

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России



Системные заболевания в нефрологии – *точка зрения ревматолога*

Гайдукова И.З.

на примере артритов

Санкт-Петербург, 2018

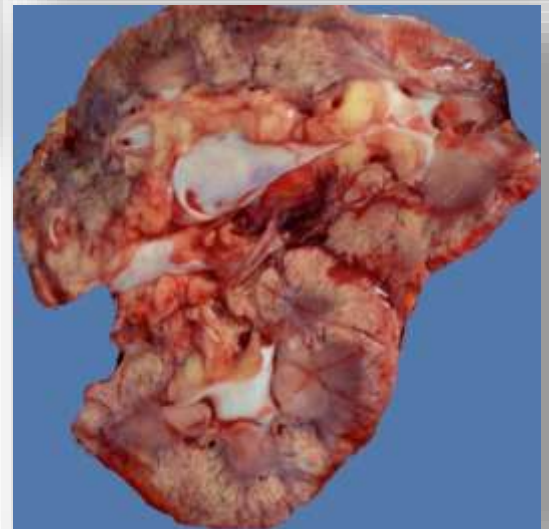
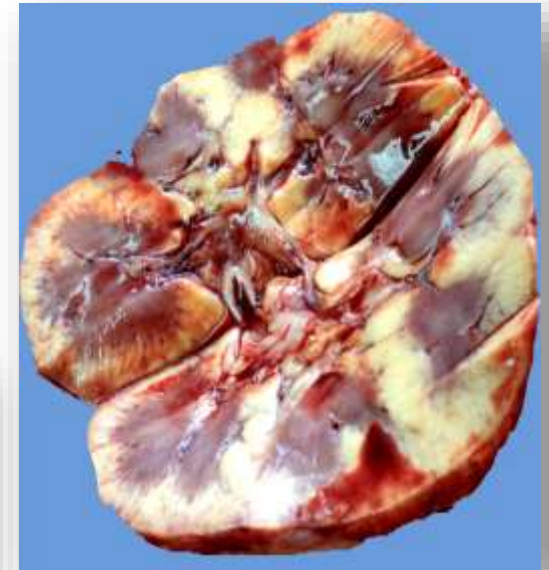
ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Обусловленное патогенезом
болезни
(СКВ, ГПА, МПА и др.)

Ассоциирующееся с болезнью
(псориатический артрит и
сахарный диабет)

Обусловленные лечением
(тубулоинтерстициальный
нефрит)

Осложнения болезни
(вторичный АА-амилоидоз)



НИЗКАЯ ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ПОЧЕЧНЫХ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ, ЛЕГОЧНЫХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСТРА-АРТИКУЛЯРНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ СПОНДИЛОАРТРИТАХ: АНАЛИЗ БРАЗИЛЬСКОГО РЕГИСТРА СПОНДИЛОАРТРИТОВ

Carlos Ewerton Maia Rodrigues¹, Walber Pinto Vieira², Adriana B. Bortoluzzo³, Célio Roberto Gonçalves⁴, José Antonio Braga da Silva⁵, Antonio Carlos Ximenes⁶, Manoel B. Bértolo⁷, Sandra L. E. Ribeiro⁸, Mauro Keiserman⁹, Rita Menin¹⁰, Thelma L. Skare¹¹, Sueli Carneiro¹², Valderílio F. Azevedo¹³, Elisa N. Albuquerque¹⁴, Washington A. Bianchi¹⁵, Rubens Bonfiglioli¹⁶, Cristiano Campanholo¹⁷, Hellen M. S. Carvalho¹⁸, Izaías P. Costa¹⁹, Angela P. Duarte²⁰, Charles L. Kohem²¹, Nocy H. Leite²², Sonia A. L. Lima²³, Eduardo S. Meirelles²⁴, Ivânio A. Pereira²⁵, Marcelo M. Pinheiro²⁶, Elizandra Polito²⁷, Gustavo G. Resende²⁸, Francisco Airton C. Rocha²⁹, Mittermayer B. Santiago³⁰, Maria de Fátima L. C. Sauma³¹, Valeria Valim³², Percival D. Sampaio-Barros³³

Пациенты спондилоартритами, n=1472

- сердечно-сосудистые заболевания – 3,0%;
- поражение легких – 1,3%;
- поражение почек – 1,2%;
- поражение нервной системы – 0,9%.

Число больных с осложнениями со стороны почек среди лиц с анкилозирующим спондилитом

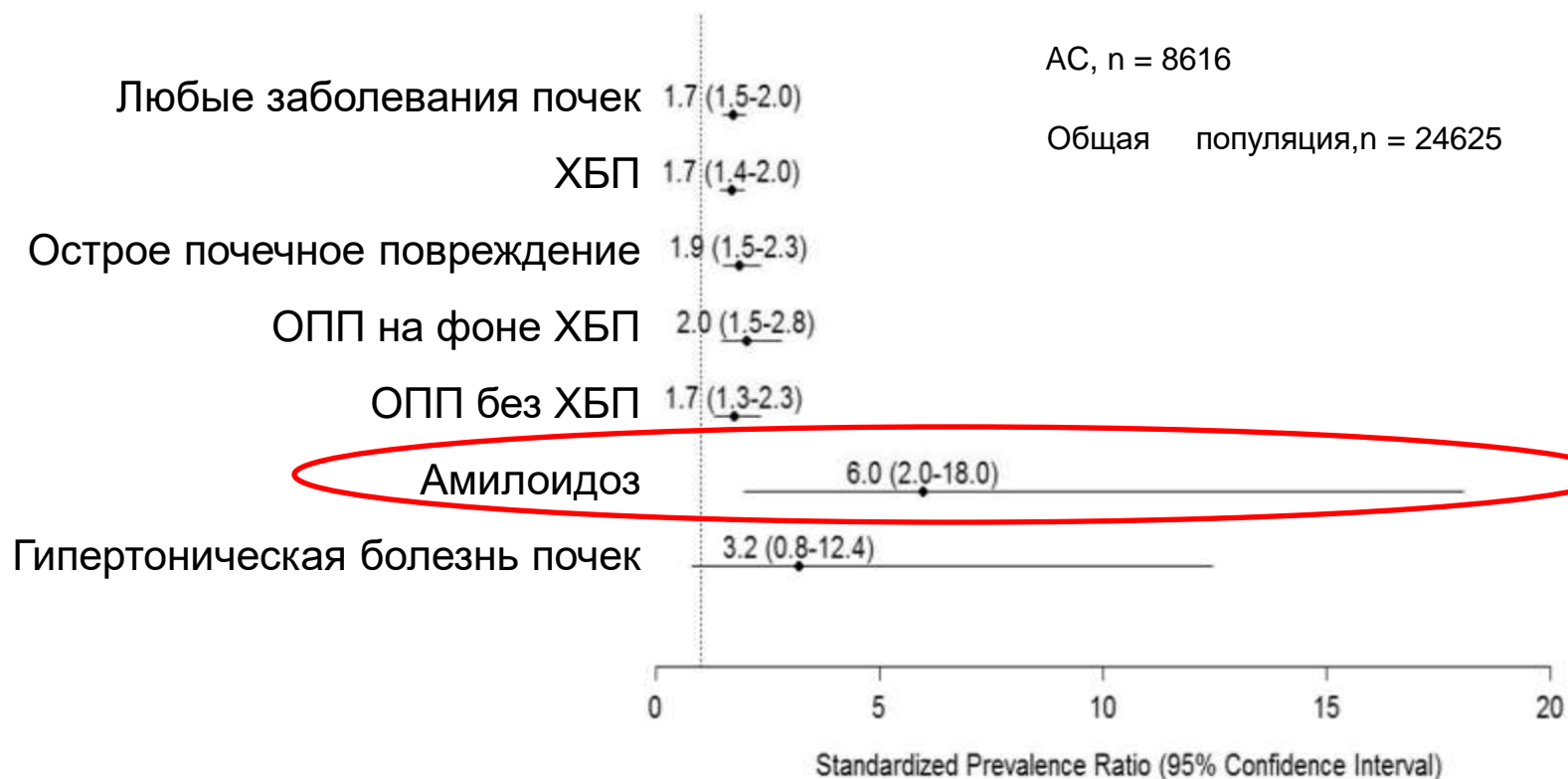
ADRIAN R. LEVY,¹ SHELAGH M. SZABO,² SUMATI R. RAO,³ MARY CIFALDI,³ AND

Table 1. Demographic characteristics of persons diagnosed with AS and a comparison from the general population in Québec, 1996–2006*

	АС, n = 8616	Общая популяция, n = 24625
Sex		
Men	4,836 (56.1)	24,625 (48.6)
Women	3,780 (43.9)	26,074 (51.4)
Age in 1996, years		
20–39	3,651 (42.4)	21,686 (42.8)
40–59	3,465 (40.2)	18,987 (37.5)
≥60	1,500 (17.4)	10,026 (19.8)
Age at first diagnosis of AS, years		
20–39	2,504 (29.1)	NC
40–59	3,915 (45.4)	NC
≥60	2,197 (25.5)	NC
Comorbidity in 1996		
Diabetes mellitus	294 (3.4)	1,684 (3.3)
Hypertension	761 (8.8)	4,600 (9.1)
Cardiovascular disease	1,302 (15.1)	7,203 (14.2)

Число больных с осложнениями со стороны почек среди лиц с анкилозирующим спондилитом

ADRIAN R. LEVY,¹ SHELAGH M. SZABO,² SUMATI R. RAO,³ MARY CIFALDI,³ AND



Болезни почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом: обзор литературы и клинические наблюдения





ПАЦИЕНТ 42 ЛЕТ.

Анкилозирующий спондилит с 24 лет.

Неэффективность НПВП.

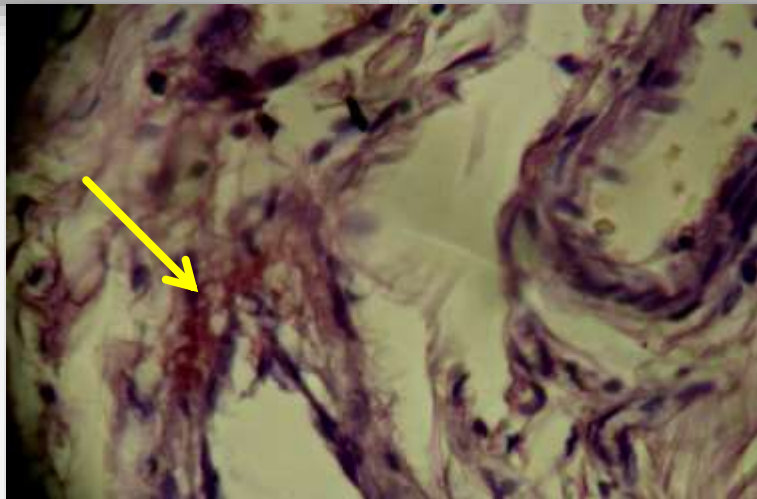
Гипотония (эпизоды снижения АД до 60/20 мм рт.ст.)

**Снижение фракции изгнания (40%),
низковольтажная ЭКГ.**

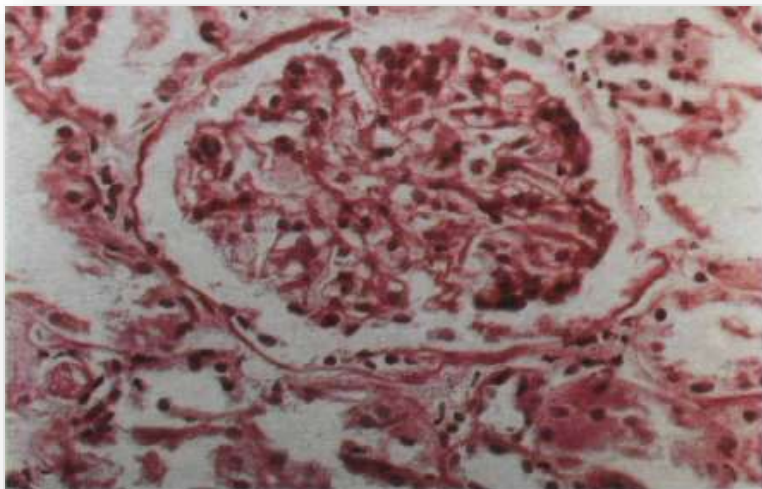
**Протеинурия 1,5 г/сут., СКФ 92
мл/мин/1,73 м².**

**Окраска конго красным
положительная в биоптате слизистой
десны, кишечника и аспирате
подкожной клетчатки живота.**

**4 года применения колхицина и 2 таб
метилпреднизолона – суточная
протеинурия отр., ФИ 54%,
артериальное давление – 100/60 –
120/90 мм рт. ст.**



IgA-нефропатия у больных анкилозирующим спондилитом



(а)

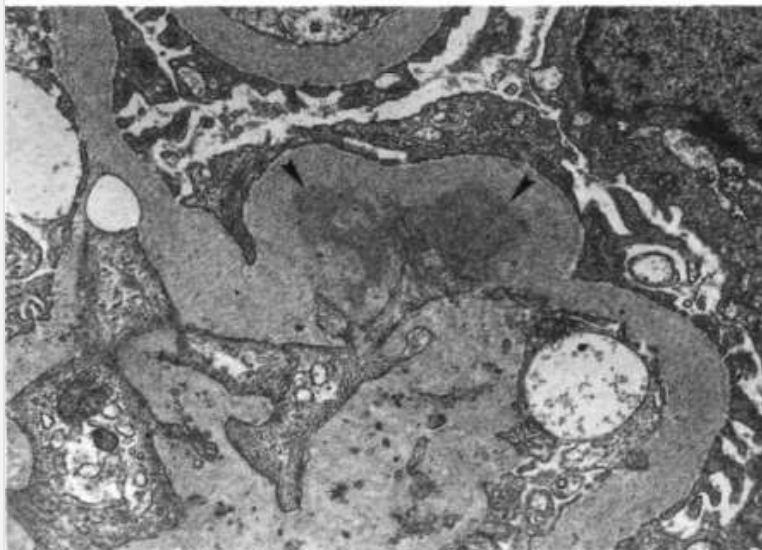


Fig. 5. Vladimir M. Bechterew (1857–1927).

