призначається по 100-200 мг двічі на добу. Для літніх людей підбір доз препарату не потрібен. Однак, у пацієнтів із масою тіла нижче середньої (50 кг) бажано починати лікування з найнижчої рекомендованої дози.

Слід уникати комбінації двох або більше НПЗП, оскільки їх ефективність залишається незмінною, а ризик розвитку побічних ефектів зростає.

Глюкокортикостероїди. Новим підходом є використання високих доз ГКС (пульс-терапія) в комбінації з повільно діючими засобами, що дозволяє підвищити ефективність останніх: комбінацій метотрексату з амінохіноліновими похідними, солями золота, сульфасалазином, а також селективним імунодепресантом циклоспорином.

При високому ступені активності запального процесу використовують ГКС, причому у випадках системних проявів ревматоїдного артриту — у вигляді пульс-терапії (тільки ГКС або в поєднанні з цитостатиком — циклофосфамідом), без системних проявів — у вигляді курсового лікуван-

ня. ГКС також застосовують як підтримуючу протизапальну терапію за неефективності інших медикаментозних засобів.

У низці випадків ГКС використовуються в якості локальної терапії. Показаннями до їх застосування є переважно моно- або олігоартрит великих суглобів, тривалий ексудативний процес у суглобі, переважання «локального статусу» над системним, наявність протипоказань до системного використання ГКС. При внутрішньосуглобовому введенні депозитної форми кортикостероїдів здійснюють і системну дію. Препаратом вибору є бетаметазону дипропіонат (Дипроспан), який має пролонговану дію.

Базисні (хвороба-модифікуючі) препарати як і раніше відіграють першорядну роль у комплексній терапії ревматоїдного артриту, але натепер намітився новий підхід до їх призначення. На відміну від добре відомої тактики поступового нарощування терапії ревматоїдного артриту («принцип піраміди»), тепер пропагується раннє агресивне лікування базисними препаратами відразу після встановлення діагнозу, мета якого — модифікація перебігу ревматоїдного артриту та забезпечення якісної ремісії захворювання. Підставою для цього є відсутність на ранній стадії ревматоїдного артриту паннуса, деформацій, остеопенії, важких ускладнень, сформованих автоімунними механізмами, висока ймовірність розвитку ремісії.

Основними медикаментозними засобами базисної терапії ревматоїдного артриту є: метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, пеніциламін, амінохінолінові препарати. До засобів резерву відносяться циклофосфамід, азатиоприн, циклоспорин.

Неефективні протягом 1,5-3 місяців базисні препарати повинні бути замінені або використані в їх комбінації з ГКС у малих дозах, що дозволяє знизити активність ревматоїдного артриту до початку дії перших. Шість місяців — критичний термін, не пізніше якого повинна бути підібрана дієва базисна терапія.

У процесі лікування базисними препаратами ретельно спостерігають за активністю хвороби, а також за появою і розвитком побічних ефектів.

Біологічні засоби. При ревматоїдному артриті синовіальні мембрани із нез'ясованих причин секретують велику кількість ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, який також руйнує дисульфідні зв'язки в клітинній мембрані. При цьому спостерігається «витік» протеолітичних ферментів із клітинних лізосом, які викликають пошкодження прилеглих кісток і хрящів. Організм відповідає на це шляхом вироблення цитокінів, серед яких найвідоміший фактор некрозу пухлини (ФНП). Каскади реакцій у клітинах, які запускаються цитокінами, ще більше посилюють симптоми хво-

роби. Хронічне ревматоїдне запалення, асоційоване з ФНП, дуже часто викликає ушкодження хрящів і суглобів, що призводить до фізичної непрацездатності.

Для лікування стійких до класичної терапії варіантів ревматоїдного артриту використовуються сучасні засоби:

1. Блокатори цитокінів/хемокінів та їх рецепторів (антицитокінові препарати):

- інгібітори ФНП (антитіла до ФНО та «розчинні» рецептори до ФНП): адалімумаб, голімумаб, інфліксімаб, цертолізумаба пегол, етанерцепт, моноклональні антитіла до рецепторів інтерлейкіну-6 (sIL-6R, mIL-6R) — тоцілізумаб.

2. Антилімфоцитарні препарати: моноклональні антитіла до мембранних рецепторів CD20, що продукують антитіла В-лімфоцитів — ритуксимаб; гібридні білки CTLA-4 + Fc-IgG1, що блокують активацію Т-лімфоцитів — абатацепт.

3. Пероральні низькомолекулярні інгібітори шляхів внутрішньоклітинної передачі сигналів Jak-STAT — тофацітініб.

У період прогресування ревматоїдного артриту ФНП виробляється імунокомпетентними клітинами, присутніми в суглобі, й обумовлює розвиток запального процесу в синовіальних мембранах. Пошкодження суглобів у пацієнтів із ревматоїдним артритом спостерігається у вигляді звуження суглобового простору між кістками та ерозуванням кісток в суглобовому просторі. Клінічні випробування моноклональних антитіл показали, що їх застосування уповільнює пошкодження суглобів.

Перспективним також є використання специфічних регуляторів диференціювання Т-лімфоцитів — таких препаратів, наприклад, галофугінон.

Міорелаксанти. Міорелаксанти не ефективні для полегшення болю при ревматоїдному артриті.

Особливості лікування уражень нирок. Лікування амілоїдозу при ревматоїдному артриті проводиться аналогічно лікуванню його при інших захворюваннях. Ефективними є сира печінка, препарати з неї, 4-амінохіноліни, імуностимулятори (левамізол). Іноді призначають унітіол.

Лікування нефротичного синдрому проводиться за загальними правилами. При наявності високої артеріальної гіпертензії у хворих на ревматоїдний артрит з успіхом застосовують каптоприл (150 мг/добу) протягом 3 міс. і більше. Він сприяє стійкій нормалізації артеріального тиску у хворих на ревматоїдний артрит, а також здійснює значну протизапальну та імуносупресивну активність, ефективно впливаючи на системні прояви ревматоїдного артриту. При медикаментозній

нефропатії необхідно відмінити цей препарат і проводити лікування кортикостероїдами.

При нирковій недостатності показані хірургічні методи лікування — гемодіаліз і трансплантація нирки. Лікування амілоїдозу при ревматоїдному артриті проводиться аналогічно лікуванню його при інших захворюваннях.

Прогноз. Ревматоїдний артрит скорочує тривалість життя в середньому на 3-12 років. Можливо, використання нових біологічних препаратів здатне збільшити тривалість життя й знизити ризики для серцево-судинної системи, а також сповільнити розвиток атеросклерозу. Обмежені дослідження демонструють зниження ризиків серцево-судинних захворювань, при цьому спостерігається зростання загального рівня холестерину.

3.2. Ураження нирок при подагрі

Подагра — захворювання, яке пов'язане з порушенням метаболізму пуринів і накопиченням підвищеної кількості сечової кислоти в організмі, а також із відкладенням і накопиченням уратів в тканинах опорно-рухового апарату й внутрішніх органах. Для хвороби характерними є гіперурикемія, подагричний артрит, ураження нирок із залученням до процесу інтерстицію, судин, уролітіаз.

Епідеміологія. На подагру страждає 1-2% населення, переважно чоловіки, при цьому ураження нирок розвивається у 30-50% хворих. При стійкому безсимптомному підвищенні рівня сечової кислоти крові понад 8 мг/дл ризик розвитку хронічної ниркової недостатності збільшується в 3-10 разів. У кожного 4-го хворого на подагру розвивається термінальна хронічна ниркова недостатність.

Етіологія. Детермінуючим фактором ризику розвитку подагри є вміст уратів у плазмі. Під гіперурикемією розуміють концентрацію уратів у сироватці вище 7,0 мг/дл (або 0,42 ммоль/л) у чоловіків і вище 6,0 мг/дл (або 0,36 ммоль/л) у жінок.

Наявність подагри й гіперурикемії в родичів свідчить про значення генетичних факторів схильності до цього захворювання. Використовуючи молекулярно-генетичні методи дослідження було виявлено інгібування репаративного синтезу ДНК при впливі мутагенів УФ-типу у хворих на подагру. Виявлені зміни зберігалися в перещеплюваних клітинних лініях фібробластів у пацієнтів із порушенням пуринового обміну.

Запаси сечової кислоти в організмі в нормі становлять 1000 мг при швидкості їх відновлення в межах 650 мг/добу. Порушення обміну пуринів

може призводити до підвищення рівня сечової кислоти в крові. Джерелом утворення сечової кислоти в організмі є пуринові сполуки, які надходять з їжею, а також утворені в організмі в процесі обміну нуклеотидів.

Метаболізм пуринових основ регулюється кількома ферментами. На цей час доведено наявність двох ферментативних дефектів, що супроводжуються посиленням синтезу сечової кислоти й розвитком подагри в дитячому або підлітковому віці. Йдеться про дефіцит гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФТ) і підвищеної активності фосфорибозилпірофосфатсинтетази (ФРПФ-синтетаза). Ці ферменти контролюються генами, пов'язаними з X-хромосомою. Підвищене внутрішньоклітинне руйнування АТФ (з утворенням великої кількості аденіну), що спостерігається при вроджених (глікогенози, непереносимість фруктози) і хронічних захворюваннях і станах (гіпоксемія, фізичне навантаження, зловживання алкоголем), також може призводити до гіперурикемії. Повний дефіцит ГГФТ поряд із розвитком подагричного артриту призводить до виражених психоневрологічних порушень: розумової відсталості, автоагресивності, хореоатетозу. Цей симптомокомплекс отримав назву синдрому Леша-Найхана.

У нормі процеси синтезу сечової кислоти та її виділення — збалансовані. Але при будь-якому порушенні цього процесу підвищується вміст сечової кислоти в сироватці крові й розвивається гіперурикемія.