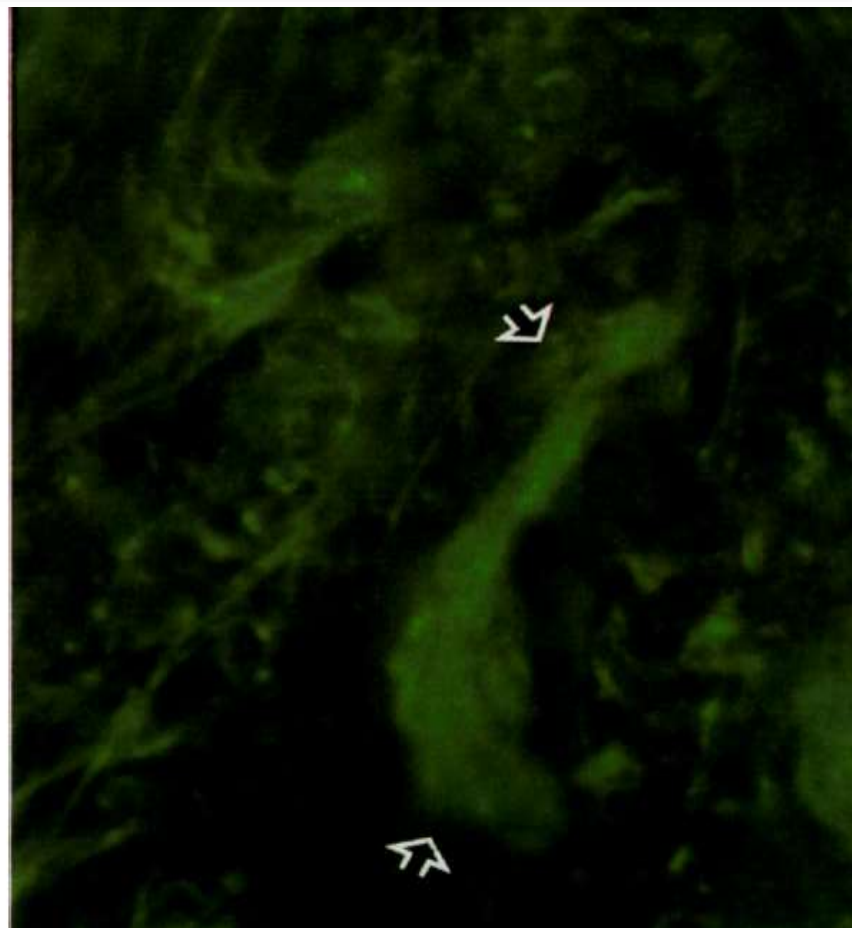
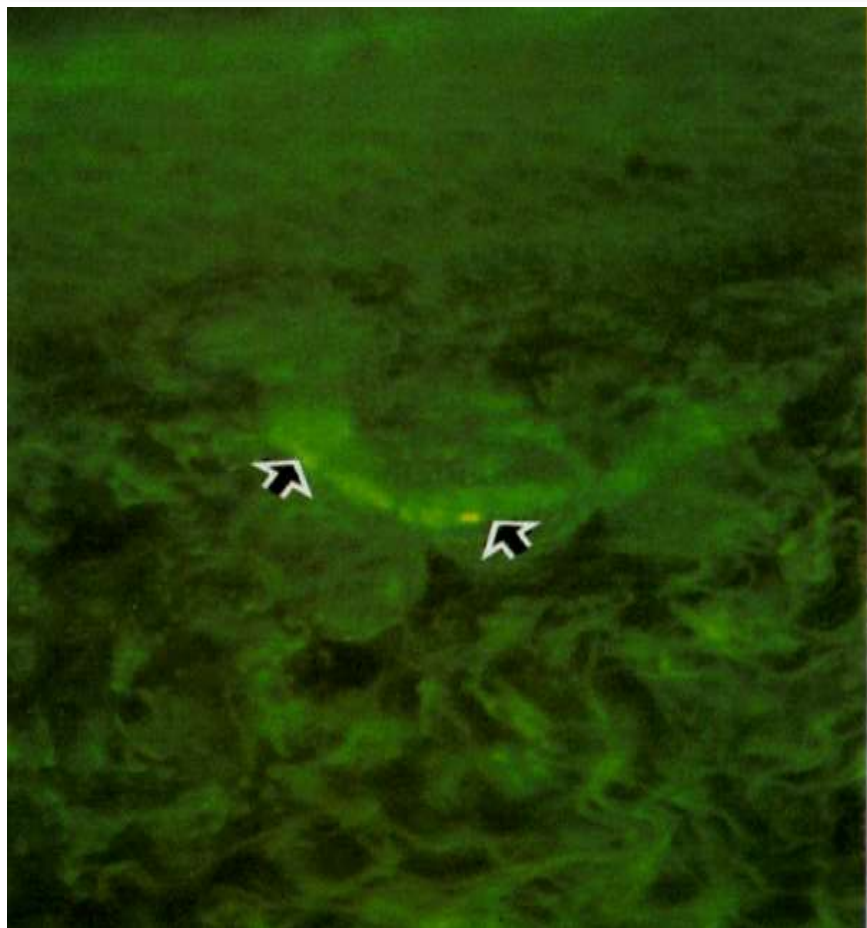
СХХІ. Одеревенѣлость позвоночника съ искривленіемъ его, какъ особая форма заболѣванія.

Проф. В. М. Бехтерева.

Въ теченіи послѣднихъ лѣтъ я имѣлъ возможность наблюдать заболѣваніе, выражающееся въ развитой формѣ искривленіемъ изади и неподвижностью или одеревенѣ-

Иммуноглобулин А в коже больных анкилозирующим спондилитом

ANTONIO COLLADO,¹ RAIMON SANMARTI,¹ ISABEL BIELSA,²
TERESA CASTEL,² EDUARDO KANTEREWICZ,¹ JUAN D CAÑETE,¹
MARIA A BRANCÓS,¹ AND JAIME ROTES-QUEROL¹



КОЖНЫЙ ВАСКУЛИТ И IGA ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

Catherine Beauvais, Gérard Kaplan, Béatrice Mougenot, Catherine Michel, Eduardo Marinho

Отсутствие ассоциации между анкилозирующим спондилитом и IgA нефропатией

Мембранозный гломерулонефрит при анкилозирующем спондилите: редкая ассоциация

Author information:

- ¹Department of Pathology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. ruchika257@yahoo.com

Abstract

Ankylosing spondylitis is a chronic inflammatory disease of the vertebral joints and soft tissues. Renal involvement, apart from amyloidosis, is rare in this disorder. Of the various glomerulonephritides reported in association with ankylosing spondylitis, IgA nephropathy is the most common. Membranous glomerulonephritis occurs very rarely in patients with ankylosing spondylitis, and only four such cases have been reported in the available English literature. Due to the rarity of this association, membranous glomerulonephritis may not initially be considered in patients with ankylosing spondylitis and proteinuria. We report the case of a 29-year-old man with ankylosing spondylitis who presented with pedal edema and was detected to have nephrotic syndrome. A percutaneous renal biopsy showed features of

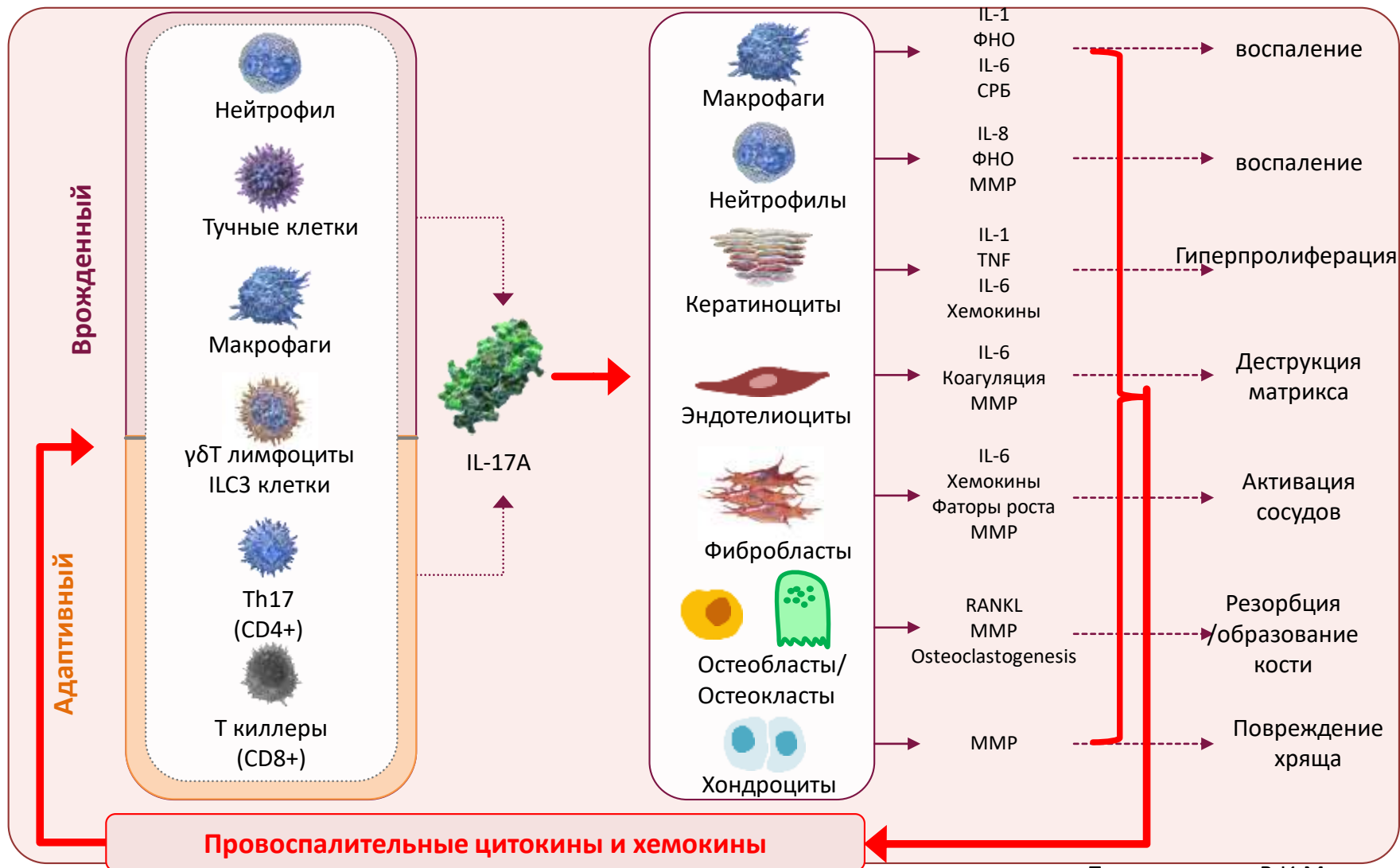
Мембранозный гломерулонефрит при анкилозирующем спондилите – чрезвычайно редкое сочетание. Нам встречалось 15 описаний случаев, подобного нашему. До сих пор не ясно, является ли гломерулонефрит при АС сочетанием болезней или взаимосвязанным патогенетически состоянием.



ПАЦИЕНТ 37 ЛЕТ:

- В течение 5 лет самостоятельно принимал 12-15 таб. метилпреднизолона в сутки;
- При поступлении протеинурия 3,2 г/сутки;
- Микрогематурия;
- СКФ 82 мл/мин/1,73 м²;
- Исключен туберкулез почек;
- При биопсии почек – мембранопролиферативный гломерулонефрит, окраска конго красным отрицательная

Врожденный и приобретенный иммунитет в развитии артритов



1. Lin A, et al. J Immunol. 2011;187:490–500; 2. Nestle F, et al. N Engl J Med. 2009;361:496–509; 3. Res P, et al. PLoS One. 2010;5:e14108; 4. Cai Y, et al. Immunity. 2011;35:1–15; 5. Miossec P, et al. N Engl J Med 2009;361:888–98

Предоставлено В.И.Мазуровым, с разрешения

Лечение – возможности воздействия

возможность медикаментозной коррекции

традиционными средствами

взаимодействие

средствами лечения ревматической болезни

Противовоспалительное лечение

Болезнь-модифицирующее лечение (БПВП)

Нестероидные противовоспалительные препараты

Глюкокортикоиды

Синтетические БПВП

Биологические БПВП

Малые молекулы
Блокаторы янус-киназ

Традиционные синтетические БПВП

Ингибиторы интерлейкинов или блокаторы их рецепторов

Блокаторы сигнальных молекул (RANKL и др.)

Ингибиторы ФНОα или рецепторов к нему

Бисинтетические молекулы

Теоретическое обоснование возможных положительных и отрицательных эффектов противоревматических средств на коморбидные состояния

Уменьшение противoinфекционной защиты – возможное ухудшение течения ХОБЛ/бронхиальной астмы/бронхоэктатической болезни и др.

Ингибирование действия провоспалительных молекул: ЦОГ-2

ИЛ-34

ФНО- α

ИЛ-33

ИЛ-1

Незаживление язв/эрозий
Тонкая покрышка атеросклеротической бляшки
Гиперплазия слизистой бронхов
Прогрессирование ХОБЛ/фиброза
Прогрессирование миокардиосклероза
Прогрессирование ХСН...

ИЛ-6

ИЛ-23

ИЛ-8

ИЛ-17

ИЛ-12

Недостаточная или избыточная репарация /
Увеличение площади повреждения

Подходы к лечению

возможность медикаментозной коррекции артрита

традиционными средствами

взаимодействие

средствами лечения ревматической болезни

Противовоспалительное лечение

Болезнь-модифицирующее лечение (БПВП)

Нестероидные противовоспалительные препараты

Глюкокортикоиды

Синтетические БПВП

Биологические БПВП

Малые молекулы
Блокаторы янус-киназ

Традиционные синтетические БПВП

Ингибиторы интерлейкинов или блокаторы их рецепторов

Блокаторы сигнальных молекул (RANKL и др.)

Ингибиторы ФНОα или рецепторов к нему

Бисинтетические молекулы

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННОЕ С ЛЕЧЕНИЕМ

- **Болезнь-модифицирующие препараты**

- синтетические болезнь-модифицирующие препараты;

- биологические болезнь-модифицирующие препараты;

- **Нестероидные противовоспалительные препараты;**

- **Глюкокортикоиды.**

БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Сульфасалазин и канальцевая функция: отсутствие влияния на почки

Koutras A, Daum F, Das KM, Markowitz J, Duffy L, Aiges H, Atkinson M, Fisher SE.

Abstract

Sulfasalazine (SASP) is frequently used in the treatment of chronic inflammatory bowel disease (IBD), particularly colitis. Because the drug poses a theoretical risk for renal tubular damage, 26 patients, 8-18 years of age, with Crohn's ileocolitis were studied. Thirteen children were receiving SASP while 13 served as disease controls. Renal tubular function was assessed by measurement of urinary beta 2-microglobulin and n-acetylglucosaminidase activity. No abnormalities were found on routine measurement of renal function. Similarly, urinary beta 2-microglobulin and n-acetylglucosaminidase activities were within normal limits for patients receiving SASP, as well as for disease controls. Although there is a theoretical risk for renal tubular damage from the prolonged use of SASP, this study would suggest that IBD patients receiving the drug are at no greater risk for renal injury than their counterparts not receiving the medication.

PMID: 2858519 [PubMed - indexed for MEDLINE]



Semin Arthritis Rheum. 2000 Dec;30(3):196-208.

Почечное повреждение, ассоциированное с болезнь-модифицирующими препаратами, применяемыми при лечении ревматоидного артрита

Schiff MH¹, Whelton A.

Клубочковая и канальцевая функция после долгосрочного применения сульфасалазина, олсалазина и месалазина при язвенном колите

Birketvedt GS¹, Berg KJ, Fausa O, Florholmen J.

Низкие дозы метотрексата не увеличивают риск нежелательных явлений при одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами при артритах. Следует избегать применения аспирина в противовоспалительных дозах.

[J Rheumatol Suppl.](#) 2012 Sep;90:62-73. doi: 10.3899/jrheum.120345.

Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review.

[Colebatch AN](#)¹, [Marks JL](#), [van der Heijde DM](#), [Edwards CJ](#).

+ Author information

Abstract

OBJECTIVE: To systematically review the literature on the safety of using nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and/or paracetamol in people receiving methotrexate (MTX) for inflammatory arthritis (IA), as an evidence base for generating clinical practice recommendations.

METHODS: A systematic literature review was performed using the Cochrane Library, Medline, Embase, and conference proceedings for the American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) for 2008-2009. The search aimed to identify studies describing adverse events (AE) with the concurrent use of paracetamol and/or NSAID in people taking MTX for IA. Articles fulfilling our predefined inclusion criteria were systematically reviewed and quality appraised.

RESULTS: Seventeen publications out of 8681 identified studies were included in the review, all of which included people with rheumatoid arthritis (RA) using various NSAID; there were no identified studies for other forms of IA or with paracetamol. Of the studies examining concurrent use of MTX and NSAID, there were no reported adverse effects on lung, liver, or renal function, and no increase in MTX withdrawal or in major toxic reactions. However, transient thrombocytopenia was demonstrated in 1 study. Looking at specific NSAID, there were no clinically significant AE with concomitant piroxicam or etodolac, and only mild AE with celecoxib or etoricoxib. Antiinflammatory dose aspirin was demonstrated to have an adverse effect on liver and renal function.

CONCLUSION: In the management of RA, concurrent use of NSAID with MTX appears to be safe, provided appropriate monitoring is performed. The use of antiinflammatory doses of aspirin should be avoided.

Генно-инженерные болезнь-модифицирующие препараты и почки

По данным проанализированных нами статей (n=18) разные молекулы имеют разнонаправленное действие на здоровые и на пораженные различными патологическими процессами почки.

Амилоидоз почек при ревматоидном артрите: исчезновение протеинурии и улучшение почечной функции на фоне лечения тоцилизумабом

[Magro-Checa C¹](#), [Navas-Parejo Casado A](#), [Borrego-García E](#), [Raya-Álvarez E](#), [Rosales-Alexander JL](#), [Salvatierra J](#), [Caballero-Morales T](#), [Gómez-Morales M](#).

Successful treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody for multidrug-resistant and anti-tumour necrosis factor-resistant systemic rheumatoid vasculitis. **end-stage**

[Sumida K](#), [Ubara Y](#), [Takemoto F](#), [Takaichi K](#).

Renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: remission of proteinuria and renal function
imr [Ann Rheum Dis](#). 2009 May;68(5):759-61. doi: 10.1136/ard.2008.095505.

[Ther.](#) **Долгосрочная эффективность инфликсимаба в лечении вторичного**
Су амилоидоза при ревматоидном артрите **disc**

[Nagai K¹](#), [Ueda A](#), [Yamagata K](#)
[Arthritis Rheum](#). 2003 Jul;48(7):2019-24.

Лечение ингибиторами ФНОα пятнадцати пациентов с вторичным АА-
амилоидозом на фоне артритов: анализ эффективности и переносимости

[Gottenberg JE¹](#), [Merle-Vincent F](#), [Bentaberry F](#), [Allanore Y](#), [Berenbaum F](#), [Fautrel B](#), [Combe B](#), [Durbach A](#), [Sibilia J](#), [Douqados M](#), [Mariette X](#).
[Ren Fail](#). 2013;35(4):547-50. doi: 10.3109/0886022X.2013.773913. Epub 2013 Mar 11.

Tocilizumab treatment for nephrotic syndrome due to amyloidosis in Behcet's disease.

[Redondo-Pachón MD¹](#), [Enríquez R](#), [Sirvent AE](#), [Andrada E](#), [Noguera-Pons R](#), [Millán I](#), [Amorós F](#).

 **Author information**

Амилоидоз почек при ревматоидном артрите: исчезновение протеинурии и улучшение почечной функции на фоне лечения тоцилизумабом

Vinicki JP¹, De Rosa G, Laborde HA.

Ther Apher Dial. 2014 Apr;18(2):210-1. doi: 10.1111/1744-9987.12128. Epub 2013 Oct 31.

Successful use of tocilizumab in a case of multicentric Castleman's disease and end-stage renal disease.

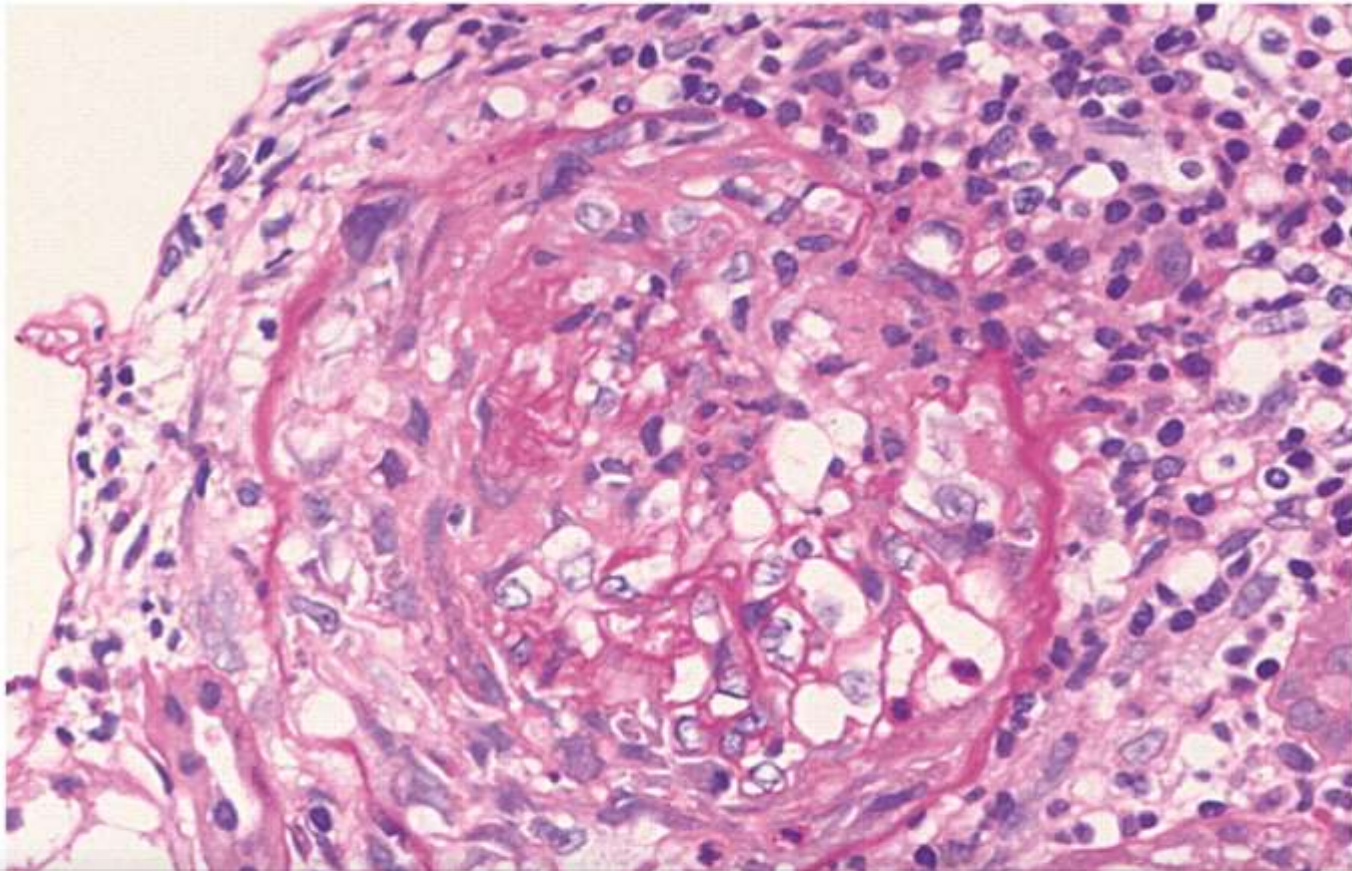
Nagai K¹, Ueda A, Yamagata K.