До переліку факторів, які сприяють гіперурикемії відносять:

1) фактори, що зумовлюють підвищене утворення сечової кислоти: специфічні ферментні дефекти; зниження активності ГГФТ; підвищення активності ФРПФ-синтетази; посилення обміну нуклеотидів; характер харчування;

2) фактори, що зумовлюють уповільнення виведення сечової кислоти: порушення функції нирок; медикаментозні засоби; накопичення кетонових сполук; артеріальна гіпертензія;

3) інші фактори: раса; стать; вік; порушення ліпідного обміну; алкоголь.

Патогенез. Процеси відкладення солей сечової кислоти в тканинах визначають клінічні прояви подагри. Механізм відкладення уратів до кінця не з'ясований. Певне значення має недостатня васкуляризація тканин, що підтверджується переважним відкладенням уратів у сухожиллях і хрящах. До факторів, які визначають утворення кристалів, відносять концентрацію уратів, локальну температуру й наявність протеогліканів — субстанцій, що утримують урати в рідині. Підвищення дифузії води з суглоба призводить до збільшення концентрації уратів, що сприяє їх кристалізації.

Велике значення для кристалізації сечової кислоти має її рН сироватки крові. Доведено: повне розчинення солей сечової кислоти відбувається при рН = 12,0-13,0, що неможливо *in vivo*.

Розчинність уратів залежить від температури навколишнього середовища: переохолодження периферичних суглобів сприяє кристалізації уратів і утворенню мікротофусів.

Одночасно в результаті метаболічної активності нейтрофілів у синовіальній рідині відбувається зниження рН, що призводить до подальшого осадження кристалів уратів. Найяскравішим проявом цього процесу є гострий подагричний артрит.

Гостра атака подагри асоціюється з утворенням кристалів, а не з виходом останніх із раніше утворених депозитів в субсиновії. Кристали уратів здатні ініціювати інтенсивну атаку гострого запалення, оскільки мають здатність стимулювати вивільнення різних медіаторів запалення, таких як С5а, брадікінін, а також ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8, ФНП і кисневі радикали. Саме ці цитокіни провокують приплив нейтрофілів у порожнину суглоба. Кристали, покриті протеїном (IgG), через реакцію з Fc-рецепторами на поверхні клітин забезпечують фагоцитоз з утворенням фаголізосом. Фаголізосом-формальні ензими видаляють IgG з поверхні кристалів, а водневі сполуки індують лізис мембран. У результаті вивільнюються протеолітичні ферменти лізосом, відбувається секреція радикалів кисню, простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів запалення. Кристали уратів є активаторами комплементу, вони активують фактор Хагемана й каскад кінінів.

Таким чином, активація калікреїнової й кінінової систем, збільшення проникності судинної стінки, активація системи комплементу, посилюючи хемотаксис лейкоцитів до кристалів уратів, підтримують запальний процес. У вогнищі запалення знижується рН середовища, що сприяє ще більшій кристалізації уратів. Створюється патогенетичне зачароване коло.

Патогенез ураження нирок при подагрі. Подагрична нефропатія (як і подагра загалом), перш за все, пов'язана з порушеннями пуринового обміну, кінцевим продуктом якого є сечова кислота. Остання знаходиться в усіх тканинах, важко розчиняється у воді, утворює солі — урати. У плазмі крові сечова кислота міститься у вигляді уратів натрію. Це утворення пов'язане з метаболізмом гуаніну та аденіну, двох пуринових основ, що входять до складу нуклеїнової кислоти, яка з білком утворює нуклеопротеїни. Шляхом складних перетворень відбувається перехід пуринових основ у гіпоксантин і ксантин, які під впливом ксантиноксидази перетворюються в сечову кислоту. В організмі сечова кислота утворюється

з нуклеотидів харчових білків, із нуклеотидів тканин власного організму та шляхом синтезу в організмі. В основному сечова кислота виділяється нирками, що й зумовлює їх високу ураженість, і лише 20% загальної кількості сечової кислоти розкладається в товстій кишці, легенях та інших тканинах.

Поняття «подагрична нефропатія» включає кілька типів ураження нирок. Найчастіше зустрічається хронічний інтерстиціальний нефрит. При цьому визначаються кристалічні й аморфні відкладення сечової кислоти та уратів в ділянках збірних трубочок мозкової речовини нирок і пошкодження в цих місцях паренхіми нирок.

Патогенез подагричної нефропатії. Основні патогенетичні механізми подагричної нефропатії пов'язані з підвищенням синтезу сечової кислоти в організмі, а також із розвитком дисбалансу між процесами канальцевої секреції й реабсорбції уратів. Гіперпродукція сечової кислоти викликана дефіцитом ГГФТ. Останню контролюють гени, локалізовані в X-хромосомі, що пояснює, чому на подагру хворіють переважно особи чоловічої статі. Повний дефіцит ГГФТ призводить до синдрому Леша-Найхана, що характеризується раннім і особливо важким перебігом подагри. До гіперурикемії приводить також посилене внутрішньоклітинне руйнування АТФ — дефект, властивий глікогенозам (I, III, V типу), уродженої непереносимості фруктози, хронічному алкоголізму.

У той же час, у більшості хворих на первинну подагру діагностують порушення канальцевих функцій нирок: зниження секреції, посилення різних фаз реабсорбції. Важливу роль у патогенезі відіграє сприяння кристалізації уратів у сечі, обумовлене дефектом канальцевого ацидогенезу, що призводить до утворення при подагрі сечі зі стійко кислою реакцією ($\text{pH} < 5$).

Пошкоджуюча нирку гіперурикозурія призводить до уратного нефролітазу із вторинним піелонефритом, ураження уратами інтерстиціальної тканини нирок із розвитком хронічного тубулоінтерстиціального нефриту (ХТІН), а також до ренальної гострої ниркової недостатності за рахунок внутрішньоканальцевої обструкції кристалами сечової кислоти (гостра сечокисла нефропатія). Гіперурикемія за рахунок активації ниркової РААС і циклооксигенази-2 підсилює продукцію реніну, тромбоксану й фактора проліферації гладких м'язів судин. У результаті розвивається аферентна артеріолопатія з нирковою гіпертензією й подальшим гломерулосклерозом. Властивий подагрі абдомінальний тип ожиріння, гіперліпідемія з резистентністю до інсуліну, гіперфосфатемія сприяють розвитку вираженого атеросклерозу ниркових артерій з реноваскулярною гіпертензією, формуванням двобічних мозкових ниркових кист.

Патоморфологія. Відкладення уратів виявляється переважно в тканинах суглобів (синовіальній мембрані, хрящі, епіфізах кісток, капсулі) й у навколосуглобових тканинах (сухожиллях, зв'язках). Гістопатологічні зміни, які спостерігаються в синовіальній оболонці, включають відкладення фібрину, проліферацію синовіальних клітин і виражену інфільтрацію нейтрофільними лейкоцитами.

Гострий подагричний артрит характеризується наявністю кристалів уратів у поверхневому шарі синовіальної мембрани. Уратні кристали при гострому артриті, як правило, знаходяться всередині фагоцитуючих клітин, синовіальній рідині. У складі клітинних інфільтратів переважають нейтрофіли.

При хронічній подагрі ураження суглобів характеризується значною деструкцією хряща, змінами сухожиль, зв'язок і синовіальних сумок, нерідко виявляються й субхондральні порушення цілісності кістки. При цій формі подагри відбувається утворення тофусів і ураження внутрішніх органів.

У тофусах відзначається велике скупчення кристалів уратів, що оточене гранулематозною тканиною, в складі якої виявляються гігантські гранулематозні багатоядерні клітини. Із часом тофуси можуть кальцифікуватися.

Серед внутрішніх органів найвираженіші зміни спостерігаються в нирках. Відкладення уратів виявляють в інтерстиціальній тканині, у клубочках, у просвіті каналців та їхніх стінках, у чашечках і мисках. В інтерстиції виявляється гігантоклітинна й лейкоцитарна запальна реакція. Зміни в клубочках (потовщення петель капілярів, помірні клітинні інфільтрати переважно на периферії петель) безпосередньо не пов'язані з відкладенням уратів, а є вторинними. Можливе збільшення мезангіального матриксу, рідше спостерігається мезангіальна проліферація. У судинах зустрічаються зміни типу артеріо- й артеріолосклерозу, які корелюють з виразністю тубулярної атрофії.

Незважаючи на те що збільшення рівня сечової кислоти є фактором ризику, у багатьох хворих із вираженою гіперурикемією подагра не розвивається. Отже, у розвитку подагри поряд із гіперурикемією мають значення й інші фактори, які потребують подальшого вивчення.

Клініка уражень нирок. Повна природна еволюція подагри проходить чотири стадії:

- безсимптомна гіперурикемія;
- гострий подагричний артрит;
- міжкризовий період;
- хронічні подагричні відкладення в суглобах.

Нефролітіаз може розвинути на будь-якій стадії, крім першої. Спостерігається постійно підвищена концентрація сечової кислоти в плазмі крові та в сечі; запалення суглобів за типом моноартриту, що супроводжується сильним болем і лихоманкою; уролітіаз і рецидивні піелонефрити, які завершуються нефросклерозом і нирковою недостатністю.

Симптоми подагричної нефропатії— розвиток гострого артрити на тлі яскравих ознак метаболічного синдрому. Клінічно діагноз «подагрична нефропатія» найімовірніший за наявності ознак аліментарного ожиріння за абдомінальним типом у поєднанні з об'єм-залежною гіпертензією, атерогенною гіперліпідемією, гіперінсулінемією, мікроальбумінурією.

Уратний нефролітіаз характеризується, як правило, двостороннім ураженням, частими рецидивами каменеутворення, іноді коралоподібним нефролітіазом. Уратні камені — рентгенонегативні, краще візуалізуються при ехографії. Поза нападом зміни в аналізах сечі часто відсутні. При нирковій коліці виявляють гематурію, уратну кристалурію. При тривалій нирковій коліці нефролітіаз іноді призводить до атаки вторинного піелонефриту, постренальної гострої ниркової недостатності; при тривалому перебігу — до гідронефротичної трансформації нирки, піонефрозу.

Хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит характеризується стійким сечовим синдромом, часто поєднується з артеріальною гіпертензією. При цьому протеїнурія, що не перевищує 2 г/л, більше ніж у половини хворих супроводжується мікрогематурією. Конкрементів зазвичай не виявляють, однак відзначають епізоди макрогематурії з тимчасовою олігурією й азотемією, що провокуються дегідратацією, респіраторними захворюваннями. В 1/3 хворих виявляють двосторонні мозкові кисти (0,5-3 см в діаметрі). Характерним є раннє приєднання гіпостенурії й ніктурії, а також гіпертензії з гломерулосклерозом. Артеріальна гіпертензія зазвичай має контрольований характер. Розвиток важкоконтрольованої гіпертензії свідчить про прогресування гломерулосклерозу й нефроангіосклерозу або формування атеросклеротичного стенозу ниркової артерії.

Гостра сечоукисла нефропатія маніфестує раптовим розвитком олігурії, тупим болем у попереку з дизурією та макрогематурією, які нерідко поєднуються з нападами подагричного артрити, гіпертонічного кризу, ниркової коліки. Олігурія супроводжується виділенням сечі червоно-бурого кольору (уратна кристалурія). При цьому концентраційна здатність нирок збережена, екскреція натрію з сечею не збільшена. У подальшому олігурія швидко переходить в анурію. При збільшенні внутрішньоканальної обструкції, утворенням численних уратних конкрементів в сечових шляхах і в сечовому міхурі азотемія наростає особливо високими тем-

пами, що робить цей варіант ургентною формою раптової подагричної нефропатії.

Діагностика. Діагностичними маркерами подагри є:

- мікрокристалічні урати в синовіальній рідині;
- лабораторно підтверджені тофуси з відкладенням кристалічних уратів;
- наявність не менше шести з перерахованих далі ознак: більше одного гострого нападу артриту в анамнезі; максимальні ознаки запалення суглоба в гострій фазі; почервоніння шкіри над запаленим суглобом; моноартикулярний тип ураження; біль і припухлість I плюсне-фалангового суглоба з одного боку; односторонній характер ураження склепіння ступні; тофусоподібні вузлики; асиметрична припухлість суглоба; гіперурикемія; рентгенологічно визначаються субкортикальні кісти без ерозії; відсутність росту мікрофлори при бакпосіві суглобової рідини.

Лабораторна діагностика подагричної нефропатії. Лабораторна діагностика подагричної нефропатії заснована на діагностиці порушень обміну сечової кислоти: виявленні гіперурикемії (> 7 мг/дл), гіперурикозурії (> 1100 мг/добу), внутрішньоклітинних кристалів сечової кислоти в синовіальній рідині.

Інструментальна діагностика подагричної нефропатії. Кристали сечової кислоти виявляють у вмісті тофусів методом поляризаційної мікроскопії.

Лікування подагричної нефропатії (гострої форми) проводять відповідно до принципів лікування гострої ниркової недостатності, викликаній гострою внутрішньоканальцевою обструкцією. При відсутності анурії та ознак обструкції сечоводів уратами (постренальної гострої ниркової недостатності) застосовують консервативне лікування. Використовують безперервну інтенсивну інфузійну терапію (400–600 мл/год), що включає:

- ізотонічний розчин натрію хлориду;
- 4% розчин натрію гідрокарбонату;
- 5% розчин глюкози;
- 10% розчин манітолу (3–5 мл/кг/год);
- фуросемід (до 1,5–2 г/добу, дрібленими дозами).

При цьому необхідно підтримувати діурез на рівні 100–200 мл/год, а рН сечі — більше ніж 6,5, що забезпечує розчинення уратів і виведення сечової кислоти. Одночасно призначають алопуринол у дозі 8 мг/кг на добу.

За відсутності ефекту від зазначеної терапії протягом 60 год хворого переводять на гострий гемодіаліз.

Лікування подагричної нефропатії (хронічної форми) має бути комплексним і передбачає вирішення таких завдань:

- корекцію порушень пуринового обміну;
- корекцію метаболічного ацидозу й рН сечі;
- нормалізацію артеріального тиску;
- корекцію гіперліпідемії та гіперфосфатемії;
- лікування ускладнень (у першу чергу — хронічного пієлонефриту).

Дієта — низькопуринова, низькокалорійна: її слід поєднувати з рясним лужним питтям. Тривале дотримання такої дієти знижує рівень сечової кислоти крові на 10% (урикозурії — на 200–400 мг/добу), сприяє нормалізації маси тіла, рівня ліпідів і фосфатів крові, а також метаболічного ацидозу. При подагричній нефропатії на стадії хронічної ниркової недостатності слід використовувати малобілкову дієту.

Алопуринол зменшує продукцію уратів і рівень сечової кислоти крові, пригнічуючи фермент ксантинооксидазу, та сприяє розчиненню уратів. Крім контролю пуринового обміну, ксантинооксидаза призводить до утворення вільних радикалів, які ушкоджують судинний ендотелій. Гіпоурикемічна дія алопуринолу корелює з його нефропротективним ефектом, пов'язаним зі зниженням протейнурії, продукції ренину, вільних радикалів, а також з уповільненням гломерулосклерозу та нефроангіосклерозу.

Показання до застосування алопуринолу:

- безсимптомна гіперурикемія в поєднанні з гіперурикозурією понад 1100 мг/добу;
- подагричний хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит;
- уратний нефролітіаз;
- профілактика гострої сечокиислої нефропатії в онкологічних хворих та її лікування.

Добова доза алопуринолу (від 200 до 600 мг/добу) залежить від вираженості гіперурикемії. З огляду на можливість загострення подагричного артрити доцільно починати лікування алопуринолом у стаціонарі й протягом 7–10 днів комбінувати препарат із НПЗЗ або з колхіцином (1,5 мг/добу). У перші тижні лікування уратного нефролітіазу алопуринолом бажано поєднувати його з препаратами, які підвищують розчинність уратів в сечі (магурлітом, калій-натрій-гідроген цитратом, бікарбонатом калію, ацетазоламідом). При хронічному тубулоінтерстиціальному нефриті дозу алопуринолу зменшують по мірі зниження КФ, а при вираженій хронічній нирковій недостатності він протипоказаний. Алопуринол посилює ефект непрямих антикоагулянтів.

Урикозуричні препарати коригують гіперурикемію шляхом збільшення екскреції сечової кислоти з сечею. Їх застосовують при безсимптомній гіперурикемії, подагричному хронічному тубулоінтерстиціальному нефриті. Ці препарати протипоказані при гіперурикозурії, уратному нефролітазі, хронічній нирковій недостатності. Найчастіше застосовують пробенецид (початкова доза 0,5 г/добу), сульфінпіразон (0,1 г/добу), бензобромарон (0,1 г/добу). Можлива комбінація алопуринолу з бензобромароном або сульфінпіразоном. Урикозуричним ефектом володіє також лозартан.

Цитратні суміші (калій-натрій-гідроген цитрат, магурліт, блемарен) коригують метаболічний ацидоз, підвищують рН сечі до 6,5-7 і за рахунок цього розчиняють дрібні уратні конкременти. Показані при уратному нефролітазі. Калій-натрій-гідроген цитрат або магурліт приймають до їди 3-4 рази на добу (добова доза 6-18 г). При лікуванні необхіден постійний контроль рН сечі, оскільки її різке олужнювання може призвести до кристалізації фосфатів. Цитратні суміші протипоказані при хронічній нирковій недостатності, активному пієлонефриті, слід з обережністю застосовувати їх при гіпертензії (містять багато натрію). Цитратні суміші є неефективними при великих конкрементах, коли показана дистанційна літотрипсія або пієлолітотомія.

Антигіпертензивні препарати. До завдань антигіпертензивної терапії при подагричній нефропатії входить забезпечення нефропротективного й кардіопротективного ефекту. При лікуванні не слід використовувати препарати, які затримують сечову кислоту (тіазидні та петльові діуретики), що збільшують гіперліпідемію (неселективні бета-адреноблокатори). Препарати вибору — інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II і блокатори кальцієвих каналів

Гіполіпідемічні препарати. Статини (ловастатин, флувастатин, правастатин) застосовують у хворих на подагру з рівнем ЛНП > 130 мг/дл. При комбінації статинів з інгібіторами АПФ відбувається посилення гіполіпідемічного й антигіпертензивного ефектів, а також зниження ризику смертності від гострого інфаркту міокарда за рахунок зменшення концентрації в крові С-реактивного білка та уповільнення гіпертрофії лівого шлуночка. Нефропротективний ефект статинів також зростає при їх поєднанні з інгібіторами АПФ, знижуючи протеїнурію та стабілізуючи КФ.

Профілактика й лікування ускладнень. Патогенез подагричної нефропатії пов'язують із підвищенням синтезу сечової кислоти, а також із дисбалансом процесів каналцевої секреції та реабсорбції уратів. Гіперурикемія пошкоджує нирки, але може стати й наслідком їх захворювань, оскільки екскреція сечової кислоти зменшується

Досягти повної ліквідації сечового синдрому корекцією пуринового обміну навіть на ранніх стадіях захворювання досить важко, ймовірно внаслідок того, що запальна реакція в інтерстиції у відповідь на наявність уратів представлена, в основному, мононуклеарними клітинами й може бути віднесена до розряду імуноопосередкованих.