Amyloid. 2011 Dec;18(4):235-9. doi: 10.3109/13506129.2011.613962. Epub 2011 Oct 12.

Успешное лечение тоцилизумабом быстро прогрессирующего АА-амилоидоза на фоне латентного туберкулеза

Magro-Checa C¹, Navas-Parejo Casado A, Borrego-García E, Raya-Álvarez E, Rosales-Alexander JL, Salvatierra J, Caballero-Morales T, Gómez-Morales M.

Light microscopy of renal biopsy shows cellular crescent with extensive necrosis and disruption of the Bowman's capsule, indicating necrotizing and CrGN (periodic acid-Schiff stain; original magnification ×400).



Rheumatology (Oxford). 2011 Oct;50(10):1928-30. doi: 10.1093/rheumatology/ker222. Epub 2011 Jun 29.

Clin Exp Rheumatol. 2011 Jan-Feb;29(1 Suppl 64):S133. Epub 2011 May 11.

**УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОГО К ИНГИБИТОРАМ ФНО РЕВМАТОИДНОГО
ВАСКУЛИТА ИНГИБИТОРОМ К РЕЦЕПТОРАМ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6**

Case Report

ИНФЛИКСИМАБ И НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

George Chin¹, Grant Luxton¹ and Jennet M. Harvey²

Infliximab and nephrotic syndrome

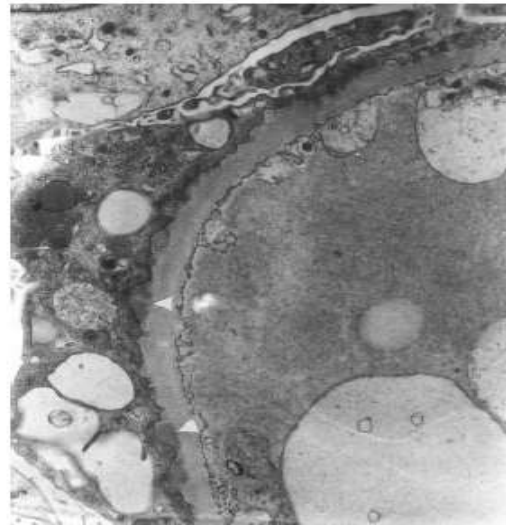


Fig. 1. Multiple small electron dense deposits are seen in the lamina rara externa beneath effaced podocytic processes. Arrowheads indicate two subepithelial deposits ($\times 9000$).

J Clin Rheumatol. 2016 Mar;22(2):86-8.

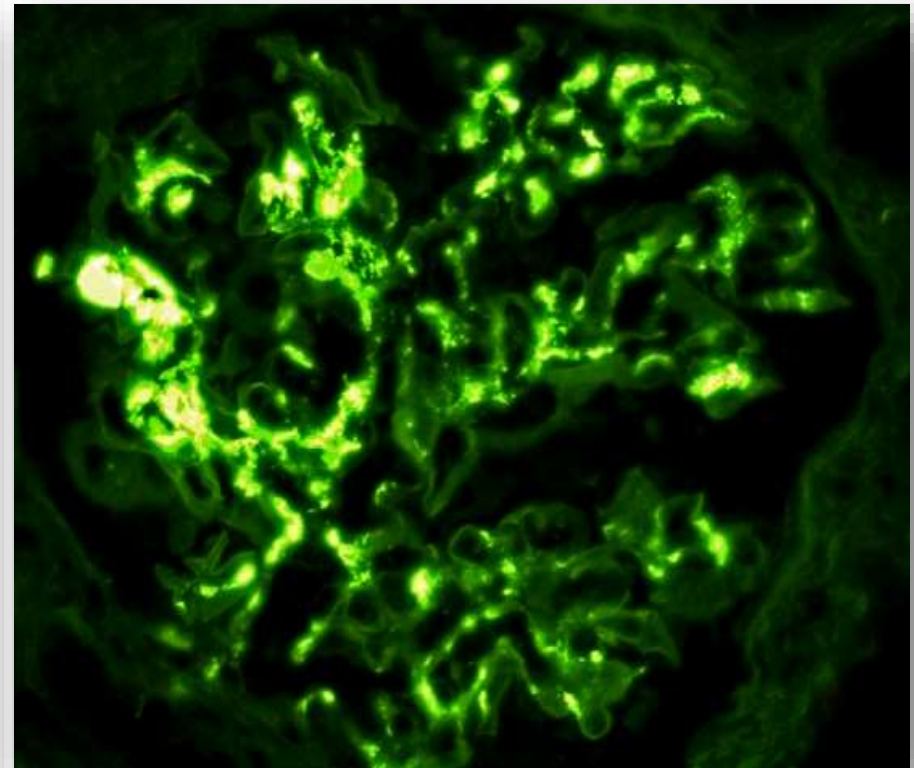
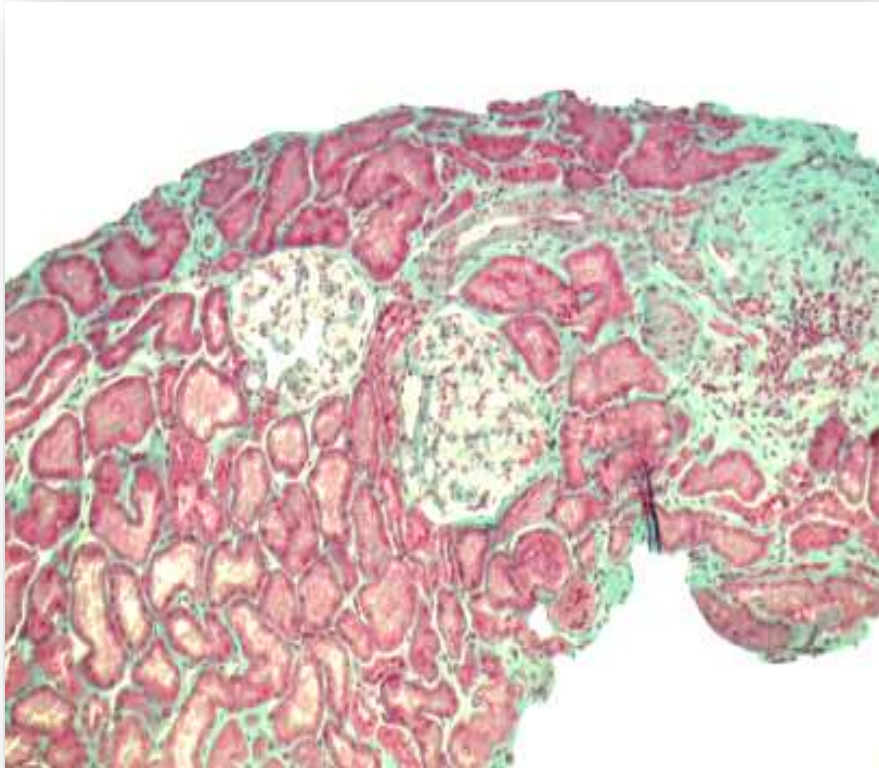
ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА БЕЗ ОБРАТНОГО РАЗВИТИЯ ОТЛОЖЕНИЙ АМИЛОИДА У ПАЦИЕНТА С АС, ПОЛУЧАВШЕГО ЛЕЧЕНИЕ И-ФНО α .

[Lee YH](#), [Kim EY](#), [Jeong da W](#), [Kim YG](#), [Lee SH](#), [Song R](#), [Yang HI](#), [Lim SJ](#), [Moon JY](#), [Lee SH](#).

Exceptional Cases

Лечение инфликсимабом не контролирует IgA нефропатию у пациентов с анкилозирующим спондилитом

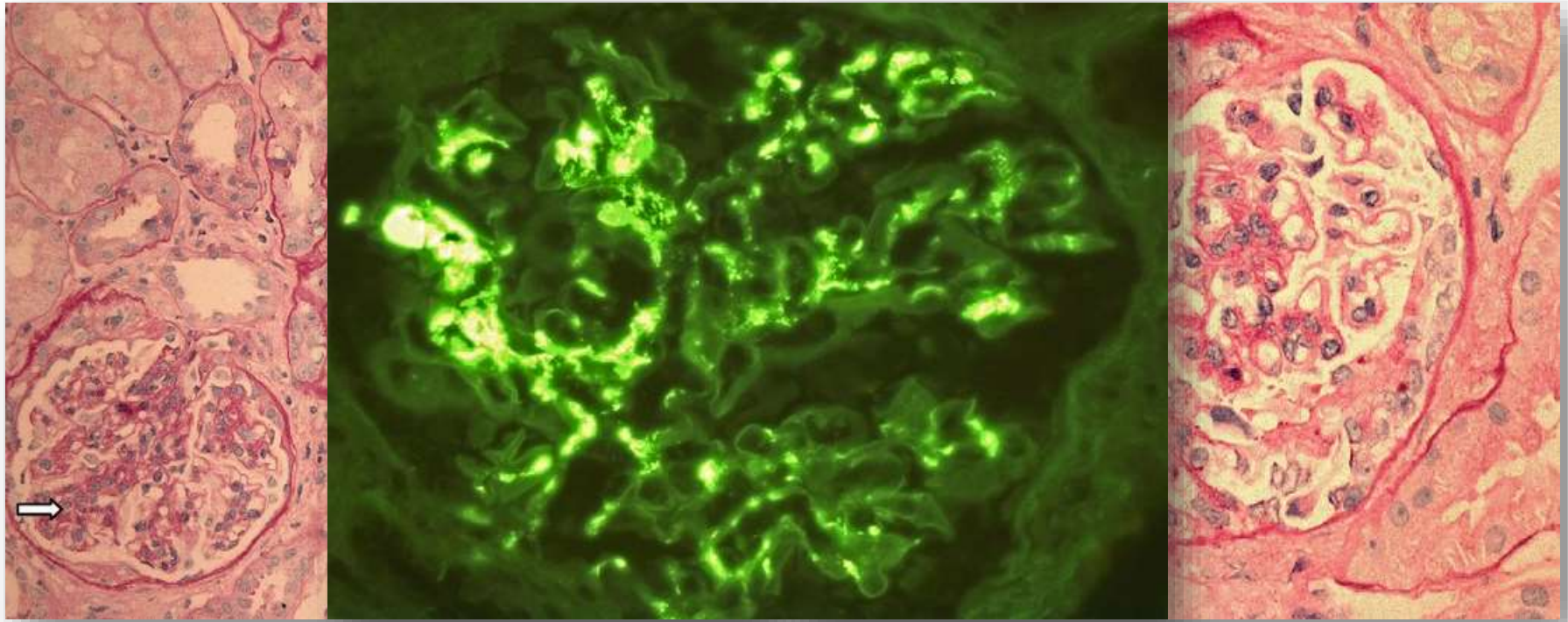
Antoine Jacquet¹, Helene Francois¹, Carlos Frangie¹, Yasmina Yahiaoui¹, Sophie Ferlicot¹, Corinne Micelli², Xavier Mariette² and Antoine Durrbach¹



Case Report

Лечение адалимумабом обостряет IgA нефропатию, острое почечное повреждение и синтез волчаночных аутоантител у пациентов с псориазом