Поширеним неспецифічним методом, який спрямований на первинну й вторинну профілактику уролітіазу та для запобігання розвитку хронічного піелонефриту, а також прогресування подагричної нефропатії (ПН), є фітотерапія.

Наприклад, на цей час накопичений значний досвід застосування з цією метою фітопрепарату Канефрон Н. Відзначено здатність препарату посилювати виведення сечової кислоти з організму, перешкоджаючи випаданню в сечовивідних шляхах кристалів, збільшення розмірів наявних каменів і формування нових. У дослідженнях Н.М. Шуби та співав. (2011) і Сміян С.І., Франчук М.В. (2015) встановлено те, що Канефрон Н знижував підвищений рівень сечової кислоти в крові, що визначило доцільність його застосування при порушеннях пуринового обміну й гіперурикемії. Показана здатність препарату нормалізувати кислотність сечі та підтримувати її рН у межах 6,2-6,4, попереджаючи утворення уратних каменів. Додаткове призначення Канефрону Н призводить до нормалізації мікроальбумінурії та мікроглобулінурії — предикторів ураження нирок. Рекомендована тривалість прийому фітопрепарату пацієнтами з патологією нирок і порушеннями пуринового обміну — не менше 1 міс.

Прогноз. Своєчасне розпізнавання та початок раціонального лікування дає прогностично сприятливі результати. Факторами, які ускладнюють прогноз подагри, є молодий (до 30 років) вік, поєднання сечокам'яної хвороби та інфекцій сечовидільного тракту, обтяжений соматичний анамнез (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія), прогресування нефропатії.

Уратний нефролітіаз і подагричний хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит зазвичай виникають на одному з етапів багаторічного перебігу хронічної тофусної подагри з нападами подагричного артриту й характеризуються тривалим перебігом. У 30-40% випадків нефропатія є першою ознакою ниркової «маски» подагри або розвивається на тлі атопічного для подагри суглобового синдрому (ураження великих суглобів, поліартриту, артралгії). Уратному нефролітіазу часто властивий рецидивуючий перебіг із повторними епізодами постренальної гострої ниркової недостатності. Гострій сечокислий нефропатії властивий зворотний циклічний перебіг, типовий для гострої ниркової недостатності, викликаній гострою внутріканальцевою обструкцією. Для подагричного хронічного тубулоін-

терстиціального нефриту типовим є латентний або субклінічний перебіг. До факторів ризику розвитку хронічної ниркової недостатності при подагрі відносять: стійку артеріальну гіпертензію, протеїнурію більше 1 г/л, приєднання хронічного пієлонефриту, старечий вік хворого на подагру.

Подагрична нефропатія часто переходить у хронічну ниркову недостатність. Термін цього переходу — в середньому — 12 років.

3.3. Ураження нирок при анкілозуючому спондилоартриті

Анкілозуючий спондилоартрит — хронічне системне захворювання, яке характеризується запальним ураженням суглобів хребта, навколохребцевих тканин і крижово-клубового зчленування з анкілозуванням міжхребцевих суглобів і розвитком кальцифікації спінальних зв'язок.

Епідеміологія. Захворювання загалом зустрічається з частотою 2:1000 населення. Поширеність анкілозуючого спондилоартриту варіює: у різних країнах становить, за різними оцінками, від 0,06 до 6% населення, у представників білої раси захворювання з явними клінічними формами спостерігається від 0,15 до 1,5% населення (у Польщі від 0, 0,5 до 0,23%, у Фінляндії частота виявлення становить 0,15%, у Норвегії — 1,4%), в Україні частота виявлення анкілозуючого спондилоартриту становить лише 0,032% через недостатню діагностику захворювання. Частота виявлення анкілозуючого спондилоартриту корелює з виявленням антигену гістосумісності HLA-B27, який виявляється у 90-95% всіх хворих на анкілозуючий спондилоартрит й у 20-30% їхніх родичів, при загальній частоті виявлення цього антигену в 7-8% населення. Захворювання розвивається переважно у віці 20-40 років (частіше у віці 17-25 років), дуже рідко після 45 років, і в чоловіків приблизно у 5 разів частіше, ніж у жінок (згідно з іншими дослідженнями, частота захворювання в чоловіків у 9 разів більше). 8-10% хворих становлять діти та підлітки від 10 до 15 років (дебют захворювання в дитячому віці може спостерігатися у 25% хворих).

Етіологія. Причина анкілозуючого спондилоартриту залишається невідомою. Найважливішим фактором ризику розвитку захворювання є сімейна схильність, маркером якої вважається антиген гістосумісності HLA-B27, хоча серед носіїв цього антигену тільки 20-50% людей хворіють на анкілозуючий спондилоартрит. Згідно з однією з гіпотез розвитку анкілозуючого спондилоартриту, молекула білка кодується антигеном HLA-B27, має схожість з антигенними структурами деяких ентеробактерій (зокрема *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.),

а також хламідій. Це призводить до того, що молекула білка може проявляти властивості рецептора для мікробних антигенів, сприяє появі циркулюючих імунних комплексів і розвитку автоімунних реакцій при наявності інфекційних чинників, а також інших сприятливих факторів для запуску патологічного процесу — переохолодження, хронічних запальних захворювань травної та сечостатевої систем, травм хребта або кісток таза, а також гормональних порушень. Інша гіпотеза полягає в можливості виникнення аномалій синтезу білка антигену HLA-B27 в ЕПР-клітин, накопичення й деградації змінених молекул білка, що призводить до порушення обміну речовин усередині уражених клітин із надмірним синтезом медіаторів запалення. Розглядається також гіпотеза занесення антигенного матеріалу, особливо ліпополісахаридів клітинної стінки бактерій, через стінку кишечника в результаті підвищеної проникності кишечника, спостерігається у хворих на анкілозуючий спондилоартрит. Ураження суглобів таза, хребта й внутрішніх органів, згідно з цією гіпотезою, пояснюється особливостями кровопостачання цих органів і систем, а також порушенням кровообігу в органах-мішенях цього захворювання.

Патогенез. Існує дві теорії патогенезу, що пояснюють важливу роль HLA B27 у розвитку анкілозуючого спондилоартриту.

Згідно з рецепторною теорією антиген HLA B27 є рецептором для пошкоджуючого етіологічного фактора (наприклад, бактеріального антигена, вірусу, артритогенного пептиду тощо). Утворений комплекс призводить до продукції цитотоксичних Т-лімфоцитів, які потім можуть пошкоджувати клітини або ділянки тканин, де розташовані молекули антигену B27.

Відповідно до теорії молекулярної мімікрії бактеріальний антиген або який-небудь інший пошкоджуючий агент у комплексі з іншою молекулою HLA може мати подібні з HLA B27 властивості й розпізнаватися цитотоксичними Т-лімфоцитами як HLA B27 або знижувати імунну реакцію в результаті чого розвивається імунозапальний процес. Найчастіше він починається з ураження крижово-клубового зчленування, потім до процесу втягаються міжхребцеві, реберно-хребетні, рідше — периферичні, суглоби. Спочатку відбувається інфільтрація лімфоцитами й макрофагами, потім розвивається активний фібропластичний процес з утворенням фіброзної рубцевої тканини, яка піддається кальцифікації та осифікації.

Основними патоморфологічними проявами анкілозуючого спондилоартриту є запальні ентезопатії (запалення місць прикріплення до кістки сухожиль, зв'язок, фіброзної частини міжхребцевих дисків, капсул суглобів), запалення кісток, що утворюють суглоб (остит), а також синовіїт.

У подальшому розвиваються фіброзні й кісткові анкілози суглобів осьового скелета, рідше — периферичних суглобів, рано настає окостеніння зв'язкового апарату хребта.

Патоморфологія. При анкілозуючому спондилоартриті патоморфологічні зміни виникають як у кістковій тканині (переважно передніх і передньолатеральних відділах хребців із формуванням реактивного запалення кістки), так і в тканинах суглобів та ентезісів (місць прикріплення зв'язок, міжхребцевих дисків і капсул суглобів до кісток). Характерним ураженням при анкілозуючому спондилоартриті є запальна ентезопатія з переважним ураженням капсул суглобів і зв'язкового апарату плечових, кульшових і колінних суглобів. Серед суглобів частіше спостерігається ураження крижово-клубових з'єднань із розвитком сакроілеїту, часто вражаються також грудинно-ключично, реберно-ключичні й реберно-грудинні суглоби, а також лобковий симфіз і симфіз рукоятки грудини. У суглобах розвиваються явища синовіту з вираженням фіброзом синовіальної оболонки й капсули, і поступова осифікація хрящових поверхонь суглобів із розвитком анкілозу. У хребті патологічні зміни починаються в поверхневих шарах міжхребцевих дисків із поступовим залученням до патологічного процесу суміжних із ними частин хребців. У тілі хребців розпочинається процес розвитку реактивного запалення кістки, формуються крайові ерозії та склерозуються уражені ділянки кісток. Одночасно проходить осифікація зв'язкового апарату хребта, що призводить до формування кісткових перемичок між хребцями — синдесмофітів із поступовим розвитком повної нерухомості хребта й формування так званої «бамбукової палиці» — розвиток повного окостеніння з анкілозом міжхребцевих суглобів. У тілах хребців спостерігається поступовий розвиток остеопорозу з підвищенням ламкості кісток. Розростання сплучної тканини міжхребцевих дисків може також призводити до руйнування кісткових пластинок сусідніх хребців і їх деструкції. При ураженні очей найчастіше спостерігається картина переднього увеїту, іриту або іридоцикліту; при ураженні серцево-судинної системи — явища аортиту, міокардиту, перикардиту, міокардіодистрофії, рідше — недостатність аортального клапана; при ураженні нирок найчастіше спостерігається амілоїдоз нирок, рідше — IgA-обумовлена нефропатія. При ураженні дихальної системи найчастіше формується апікальний пневмофіброз, емфізема легенів розвивається в результаті формування кіфозу та ураження реберно-хребетних суглобів.