S. S. Wei^{1,2} and R. Sinniah³

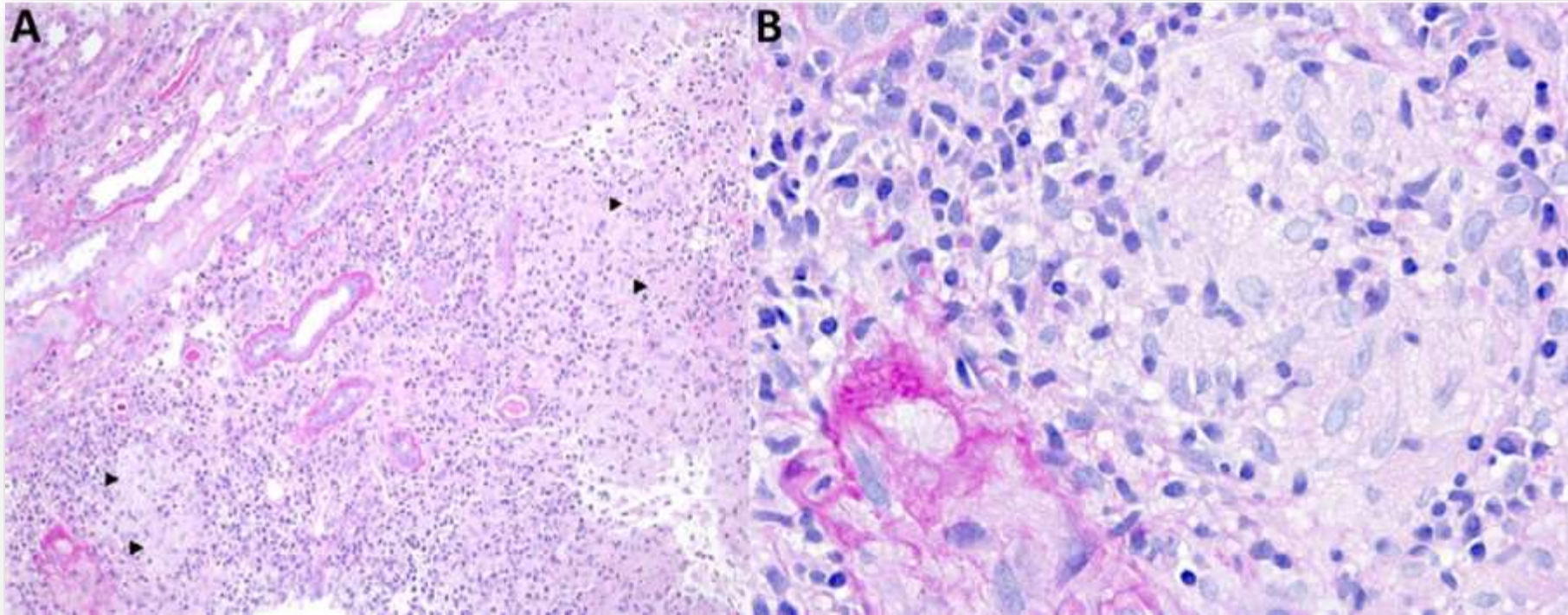


Published in final edited form as:

Am J Kidney Dis. 2010 December ; 56(6): e17–e21. doi:10.1053/j.ajkd.2010.08.019.

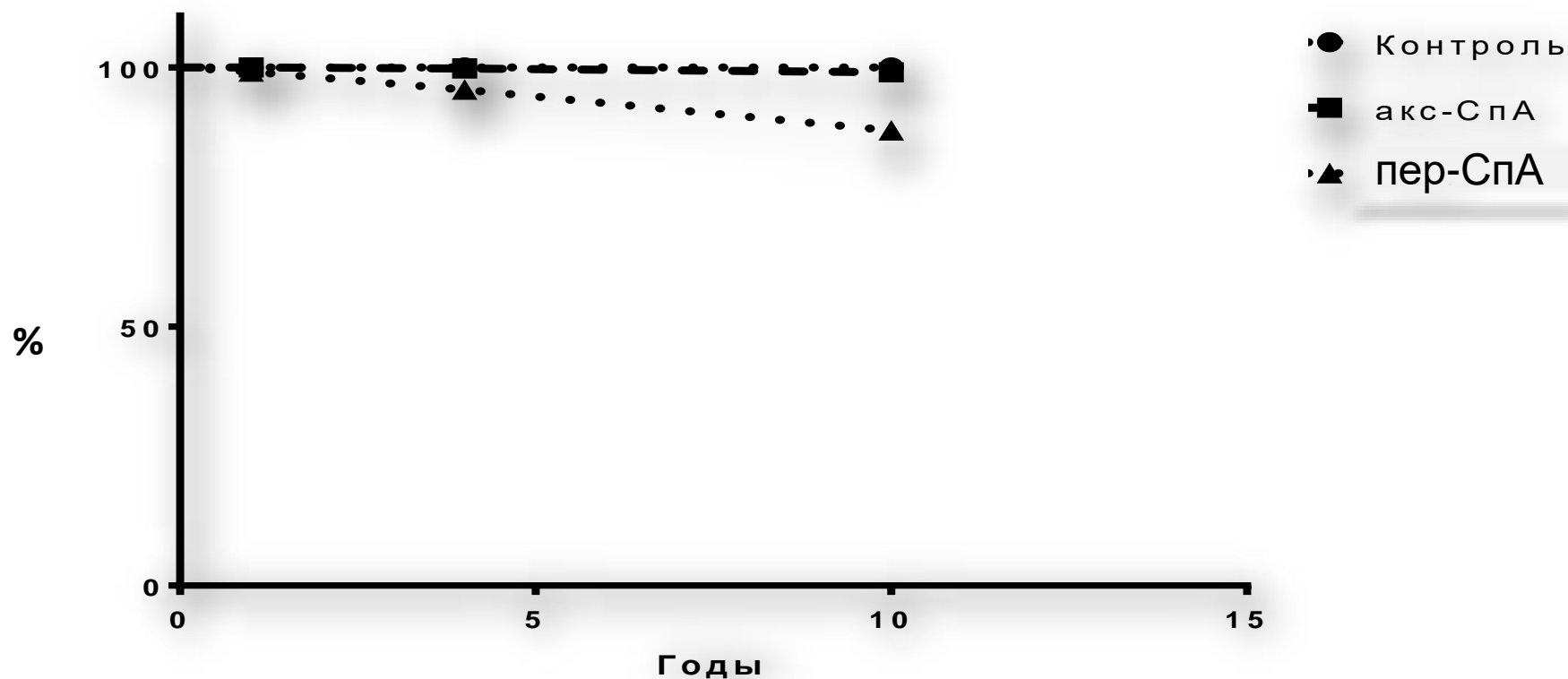
ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АДАЛИМУМАБОМ

Peter Korsten, MD¹, Nadera J. Sweiss, MD², Ulf Nagorsnik, MD¹, Timothy B. Niewold, MD², Hermann-Josef Gröne, MD³, Oliver Gross, MD¹, and Gerhard A. Müller, MD¹



Результаты 10-летнего проспективного одноцентрового когортного исследования ПРОГРЕСС

Кривые сердечно-сосудистой выживаемости больных спондилоартритами и здоровых лиц без сердечно-сосудистых заболеваний на момент начала наблюдения



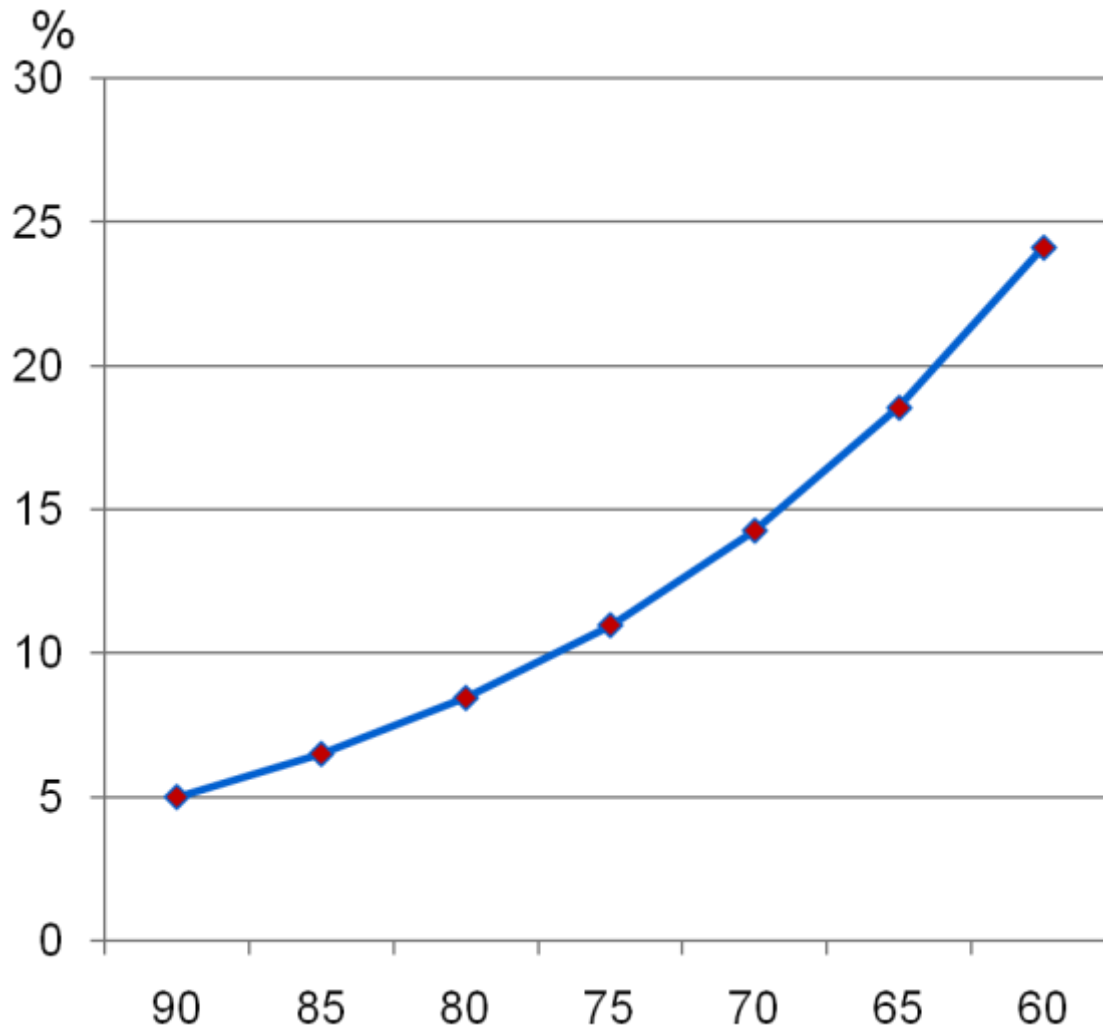
Выживаемость больных пер-СпА ниже выживаемости больных акс-СпА и здоровых лиц, $p < 0,05$

Даже раннее, субклиническое **нарушение функции почек** является независимым фактором риска развития и прогрессирования **кардиоваскулярных заболеваний**.

Waheed S et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2013

Oh SW et al. Nephrol Dial Transplant 2012

Исследование CARRE (2012)



Снижение СКФ у пациентов с РА на 5 мл/мин/1,73 м² увеличивает риск кардио-васкулярного события на 30 %

Поражение почек у пациентов, принимающих НПВП

Острое почечное повреждение
(3 месяца)

Хроническая
болезнь почек
(изменения более
3 месяцев)*

*Под ХБП следует понимать наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек и персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.

Поражение почек у пациентов, принимающих НПВП

Обусловленное прямым повреждающим воздействием НПВП на канальцевый и/или клубочковый аппарат

Обусловленное основным заболеванием и/или его осложнениями, усугубленное наличием повреждающего воздействия НПВП

Блокада ФНОα

- *Уменьшение активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;*
- Уменьшение активности Nos;
- Увеличение активности фибробластов и миоцитов (к том числе – сердца и сосудов);
- *Увеличение стабильности покрышки бляшки;*
- **Увеличение объема экстрацеллюлярного матрикса;**
- **Увеличение ремоделирования сердца и сосудов.**
- **Проатерогенное изменение липидного спектра;**
- **Увеличение ИМТ.**