Класифікація. Відповідно до сучасної класифікації анкілозуючого спондилоартриту, виділяють три форми захворювання:

1. Центральну, яка проявляється ураженням хребта й осьових суглобів (плечових і кульшових) без залучення в патологічний процес периферичних суглобів.

2. Периферичну, при якій до патологічного процесу залучені периферичні суглоби (і, меншою мірою, хребет і центральні суглоби).

3. Вісцеральну, яка проявляється ураженням внутрішніх органів в поєднанні з ураженням суглобів і хребта.

Раніше виділяли також різномелічну форму захворювання (ураження хребта та осьових суглобів, центральну форму згідно зі старою класифікацією включала виключно ураження хребта) і скандинавську форму, яка включала в себе ураження хребта і дрібних суглобів кистей. Згідно з останньою класифікацією, різномелічна форма включена в центральну, а скандинавська форма виключена з класифікації, оскільки при проведенні диференціальної діагностики цієї форми захворювання встановлено, що під її виглядом частіше перебігали різноматні форми реактивних артритів.

Класифікують анкілозуючий спондилоартрит також за формами перебігу захворювання — повільно прогресуючий перебіг, повільно прогресуючий перебіг з періодами загострення, швидко прогресуючий перебіг і септичний варіант (з гострим початком, лихоманкою та швидким розвитком уражень внутрішніх органів); за стадіями — I або початкова — із незначними рентгенологічними змінами в хребті й суглобах і помірним обмеженням рухів у хребті та суглобах; II або помірна — з помірним обмеженням рухів у хребті й суглобах і початковими явищами анкілозування суглобів або в хребті; III або пізня — зі значними рентгенологічними змінами та значним обмеженням рухів у хребті й суглобах; за активністю захворювання — I чи мінімальна, II чи помірна і III чи виражена стадії згідно з лабораторними показниками й болем у суглобах і хребті та згідно з функціональною недостатністю суглобів і хребта — I, II і III ступінь.

Клініка. Початок захворювання характеризується поступовою появою симптомів і найчастіше спостерігається у віці від 15 до 30 років, початок захворювання після 40 років — нетиповий. Найчастіше при анкілозуючому спондиліті початковими скаргами хворих є біль у крижовій ділянці, сідницях, задній поверхні стегна, іноді може спостерігатися атрофія сідничних м'язів. Часто при анкілозуючому спондилоартриті на ранній стадії хворі скаржаться на біль і скутість рухів у поперековому відділі хребта. Зрідка, переважно у дітей і підлітків, дебют анкілозуючого спондилоартрити може перебігати з підвищенням температури тіла, загальною слабкістю й підвищеною стомлюваністю, втратою апетиту та зниженням маси тіла.

Поступово, по мірі прогресування захворювання відбувається посилення больового синдрому й зменшення рухливості в хребті в декількох площинах — пацієнтові важко робити нахил як уперед, так і назад, а також робити нахили в бік. Із прогресуванням захворювання з'являється біль і зниження рухливості в кульшових суглобах, а також порушення ходьби. Ураження грудного відділу хребта характеризується болем, який ірадіює у напрямку ребер. Паралельно формуються анкілози як міжхребцевих з'єднань, так і в грудинно-реберних суглобах, що призводить до різкого зниження рухливості грудної клітки та зменшення обсягу дихальних рухів. Із прогресуванням захворювання зникає також поперековий лордоз; знижується рухливість у шийному відділі хребта, що проявляється утрудненням повороту голови на бік і болючістю при рухах голови; формується сутулість у грудному відділі хребта. Характерною для хворих на анкілозуючий спондилоартрит є так звана «поза прохача» — голова нахилиється вперед із наближенням підборіддя до грудини, збільшується опуклість грудного відділу хребта назад і з'являється сутулість у хребті, руки зігнуті в ліктьових суглобах, ноги зігнуті в колінних суглобах. З уражень суглобів найхарактернішим є сакроілеїт (ураження крижово-клубових з'єднань), часто також спостерігається ураження колінних, кульшових і гомілковоступеневих суглобів. Рідше спостерігається ураження плечових, скронево-нижньощелепних, грудино-ключичних і грудино-реберних суглобів, дрібних суглобів верхніх кінцівок, може спостерігатися також ураження лобкового симфізу. Частим ураженням також є ентезопатії в місці прикріплення до п'яtkової кістки ахілового сухожилля й підшовного апоневрозу. Навіть при незначних травмах хребта у хворих на анкілозуючий спондилоартрит можуть спостерігатися переломи й вивихи хребта, у тому числі з розвитком квадріплегій або з ураженням тазових нервів з нетриманням сечі та імпотенцією. Приблизно в третини хворих, частіше жінок, спостерігаються ураження периферичної нервової системи — полінейропатії, радикулопатії, невралгія трійчастого або лицьового нерва, синдром метакарпального каналу, синдром каналу Гуйона та інші ураження.

При анкілозуючому спондилоартриті часто спостерігаються позасуглобові прояви. Вісцеральні ураження спостерігаються в 74% хворих. Частим позасуглобовим ураженням є ураження органів зору, розвиток переднього увеїту, іритів та іридоциклітів. За даними зарубіжних дослідників, ураження очей спостерігаються в 10-30% хворих, в Україні — у 7% випадків. Частим ураженням є гострий передній увеїт, який може бути навіть першим симптомом анкілозуючого спондилоартриту.

Ураження серцево-судинної системи спостерігаються у 20-22% хворих на анкілозивний спондилоартрит (в Україні — у 63% хворих). Найчастіше з уражень спостерігаються аортит, міокардит, перикардит, при тривалому тяжкому перебігу захворювання може формуватись недостатність аортального клапана, а також повна блокада з розвитком нападів Морганьї-Едемса-Стокса (за даними літератури, порушення провідності спостерігаються у 19% хворих). У частини хворих також спостерігається ураження магістральних артерій, найчастіше у вигляді стенозування.

Ураження нирок, за даними зарубіжної літератури, спостерігаються в 5-31% випадків захворювання. Найчастіше спостерігається амілоїдоз нирок, при прогресуванні якого можуть спостерігатися периферійні набряки, вторинна гіпертензія, анемія й ниркова недостатність (за даними українських дослідників, ураження нирок спостерігалися в 31% випадків). Іншим проявом уражень нирок при анкілозуючому спондилоартриті є IgA нефропатія, симптомами якої найчастіше є протеїнурія та мікрогематурія, рідше макрогематурія, перебіг цього ураження нирок має переважно доброякісний, але ймовірне прогресування захворювання з формуванням ниркової недостатності.

Ураження легень найчастіше спостерігається у вигляді емфіземи легень та є наслідком зниження рухливості грудної клітини. При анкілозуючому спондиліті може також спостерігатися верхівковий пневмофіброз, який спостерігається в 3-4% випадків захворювання.

Діагностика. Анкілозуючий спондилоартрит у початковій стадії захворювання в більшості випадків не виявляється при класичній рентгенографії, інформативнішими методами на першій стадії захворювання є магнітно-резонансна й комп'ютерна томографія. Найбільш ранньою ознакою анкілозуючого спондилоартриту при проведенні рентгенографії є ураження крижово-клубових з'єднань, які проявляються у вигляді двостороннього сакроілеїту.

Ранньою ознакою ураження хребта при хворобі Бехтерева є передній спондиліт, при якому початок патологічного процесу характеризується виникненням ерозій кісткової тканини у верхніх і нижніх передніх кутах тіл хребців із виникненням навколо ерозій зони склерозування кісткової тканини, а також виникнення так званої «квадратизації» хребців — осифікації передньої поздовжньої зв'язки хребця й порушення нормальної зігнутої хребця. Подальше прогресування захворювання призводить до формування розростань зовнішнього шару міжхребцевих дисків з їх осифікацією та кісткових містків між хребцями, так званих синдесмофітів. На рентгенограмах такий вид хребта, ураженого анкілозуючим спондилоар-

тритом, називається «бамбуковою палицею». Із прогресуванням захворювання в хребцях можуть спостерігатися явища остеопорозу, в інших кістках можуть спостерігатися осередки деструкції кісткової тканини (часто в місці прикріплення до п'яtkової кістки ахілового сухожилля), периостит і ділянки остеосклерозу. При рентгенографії суглобів спостерігаються явища осифікації капсул суглобів із розвитком остеосклерозу й остеофітів із поступовим розвитком анкілозування суглоба (частіше такі явища спостерігаються в кульшових суглобах) або явища ерозивного артриту (частіше з локалізацією в суглобах стоп). При відсутності рентгенологічних даних за наявності клінічних ознак анкілозуючого спондилоартриту хворим рекомендується провести сцинтиграфію кісток з технецієм-99 пірофосфатом.

При лабораторному обстеженні найчастіше спостерігається підвищення ШОЕ до 30-60 мм/год, підвищення рівня С-реактивного білка, сіалової кислоти, фібриногену, α -1-глобуліну, α -2-глобуліну й γ -глобуліну, може також спостерігатися гіпохромна анемія. При високому ступені активності процесу характерним є підвищення рівня в крові циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів М і G. Виявлення ревматоїдного фактора при анкілозуючому спондилоартриті — нехарактерне, воно може спостерігатися тільки при залученні в патологічний процес периферичних суглобів.

При ураженні нирок в аналізі сечі спостерігається мікрогематурія й протеїнурія, рідше макрогематурія, при прогресуванні захворювання при біохімічному обстеженні спостерігається підвищення концентрації в крові сечовини й креатиніну з розвитком ниркової недостатності.