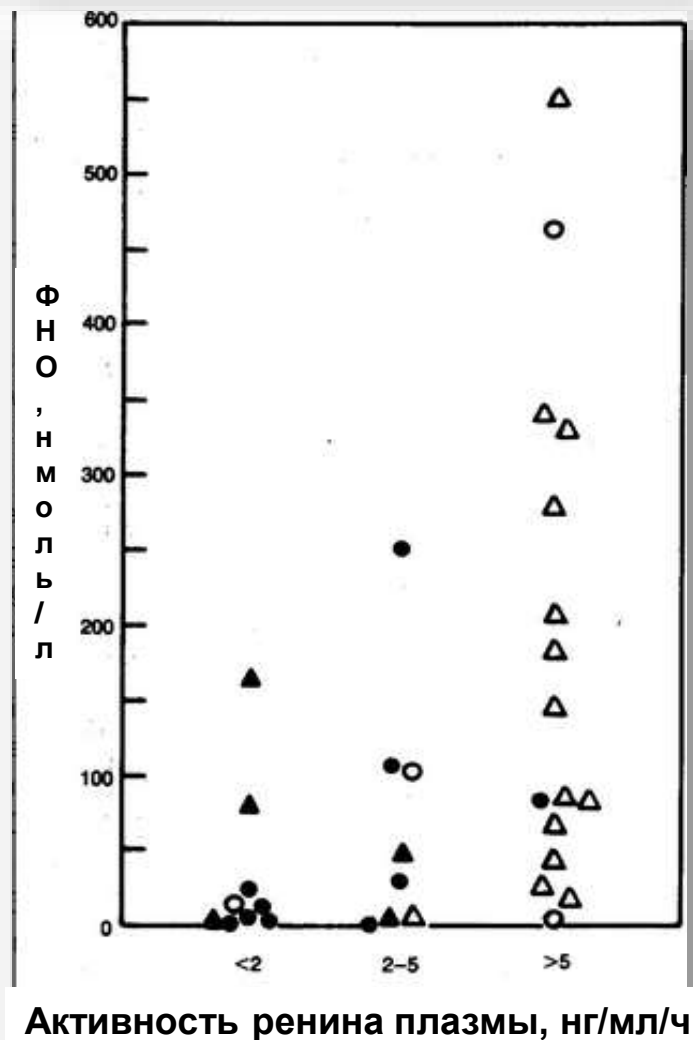
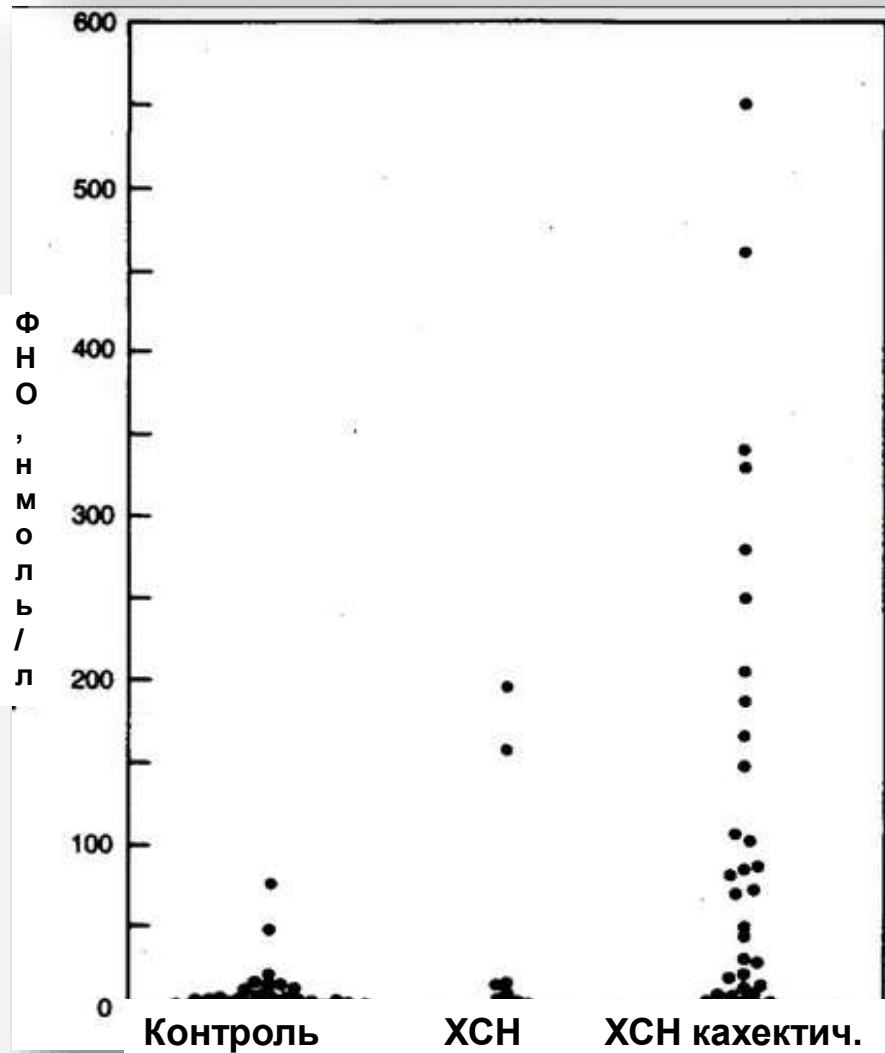


vs.

Повышение уровня ФНО сыворотки крови при тяжелой ХСН

Beth Levine, M.D., Jill Kalman, M.D., Lloyd Mayer, M.D., Howard M. Fillet, M.D., and Milton Packer, M.D.

N Engl J Med 1990; 323:236-241 | July 26, 1990 | DOI: 10.1056/NEJM199007263230405



ELEVATED CIRCULATING LEVELS OF TUMOR NECROSIS FACTOR IN SEVERE CHRONIC HEART FAILURE

BETH LEVINE, M.D., JILL KALMAN, M.D., LLOYD MAYER, M.D., HOWARD M. FILLIT, M.D.,
AND MILTON PACKER, M.D.

Tumor necrosis factor (cachectin) is a pluripotent cytokine produced primarily by monocytes that has been shown experimentally to cause fever and hypotension (during short-term administration) and cachexia and anorexia (during long-term administration). Elevated circulating levels of tumor necrosis factor have been noted in patients with a variety of neoplastic, infectious, and collagen vascular disorders

Фактор некроза опухоли (кахектин) – полипотентный цитокин, продуцируемый в основном моноцитами, способный вызывать лихорадку и гипотензию при кратковременном назначении и кахексию с анорексией при долгосрочном назначении в эксперименте

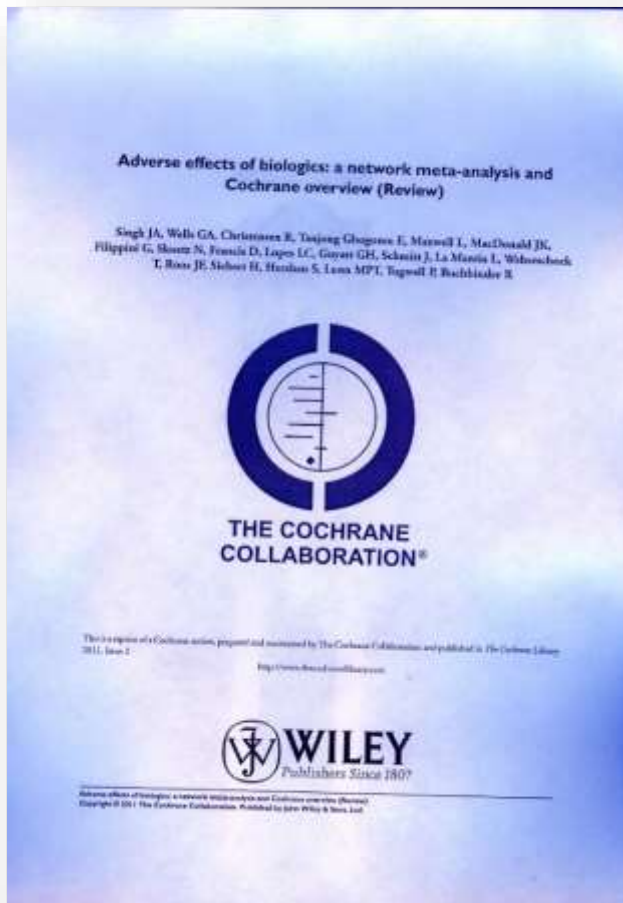
ARTICLE ACTIVITY

1098 articles have
cited this article >

Анти-ФНО терапия снижает сердечно-сосудистый риск у пациентов с ревматоидным артритом*

Группа и подгруппа	Относительный риск (ОР) через 6 месяцев лечения	<i>p</i>
Анти-ФНО	0,87, 95% ДИ 0,80–0,96 (сердечно-сосудистое событие)	0,005
Анти-ФНО	0,80, 95% ДИ 0,67–0,95 (инфаркта миокарда)	0,013
Анти-ФНО Возраст ≥ 50 лет	0,86, 95% ДИ 0,77–0,96 (сердечно-сосудистое событие)	0,007
Анти-ФНО - Метотрексат	0,85, 95% ДИ 0,73–0,98 (сердечно-сосудистое событие)	0,022
Метотрексат и другие БПВП	Нет влияния на сердечно-сосудистый риск	-

* Частота сердечно-сосудистых событий за время наблюдения – 1743 (1,6%)



- Мета-анализ и обзор баз данных 163 рандомизированных контролируемых клинических исследования (50 010 пациентов)
- 46 продолжающихся исследований (11 954 пациента).
- Цель – оценка безопасности терапии биологическими агентами (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб, анакинра, тоцилизумаб, ритуксимаб, абатацепт).

Анализ случаев застойной сердечной недостаточности показал отсутствие статистически значимых различий в группах пациентов, получавших биологическую терапию и плацебо для всех биологических препаратов.

Ингибиторы фактора некроза опухоли и хроническая сердечная недостаточность при ревматических болезнях – систематический обзор

Heslinga SC, Van Sijl AM, De Boer K, Van Halm VP, Nurmohamed MT¹.

RESULTS: In total, 54 studies were included. Results from large prospective registries suggest that first, a potentially harmful effect of TNF blocking therapy on the incidence of CHF in older RA patients cannot be excluded and that no harmful effect was observed of TNF blocking therapy in other patients. Second, we found that TNF blocking therapy potentially improves several echocardiographic parameters of cardiac function in RA, AS and PsA, but due to small sample sizes, these results require validation in larger studies. Third, we found improvement in NT-proBNP levels after use of TNF blocking therapy in both RA and AS.

Пациенты с хроническими воспалительными артритами и ХСН I-II классов (NYHA) могут получать лечение и-ФНО. **Лечение пациентов III-IV классов ХСН и-ФНО должно быть максимально ограничено.**

with TNF-blocking therapy is considered in these patients consultation with a cardiologist is recommended before treatment is initiated.

Снижение активности ИЛ 12 улучшает функцию миокарда и сосудов по сравнению с иФНОа и циклоспорином у пациентов с псориазом

Abstract

BACKGROUND: Interleukin (IL)-12 activity is involved in the pathogenesis of psoriasis and acute coronary syndromes. We investigated the effects of IL-12 inhibition on vascular and left ventricular (LV) function in psoriasis.

METHODS AND RESULTS: One hundred fifty psoriasis patients were randomized to receive an anti-IL-12/23 (ustekinumab, n=50), anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α ; etanercept, n=50), or cyclosporine treatment (n=50). At baseline and 4 months post-treatment, we measured (1) LV global longitudinal strain, twisting, and percent difference between peak twisting and untwisting at mitral valve opening (%untwMVO) using speckle-tracking echocardiography, (2) coronary flow reserve, (3) pulse wave velocity and augmentation index, (4) circulating NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), TNF- α , IL-6, IL-12, IL-17, malondialdehyde, and fetuin-a. Compared with baseline, all patients had improved global longitudinal strain (median values: -17.7% versus -19.5%), LV twisting (12.4° versus 14°), %untwMVO (27.8% versus 35%), and coronary flow reserve (2.8 versus 3.1) and reduced circulating NT-proBNP, IL-17, TNF- α , and IL-6 post-treatment ($P<0.05$). Compared with anti-TNF- α and cyclosporine, anti-IL-12/23 treatment resulted in a greater improvement of global longitudinal strain (25% versus 17% versus 6%), LV twist (27% versus 17% versus 1%), %untwMVO (31% versus 27% versus 17%), and coronary flow reserve (14% versus 11% versus 4%), as well as a greater reduction of IL-12 (-25% versus -4% versus -2%), malondialdehyde (-27% versus +5% versus +26%), and NT-proBNP(-26% versus -13.6% versus 9.1%) and increase of fetuin-a ($P<0.01$). Pulse wave velocity and augmentation index were improved only after anti-IL-12/23 treatment and correlated with changes in global longitudinal strain, LV twisting-untwisting ($P<0.05$).

CONCLUSIONS: In psoriasis, IL-12/23 inhibition results in a greater improvement of coronary, arterial, and myocardial function than TNF- α inhibition or cyclosporine treatment.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: [NCT02144857](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02144857).

Блокада ФНОα

- Уменьшение активности РААС(+);
- Увеличение неоваскуляризации тканей (+/-);
- Увеличение активности фибробластов и миоцитов (к том числе – сердца и сосудов) (+/-);
- Увеличение стабильности покрышки бляшки (+);
- Увеличение объема экстрацеллюлярного матрикса (-);
- Увеличение ремоделирования сердца и сосудов (-).

Блокада ЦОГ2

- Активация РААС (-);
- Уменьшение неоваскуляризации тканей (+/-);
- Уменьшение активности фибробластов и миоцитов (к том числе – сердца и сосудов) (+/-);
- Уменьшение стабильности покрышки бляшки;
- Уменьшение объема экстрацеллюлярного матрикса(+);
- Уменьшение ремоделирования сердца и сосудов (+).