Лікування хворих на анкілозуючий спондилоартрит має бути комплексним, тривалим і систематичним. У лікуванні анкілозуючого спондилоартриту важливе місце займають медикаментозна терапія, кінезитерапія й фізіотерапія.

Медикаментозна терапія анкілозуючого спондилоартриту включає симптом-модифікуючу терапію, хвороба-модифікуючу терапію й препарати біологічної дії.

До симптом-модифікуючої терапії анкілозуючого спондилоартриту належать нестероїдні протизапальні препарати та анальгетики, міорелаксанти та глюкокортикоїди як місцевої, так і системної дії. Серед НПЗП найчастіше застосовуються диклофенак, індометацин, мелоксикам, ацеклофенак, німесулід. Саме нестероїдні протизапальні препарати є препаратами першої лінії для лікування анкілозуючого спондилоартриту в зв'язку з відсутністю етіотропної терапії та незначним впливом хвороба-

модифікуючої терапії на перебіг захворювання. Застосування анальгетиків (фенілбутазон) на цей момент обмежено через їх низьку ефективність і більшу токсичність порівняно з НПЗП.

До симптом-модифікуючої терапії відноситься також застосування глюкокортикоїдів, як системно (перорально та ін'єкційно), так і місцево (внутрішньосуглобово). Найчастіше терапія ГКС застосовується при септичному варіанті анкілозуючого спондилоартриту, а також при позасуглобових ураженнях. Серед глюкокортикоїдів найчастіше застосовується преднізолон усередину, за необхідності парентерального застосування може застосовуватися метилпреднізолон внутрішньовенно у вигляді пульс-терапії (по 1000 мг на добу протягом 3 діб). Як симптом-модифікуючі препарати застосовуються також міорелаксанти — толперизон і тизанідин.

До хвороба-модифікуючої терапії при хворобі Бехтерева належать протизапальні препарати, які за механізмом своєї дії відносяться до імунодепресантів — метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, салазопіридазин, рідше застосовуються азатіоприн і хлорбутин. Ці препарати застосовуються переважно у хворих без системних проявів захворювання та з низькою чутливістю до дії НПЗП.

Фізіотерапевтичне лікування при анкілозуючому спондилоартриті показано при активності захворювання I-II ступеня або в періоди ремісії захворювання. Із фізіотерапевтичних процедур частіше застосовуються теплові процедури — парафінотерапія, озокеритотерапія, грязелікування, сауна. Для запобігання розвитку контрактур та атрофії м'язів застосовуються індуктотермія, електрофорез із лідазою або димексидом, ультразвукова терапія з гідрокортизоном, магнітотерапія. У період ремісії або поступового зниження активності захворювання хворим показано також санаторно-курортне лікування з сірководневими та радоновими ваннами. Для запобігання атрофії м'язів кінцівок застосовують і масаж. Застосовують також ортопедичні методи лікування анкілозуючого спондилоартриту, такі як витяжка хребта й застосування корсетів.

Кінезітерапія при анкілозуючому спондилоартриті застосовується для збереження рухливості хребта, розвантаження хребта й активації діафрагмального дихання. Хворі на анкілозуючий спондилоартрит, які ведуть активний спосіб життя та займаються фізичними вправами, можуть значно продовжити свою працездатність і відтермінувати початок можливих ускладнень хвороби. Хворим на анкілозуючий спондилоартрит показані заняття лікувальною фізкультурою (із поступовим початком) 2-3 рази на добу. Хороший ефект дають плавання в басейні, лижні прогулянки; про-

типоказані навантаження на спину, шию та груди, піднімання вантажів, стрибки й біг. Рекомендується також дихальна гімнастика.

Оперативне лікування. Оперативне лікування при анкілозуючому спондилоартриті проводиться при анкілозі кульшового суглоба при функціональній недостатності суглоба III ступеня. Основним видом оперативного лікування при АС є ендопротезування кульшових суглобів, що дозволяє значно поліпшити функцію уражених суглобів. Як допоміжна операція у хворих на анкілозуючий спондилоартрит при ураженні колінних суглобів проводиться синовектомія колінного суглоба з видаленням патологічно зміненого шару синовіального шару суглобової капсули, що призупиняє розвиток запалення й деструкцію суглобового хряща та субхондріальної кісткової тканини.

Прогноз. Прогноз при анкілозуючому спондиліті в більшості випадків сприятливий для життя, за винятком випадків розвитку амілоїдозу нирок, який пізніше може призвести до формування в таких хворих ниркової недостатності. При ранньому встановленні діагнозу та адекватному лікуванні хворі на анкілозивний спондилоартрит тривалий час можуть зберігати працездатність. При швидкому прогресуванні захворювання, рецидивуючому перебігу, неадекватному лікуванню й резистентності до терапії в пацієнтів із хворобою Бехтерева формується стійка втрата працездатності. При стійкій втраті працездатності таким хворим, за висновком медико-соціальних експертних комісій, відповідно до ступеня тяжкості захворювання може встановлюватися I, II або III група інвалідності.

Список використаної літератури

1. Барт Б.Я. Суставной синдром в практике участкового терапевта/ Б.Я. Барт, Л.А. Касатикова // Тер. арх. — 2002. — Т. 74. — № 1. — С. 28-32.
2. Батюшин М.М. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / М.М. Батюшин, Е.А. Выставкина // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 2. — С. 249-252.
3. Білоус С.А. Маркери ураження проксимального відділу нефрона у хворих на ревматоїдний артрит / С.А. Білоус, Т.Д. Никула // 36. наук. праць «Актуальні проблеми нефрології». — Київ, 2000. — С. 61-66.
4. Борткевич О.П. Подагра: сучасний стан проблеми, підходи до діагностики та шляхи корекції / О.П. Борткевич, Ю.В. Білявська // Здоров'я України. — 2011. — № 2. — С. 69-71.
5. Брегель Л.В. Острая почечная недостаточность при болезни Kawasaki / Л.В. Брегель, Т.Г. Кондратьева, В.М. Субботин // Нефрология. — 2002. — Т. 6. С. 96-98.
6. Василенко И.В. Морфогенез пролиферативных и непролиферативных форм волчаночного гломерулонефрита / И.В. Василенко, Е.А. Дядык // Буков. мед. вісн. — 2001. — Т. 5. — № 1-2. — С. 204-206.
7. Глушко Л.В. С-реактивный білок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л.В. Глушко, Н.М. Коваль, Н.М. Павелко // Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. — 2010. — № 7. — С. 58-61.
8. Гордеева Л.А. Ассоциация HLA локусов A и B с репродуктивной патологией у женщин / Л.А. Гордеева [и др.] // Аллергология и иммунология. — 2009. — Т. 10. — № 3. — С. 375-378.
9. Гуйда П.П. Склеродермическая нефропатия / П.П. Гуйда // Врач. практика. — 2001. — № 2. — С. 67-69.
10. Гусева Н.Г. Системная склеродермия на рубеже веков / Н.Г. Гусева // Врачебная практика. — 2000. — № 4 — С. 20-25.
11. Дранник Г.Н. Антиген HLA-B8 как возможный фактор риска развития заболеваний, сопровождающихся аутоиммунным компонентом / Г.Н. Дранник, Т.С. Монтаг, О.З. Золотковская // Урология и нефрология. — 1988. — № 6. — С. 20-23.
12. Дядык А.И. Системная красная волчанка: современное состояние проблемы / А.И. Дядык // Укр. ревматол. журн. — 2002. — № 1. — С. 23-29.

13. Дядык А.И. Волчаночный гломерулонефрит (сообщение 1) / А.И. Дядык А.Э. Багрий, Е.А. Дядык, Н.Ф. Яровая, Л.С. Холопов, Е.В. Щукина, И.В. Ракитская // Український журнал нефрології та діалізу. — 2011. — № 3. — С. 61-67.
14. Дядик О.І. Ефективність імунодепресивної терапії гломерулонефриту у хворих на геморагічний васкуліт (Хвороба Шейнляйн-Геноха) / О.І. Дядик., І.В. Василенко, А.Е. Багрий. [та ін.] // Ліки. — 1997. — № 5. — С. 47-52.
15. Захарова Е.В. Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз/Е.В. Захарова//Нефрол. диал. — 2006. — Т. 5. — №2. — С. 116-122.
16. Захарова Е.В. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек / Е.В. Захарова, Е.И. Ипатьева, Е.И. Тареева [и др.] // Нефрол. диал. — 2006. — Т. 8. — № 2. — С. 128-140.
17. Захарова Е.В. Морфологически неблагоприятные формы волчаночного гломерулонефрита: лечение и прогноз / Е.В. Захарова, Н.А. Михайлова, В.М. Ермоленко. [и др.] // Терапевт. арх. — 2003. — № 6. — С. 56-60.
18. Зуб Л.О. Пат. 85183 Україна, МПК ООШ 33/48 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит/Зуб Л.О., Кулачек В.Т. Заявник Буковинський державний медичний університет,— № заявки 306549 від 27.05.2013; опубл. 11.11.2013, бюл. № 21.
19. Зуб Л.О., Роборчук С.В., Доцюк Л.Г. Вплив ациклофенаку на вплив про- та протизапальних цитокинів у хворих на ревматоїдний артрит з наявністю хронічної хвороби нирок / Український журнал нефрології та діалізу. — 2015. — № 3. — С. 17-20.
20. Иванов Д.Д., Корж О.М. Нефрология у практиці сімейного лікаря. — Київ: Аврора плюс. — 2011. — 272 с.
21. Иванов Д.Д. Лекции по нефрологии. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. — 193 с.
22. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога / Здоров'я України. — 2008. — № 21. — С. 18-19.
23. Иванова С.М. Аутоиммунные нарушения, интерлейкины 10, 4, 6 и фактор некроза опухоли у больных системной красной волчанкой / С.М. Иванова, Н.Н. Вейко, Т.А. Рязанцева // Клини. лаб. диагност. — 2004. — № 3. — С. 35-40
24. Карпенгер Ч. Главный комплекс гистосовместимости/Ч. Карпенгер [и др.] // Внутренние болезни/Под ред. Э. Фаучи [и др.]. — М.: Практика Мак-Гроу-Хилл, 2002. — С. 2138-2146.
25. Клінічні практичні настанови КДІУО 2012 щодо визначення і контролю ХХН / Почки. — 2013. — № 2. — С. 31-41.
26. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії ESN/ESC2013 / Почки. — 2013. — № 4. — С. 25-43.