Факторы риска развития ХБП:

1.повышающие восприимчивость почечной паренхимы к повреждающим агентам;

2. иницирующие повреждение почечной ткани;

3.способствующие прогрессированию почечного повреждения;

4.факторы терминальной почечной недостаточности, имеющие значение для решения вопросов профилактики у больных, получающих заместительную почечную терапию.

Н
П
В
П



Original Article

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОМУ НАЗНАЧЕНИЮ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ ТРЕХ НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ (SER-SEC-AEG)

Angel Lanas,^{a,*} Pere Benito,^b Joaquín Alonso,^c Blanca Hernández-Cruz,^d Gonzalo Barón-Esquivias,^{e,#} Ángeles Perez-Aísa,^f Xavier Calvet,^g José Francisco García-Llorente,^h Milena Gobbo,ⁱ José R. Gonzalez-Juanatey^j

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, CIBERehd, Zaragoza, Spain

^b Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, Spain

Купирование боли является основным показанием к назначению НПВП

A. Lanas et al. / Reumatol Clin. 2014;10(2):68–84

71

Time of Use

НПВП должны назначаться в минимально эффективных дозах в течение минимального времени (LE1+; DR A; LA 100%)

Table 2

Assessment of Cardiovascular Risk.

Very high

- (a) Cardiovascular disease documented by invasive or non-invasive techniques (coronary angiography, isotope techniques, stress echocardiography and evidence of atherosclerotic plaques by carotid ultrasound), previous myocardial infarction, previous acute coronary syndrome, coronary revascularization, other revascularization procedures, stroke and peripheral arterial disease
- (b) Diabetes mellitus type 2 or type 1 diabetes mellitus associated with target organ damage (microalbuminuria: 20–200 mg/24 h)



Original Article

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОМУ НАЗНАЧЕНИЮ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ ТРЕХ НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ (SER-SEC-AEG)

Angel Lanas,^{a,*} Pere Benito,^b Joaquín Alonso,^c Blanca Hernández-Cruz,^d Gonzalo Barón-Esquivias,^{e,#} Ángeles Perez-Aísa,^f Xavier Calvet,^g José Francisco García-Llorente,^h Milena Gobbo,ⁱ José R. Gonzalez-Juanatey^j

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, CIBERehd, Zaragoza, Spain

^b Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, Spain

Длительный прием НПВП может быть рекомендован для таких состояний как анкилозирующий спондилит (LE2++, DR B; LA 100%)

Quality of Life

НПВП улучшают качество жизни пациентов с острой или хронической ревматологической патологией



Original Article

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОМУ НАЗНАЧЕНИЮ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ ТРЕХ НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ (SER-SEC-AEG)

Angel Lanas,^{a,*} Pere Benito,^b Joaquín Alonso,^c Blanca Hernández-Cruz,^d Gonzalo Barón-Esquivias,^{e,#} Ángeles Pérez-Aísa,^f Xavier Calvet,^g José Francisco García-Llorente,^h Milena Gobbo,ⁱ José R. Gonzalez-Juanatey^j

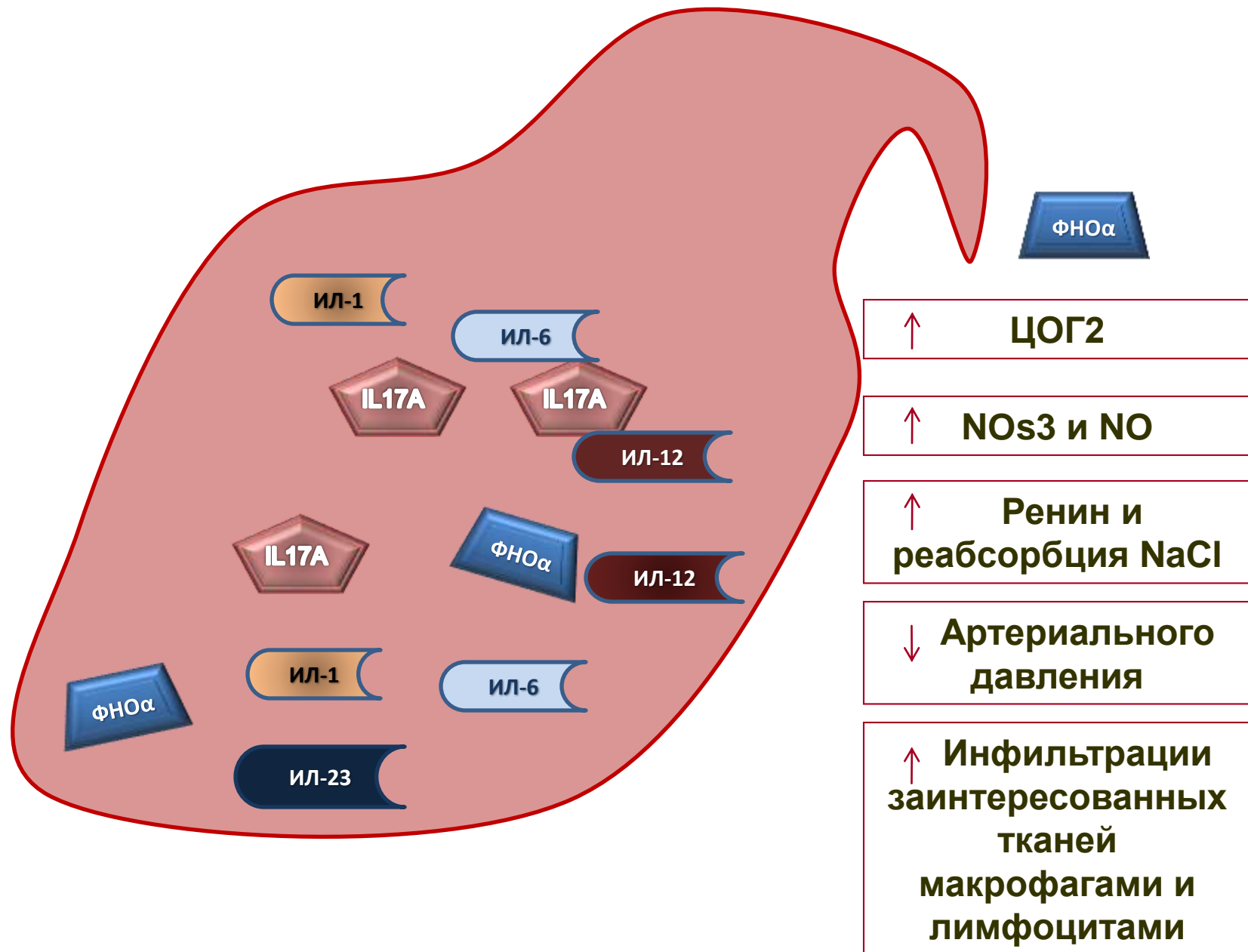
^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, CIBERehd, Zaragoza, Spain

^b Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, Spain

Назначение НПВП ассоциируется с повышением риска развития острого коронарного синдрома и других сердечно-сосудистых событий, ассоциированных и атеротромбозом (инфаркт мозга, поражение периферических артерий). LE: 1++, DR:A, LA: 100%

Увеличение риска сердечно-сосудистых событий различается для разных НПВП. LE: 1++, DR:A, LA: 100%