27. Клінічні практичні настанови КДІУО з анемії / Почки. — 2013. — № 1. — С. 71-76.
28. Коваленко В.М., Шуба Н.М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. — Київ, 2004. — 156 с.
29. Коваленко В.М. Ревматичні хвороби суглобів: медико-соціальні проблеми в Україні та шляхи їх вирішення/В.М. Коваленко, Н.М. Шуба / Укр. ревматол. журн. — 2003. — Т. 13. — № 2. — С. 3-7.
30. Ковальчук Л.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа за / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.В. Хорева и др. — М.: РГМУ, 2001. — 81 с.
31. Козловская Н.Л. Нефропатия при антифосфолипидном синдроме как вариант тромботического микроангиопатического поражения почек / Н.Л. Козловская, Е.М. Шилов // Рос. мед. журнал. — 2002. — № 6. — С. 3-5.
32. Колесник М.О. Патогенетична терапія вовчакового люпус-нефриту / М.О. Колесник, М.М. Козачок, І.І. Лапчинська // Укр. ревмат. журн. — 2000. — № 1. — С. 33-36.
33. Колесник М.О. Мікофенолат мофетил: перспективи застосування у клінічній практиці / М.О. Колесник, І.І. Лапчинська // Ліки. — 1999. — № 5-6. — С. 3-6.
34. Колесник М. Класифікація хвороб сечової системи / М. Колесник, В. Непомнящий, І. Дудар, К. Законь, М. Кулизький, Л. Ліксунова, Л. Лебідь // Український журнал нефрології та діалізу. — 2010. — № 2. — С. 3-4.
35. Колесник М.О. Люпус-нефрит: патоморфоз, критерії прогнозу, сучасні підходи до діагностики і лікування / М.О. Колесник, Т.Е. Псурило, І.І. Лапчинська // Укр. ревматол. журн. — 2001. — № 2. — С. 7-11.
36. Красюк Е. Перспективи застосування медикаментозної корекції перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічну хворобу нирок / Е. Красюк, В. Алексєєва // Український журнал нефрології та діалізу. — 2010. — № 3. — С. 68-74.
37. Кулачек В.Т. Критерії прогнозування маніфестації піелонефриту на тлі ревматоїдного артриту/В.Т.Кулачек, Л.О. Зуб, О.В. Кокощук, І.Г. Кушнір / Тези статті // Український журнал нефрології та діалізу. — 2015. — № 3. — С. 41-42.
38. Курята А.В. Структура инфицированности и клинико-лабораторные параллели при урогенно-обусловленных реактивных артритах у молодых мужчин / А.В. Курята, В.П. Гейченко, К.Г. Карапетян // Тези III Наук. Конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ, 23-26 жовтня, 2001. — С. 27.
39. Латогуз И.К. Некоторые аспекты патогенеза системной склеродермии/ И.К. Латогуз, П.П. Гуйда, Е.В. Луковская // Врач. практика. — 2001. — № 4. — С. 13-17.

40. Мазена М.А. Роль апоптозу в патогенезі системного червоного вовчака / М.А. Мазена, А.І. Мазена // Укр. ревматол. журн. — 2001. — № 3-4. — С. 26-29.
41. Мухаммед Анис Шамех. Корекція імунних і гемостазіологічних порушень у хворих на хронічний червоний вовчак з використанням антиагрегантів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби»/Мухаммед Анис Шамех. — Харків, 2001. — 19 с.
42. Мухин Н.А. Криоглобулинемический гломерулонефрит, ассоциированный с HCV-инфекцией / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, Т.И. Игнатова // Врач. — 2001. — № 3. — С. 40-44.
43. Мухин И.В. Современные подходы к медикаментозному лечению больных с первичной подагрой / И.В. Мухин // Укр. ревматол. журн. — 2001. — Т4, № 2. — С. 12-17.
44. Мягкова Т.В. Особливості взаємовідношень ліпідного, вуглеводного обмінів та різних типів подагричної нефропатії / Т.В. Мягкова // Український журнал нефрології та діалізу. — 2012. — № 1. — С. 40-47.
45. Наказ АМН України та МОЗ України «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги хворим нефрологічного профілю» від 20 вересня 2003 року № 65/462.
46. Найда В.Т. Порівняльна характеристика показників трансформуючого фактору росту у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від виду патології нирок / В.Т. Найда, Л.О. Зуб, Л.О. Гавриш // Клінічна та експериментальна патологія. — 2011. — № 2. — С. 72-74.
47. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов // Новые технологии. — 2001. — № 5. — С. 27-32.
48. Непомнящий В. Морфологічна класифікація хвороб нирок / В. Непомнящий, В. Самусева, М. Колесник // Український журнал нефрології та діалізу. — 2010. — № 2. — С. 4-9.
49. Нефрология и водно-электролитный обмен. Руководство. В. Оу, Ж-П. Гиньяр, Ш. Баумгарт. — М.: Логосфера — 2015. — 344 с.
50. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. — М.: ГЭОТАР-Медиа — 2016. — 816 с.
51. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2009. — 720 с.
52. Д.А. Шейман. Патофизиология почки. — М.: Бином — 2015. — 206 с.
53. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза (Обзор литературы) / С.С. Паунова // Нефрология и диализ. — 2005. — № 2. — С. 130-135.
54. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. — М.: Литера — 2006. — 896 с.

55. Ребров А.П. Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом /А.П. Ребров, Е.В. Волошинова, М.А. Тяпкина // Клиническая нефрология. — 2011. — № 6. — С. 32-35.
56. Рудіченко В.М. Гіперурікемія, подагра та хронічні ниркові захворювання — актуальні питання в діяльності лікаря загальної практики (сімейної медицини) / В.М. Рудіченко // Український журнал нефрології та діалізу. — 2011. — № 2. — С. 60-71.
57. Руководство по нефрологии. Под ред. Роберта В. Шрайера / Перевод с англ. под ред. Н.А. Мухина, 6-е издание — М.: ГЭОТАР-Медиа — 2009. — 560 с.
58. Романова Н.В. Связь фенотипа лимфоцитов с поражением органов и систем при системной красной волчанке / Н.В. Романова // Иммунология. — 2005. — Т. 26. — № 4. — С. 45-48.
59. Свинцицкий А. Системная красная волчанка особенности клинической симптоматики / А.С. Свинцицкий // Доктор. — 2002. — № 1. — С. 22-26.
60. Семидоцька Ж.Д. Про чинники прогресування хронічної ниркової недостатності / Ж.Д. Семидоцька, Т.С. Оспанова, О.С. Більченко, І.О. Чернякова, О.І. Місюра, Т.В. Бездітко, О.І. Ромаданова, О.В. Авдєєва, Т.Ю. Хімич, Н.М. Андон'єва, Н.Я. Котулевич, О.В. Сиваш, К.О. Красовська, Р.В. Алексеєнко // Український журнал нефрології та діалізу. — 2005. — № 3. — С. 57-60.
61. Серебренникова С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение № 1) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // Сибирский мед. ж. — 2008. — № 6. — С. 5-8.
62. Сняченко О.В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри / Укр. ревматол. журн. — 2003. — Т. 11. — № 1. — С. 38-41.
63. Сняченко О.В. Подагрическая нефропатия и ее лечение / О.В. Сняченко // Мистецтво лікування. — 2004. — Т. 9. — № 3. — С. 24-29.
64. Сняченко О.В. Клініко-морфологічні зіставлення при нефропатії у хворих на мікроскопічний поліангіїт / О.В. Сняченко, Т.Б. Бевзенко, О.О. Дядик, М.В. Ермолаєва, Є.Д. Єгудіна, Д.В. Помазан // Український журнал нефрології та діалізу. — 2015. — № 3. — С. 30-33.
65. Сняченко О.В. Поражение почек при системных васкулитах / О.В. Сняченко, Т.Б. Бевзенко, М.В. Ермолаєва, Е.А. Дядык // Український журнал нефрології та діалізу. — 2015. — № 2. — С. 50-62.
66. Смирнов А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, П.Г. Каюков // Нефрология. — 2005. — Т. 9. — С. 715.
67. Таран О.І. Ураження нирок при деяких ревматичних хворобах / Нирки. — 2017. — № 6. — С. 121-127.

68. Серкова В.К. Фозиноприл в лечении люпус-нефрита / В.К. Серкова, Н.В. Кузминова, М.М. Корсунская // Тези III Наук. Конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ, 23-26 жовтня 2001. — С. 59.
69. Тарасова И.А. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки / И.А. Тарасова, М.М. Иванова, А.П. Жорняк, В.А. Насонова // Терапевт. арх. — 2003. — № 1. — С. 59-62.
70. Тареева И.Е. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности / И.Е. Тареева, И.М. Кутырина, А.Ю. Николаев, Н.Л. Лифшиц, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив. — 2000. — Т. 72. — № 6. — С. 9-14.
71. Тъери А.З. Нарушение функции канальцев. Руководство по нефрологии. Сб. статей: пер. с англ. — М., 2000. — С. 262-276.
72. Фоломеева. О.М. К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита / О.М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 2. — С. 74-82.
73. Циганок Т.В. Чинники, що впливають на ступінь тяжкості патології нирок при системній склеродермії / Тези Наук. Конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ, 23-26 жовтня, 2001. — С. 47.
74. Чеботарева Р.В. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста-1 у больных хроническим гломерулонефритом как метод оценки процессов фиброгенеза в почке / Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, В.А. Варшавский, Е.П. Голицына // Клиническая нефрология. — 2010. — № 3. — С. 48-53.
75. Черенок А.А., Паливода С.Н., Писанко А.В. Применение ирбесартана для коррекции артериальной гипертензии на фоне аутоимунных поражений почек / Тези III Наук. Конгресу ревматологів України. — Дніпропетровськ, 23-26 жовтня, 2001. — С. 60.
76. Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты / А.Г. Чучалин // Тер. архив. — 2002. — № 3. — С. 5-11.
77. Шейман Б.С. Токсин-индуцированные аутоимунные реакции у больных с острой почечной недостаточностью и методы их коррекции / Б.С. Шейман, Е.Г. Васильева // Український журнал нефрології та діалізу. — 2010. — № 1. — С. 34-40.
78. Яременко О.Б. Глюкокортикоиды в ревматологии: современная номенклатура дозовых режимов и рациональное применение / О.Б. Яременко // Укр. ревматол. журн. — 2002. — № 3. — С. 20-26.
79. Яременко О.Б. Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами / О.Б. Яременко, А.М. Микитенко // Укр. ревматол. журн. — 2015. — № 1. — С. 28-35.
80. Ярмола Т.І. Особливості ведення хворих на діабетичну нефропатію з вторинною артеріальною гіпертензією лікарями загальної практи-

- ки-сімейної медицини / Т.І. Ярмола, Л.А. Ткаченко, Н.М. Могильник, А.С. Чернобай, О.В. Мохначов // Український журнал нефрології та діалізу. — 2015. — № 3. — С. 34-39.
81. Alarcon G.S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma and polymyositis/dermatomyositis / G.S. Alarcon // *Infect. Dis. Clin. N. Amer.* — 2006. — V. 20. — P. 849-875.
82. Ardoin S.P. Developments in the scientific understanding of lupus / S.P. Ardoin, D.S. Pisetsky // *Arthr. Res. Ther.* — 2008. — V. 10. — P. 218-226.
83. Bigler S. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis / S. Bigler, M. Lopez-Trascasa, E. Potlukova [et al.] // *Amer. J. Kidney Dis.* — 2008. — V. 51. — P. 624-629.
84. Benseler S.M. Systemic lupus erythematosus / S.M. Benseler, E.D. Silverman // *Rheumat. Dis. Clin. N. Amer.* — 2007. — V. 33. — № 3. — P. 471-498.
85. Chambers S.A. Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus / S.A. Chambers, A. Rahman, D.A. Isenberg // *Rheumatology.* — 2007. — V.46. — P. 895-898.
86. Charles Jennette J. Complement in ANCA-associated vasculitis / J. Charles Jennette, H. Xiao, P. Hu // *Semin. Nephrol.* — 2013. — V. 33. — № 6. — P. 557-564.
87. De Groot K. Renal disease in small-vessel vasculitis / K. De Groot // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2012. — V. 79. — № 3. — P. 22-26.
88. Dhaun N. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease / N. Dhaun, C.O. Bellamy, D.C. Cattran, D.C. Kluth // *Kidney Int.* — 2014. — V. 85. — № 5. — P. 1039-1048.
89. Ferraccioli G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors / G. Ferraccioli // *Lupus.* — 2008. — V.17. — P. 533-540.
90. Ford S.L. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis / S.L. Ford, K.R. Polkinghorne, A. Longano [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2014. — V. 63. — № 2. — P. 227-235.
91. Galesic K. Treatment of renal manifestations of ANCA- associated vasculitis / K. Galesic, D. Ljubanovi, I. Horvatic // *J. Nephropathol.* — 2013. — V. 2, № 1. — P. 6-19.
92. Greco A. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches / A. Greco, A. De Virgilio, M.I. Rizzo et al. // *Autoimmun. Rev.* — 2015. — V. 17. — № 5. — P. 142-148.
93. Houssiau F.A. Current treatment of lupus nephritis / F.A. Houssiau, E.M. Ginzler // *Lupus.* — 2008. — V. 17. — № 5. — P. 426-430.
94. Houssiau F.A. Cyclophosphamide in lupus nephritis / F.A. Houssiau // *Lupus.* — 2005. — V. 14. — № 1. — P. 53-58.
95. Kallenberg C.G. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis / C.G. Kallenberg // *J. Autoimmun.* — 2014. — V. 48-49. — P. 90-93.

96. Korsten P. Interstitial nephritis in rheumatic diseases / P. Korsten, G.A. Müller // *Z. Rheumatol.* — 2015. — V. 74. — № 4. — P. 290-299.
97. Mageed R.A. Immunopathology and the gene therapy of lupus / R.A. Mageed, G.J. Prud'homme // *Gene therapy.* — 2003. — V. 10. — № 10. — P. 861-874.
98. Mannan R. Comparative changes noted in renal biopsies on light microscopy of ANCA positive vs ANCA negative serology / R. Mannan, P.A. Singh, V. Misra [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2015. — V. 9. — № 4. — P. 1-6.
99. Markowitz G.S. The ISN/RPS2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years / G.S. Markowitz, V.D. D'Agati // *Kidney Int.* — 2007. — V. 71. — № 3. — P. 491-495.
100. Mercadal L., DuMontcel S.T., Nochy D. [et al.] Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy / *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — V. 17. — P. 1771-1778.
101. Mittal B., Rennke H., Singh A.K. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis / *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2005. — V. 14. — P. 1-8.
102. Mok C.C., Ying K.Y., Ng W.L. et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide / *Amer. J. Med.* — 2006. — V. 119. — P. 25-33.
103. Molad Y. Association of low serum complement C3 with reduced patient and renal survival in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis / Y. Molad, A. Tovar, S. Ofer-Shiber // *Nephron Clin. Pract.* — 2014. — V. 126. — № 1. — P. 67-74.
104. Moroni G. Predictors of renal survival in ANCA-associated vasculitis. Validation of a histopathological classification schema and review of the literature / G. Moroni, V. Binda, A. Leoni et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2015. — V. 33. — № 2. — P. 56-63.
105. Rahmattulla C. Histopathological classification of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: an update / C. Rahmattulla, J.A. Bruijn, I.M. Bajema // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2014. — V. 23. — № 3. — P. 224-231.
106. Sean Eardley K., Cockwell P. Macrophages and progressive tubulointerstitial disease / K. Sean Eardley, P. Cockwell // *Kidney Int.* — 2005. — V. 68. — P. 437-455.
107. Seek S.M. Clinical features and outcomes of ANCA-associated renal vasculitis / S.M. Seek, B. Dussol, P. Brunet, S. Burtey // *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* — 2012. — V. 23. — № 2. — P. 301-305.
108. Seshan S.V. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications / S.V. Seshan, J.C. Jennette // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2009. — V. 133. — № 2. — P. 233-248.

109. Sestak A.L. Current status of lupus genetics / A.L. Sestak, S.K. Nath, A.H. Sawalha, J.B. Harley // *Arthr. Res Ther.* — 2008. — V. 9. — P. 210-219.
110. Sinico R.A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis / R.A. Sinico, L. Di Toma, A. Radice // *Autoimmun. Rev.* — 2013. — V.12. — № 4. — P. 477-482.
111. Sugiyama K. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan / K. Sugiyama, K.E. Sada, M. Kurosawa et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2013. — V. 17. — № 1. — P. 51-58.
112. Takamatsu N. Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a communitybased study / N. Takamatsu, T. Tominaga et al. // *BMC Nephrol.* — 2009. — V. 10. — P. 34-44.
113. Tam P.W.K. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis / P.W.K. Tam, J.S. Saunders, A. George [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — V. 19. — P. 2761-2768.
114. Wang Q. Predicting mortality in microscopic polyangiitis with renal involvement: a survival analysis based on 64 patients / Q. Wang, S. Mou, W. Xu, C. Qi // *Ren. Fail.* — 2013. — V. 35. — № 1. — P. 82-87.
115. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited / J.J. Weening, V.D. D'Agati, M.M. Schwartz et al. // *Kidney Int.* — 2004. — V. 65. — № 2. — P. 521-530.

Серія «Бібліотечка практикуючого лікаря»

Навчально-практичне видання

**Катеренчук Іван Петрович
Ткаченко Лідія Афанасіївна
Ярмола Тетяна Іванівна**

УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Навчальний посібник

**Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига»
Київ, 2017**

*Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців,
виготовлювачів та розповсюджувачів видавничої продукції ДК 5123 від 10.06.2016*

Спеціалізоване видання, призначене для лікарів та медичних установ.

*За достовірність фактів, цитат, імен, посилань, використання спеціальних термінів,
географічних та інших назв несуть відповідальність автори.*

*Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення
рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник,
дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.*

www.medkniga.kiev.ua

Шеф-редактор О. Влас, тел. +38-066-7851156, e-mail: zdovado@ukr.net

Літредактор і коректура О. Заяц, e-mail: medkniga@ukr.net

Відділ маркетингу Т. Овчаренко, тел. +38-066-7538178

Відділ додрукарської підготовки В. Макарович

Підписано до друку 04.12.2017. Друк офсетний.

Відгуки та пропозиції надсилайте на адресу: а/с-18, м. Київ-108, 04108