ФНОα

ИЛ-1

ИЛ-6

IL17A

IL17A

ИЛ-12

IL17A

ФНОα

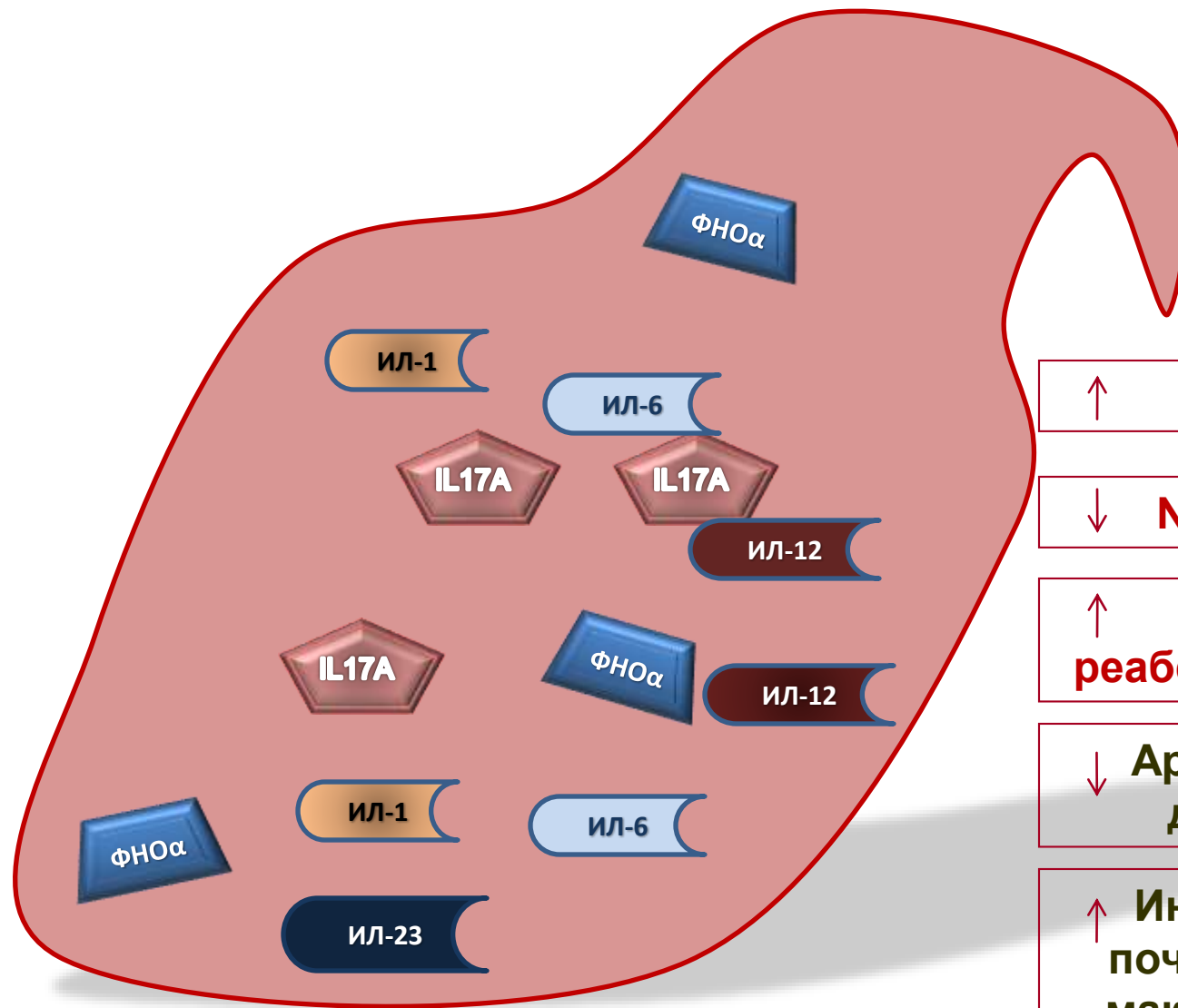
ИЛ-12

ФНОα

ИЛ-1

ИЛ-6

ИЛ-23



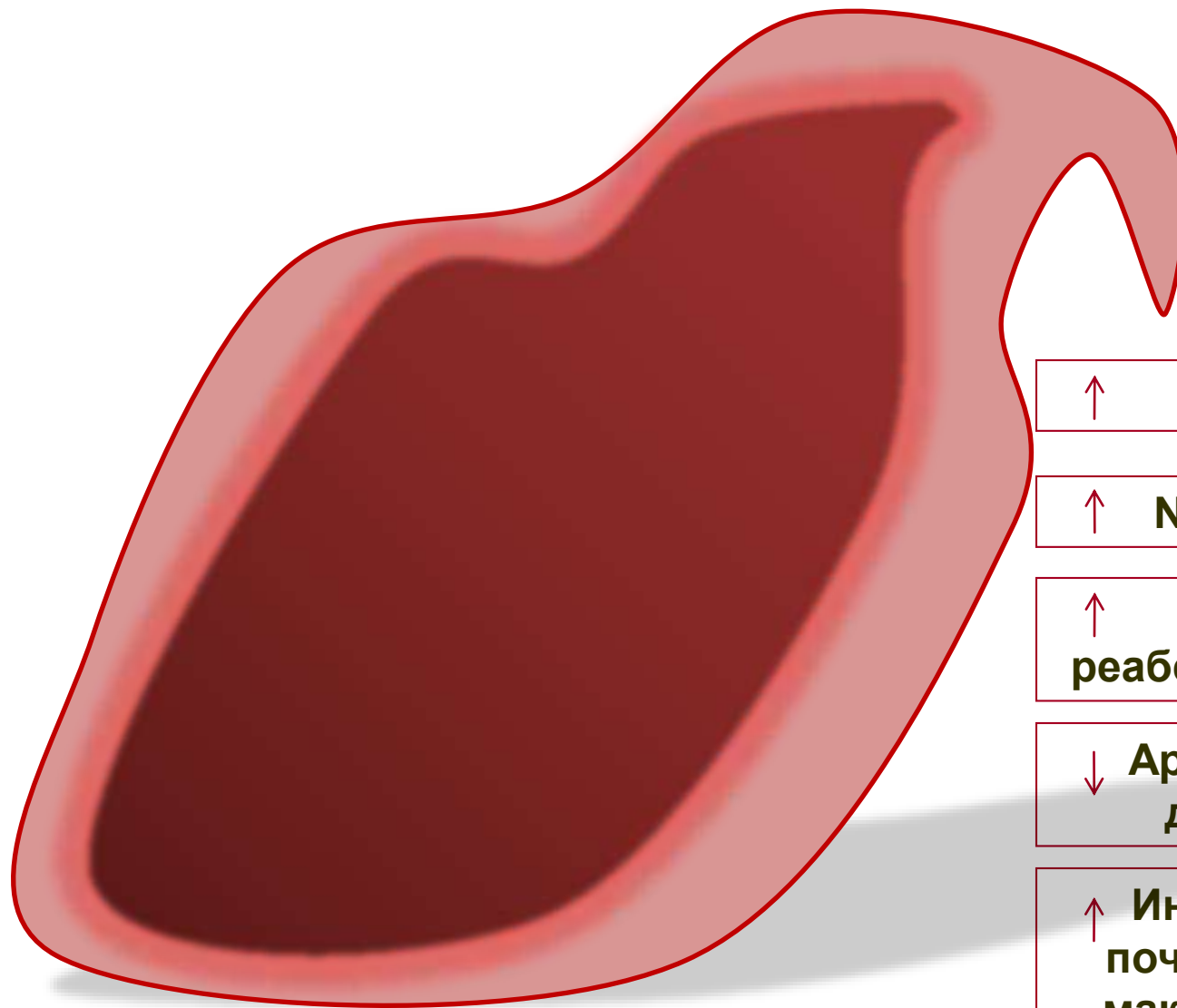
↑ **ЦОГ2**

↓ **NOs3 и NO**

↑ **Ренин и
реабсорбция NaCl**

↓ **Артериального
давления**

↑ **Инфильтрации
почек и сердца
макрофагами и
лимфоцитами**



ЦОГ2



NOs3 и NO



**Ренин и
реабсорбция NaCl**

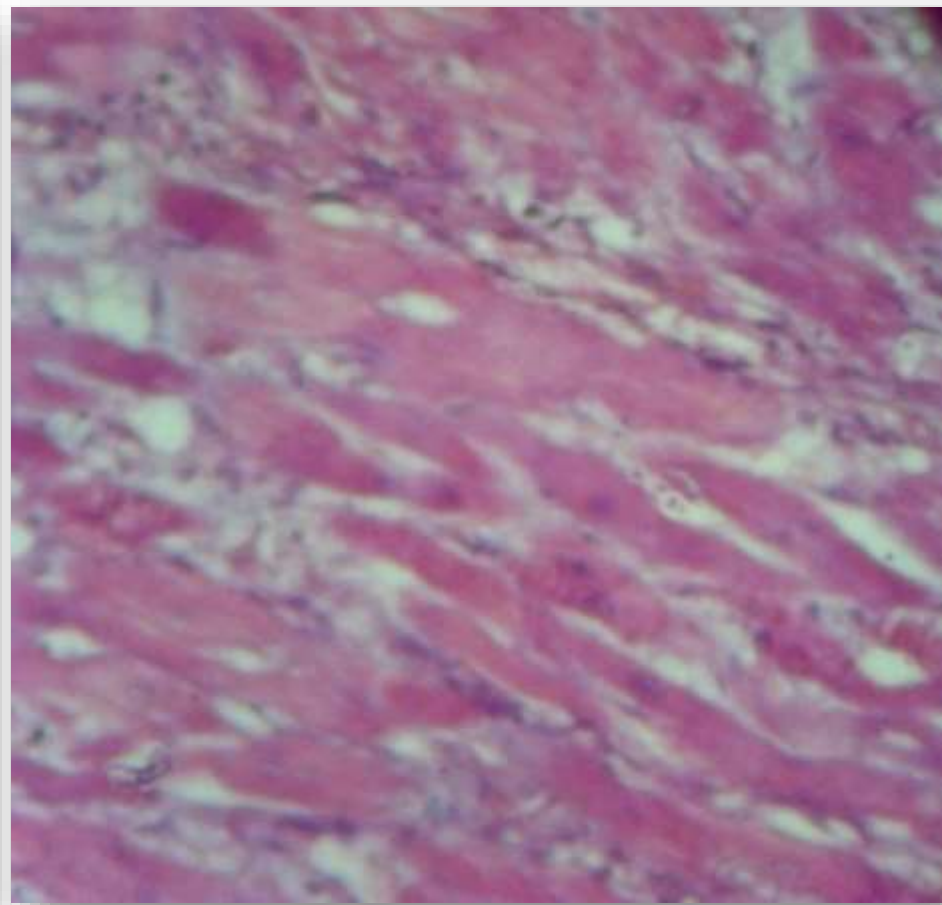
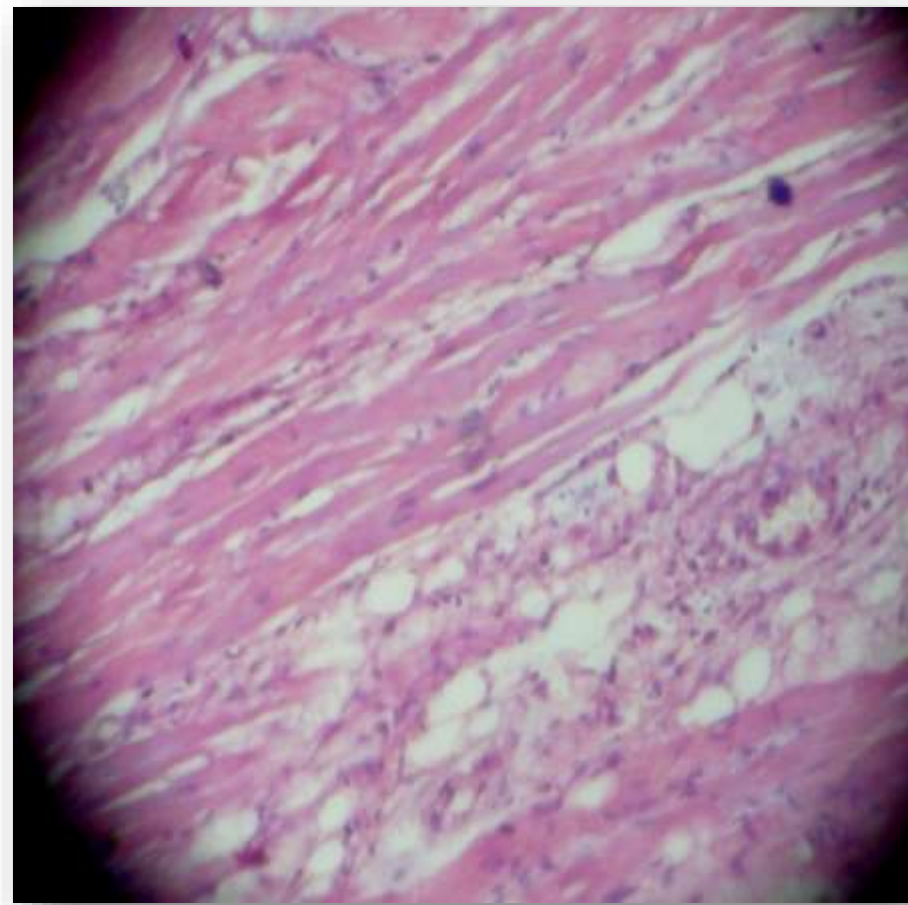


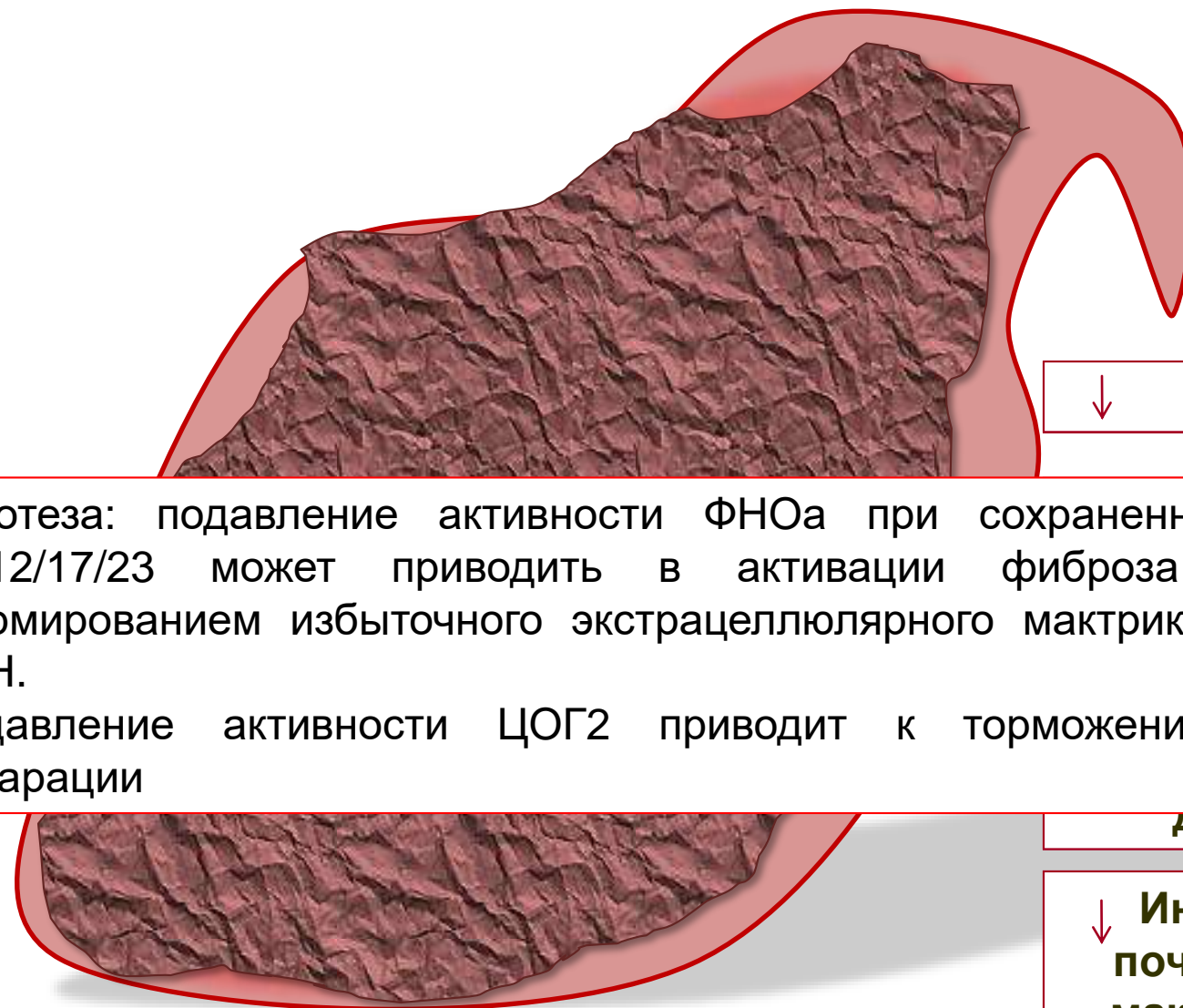
**Артериального
давления**



**Инfiltrации
почек и сердца
макрофагами и
лимфоцитами**

Острый миокардит у пациента с высокой активностью псориатического артрита (собственные данные)





ЦОГ2

Гипотеза: подавление активности ФНО α при сохраненной активности ИЛ12/17/23 может приводить к активации фиброза миокарда с формированием избыточного экстрацеллюлярного матрикса миокарда и ХСН.

Подавление активности ЦОГ2 приводит к торможению избыточной репарации

давления

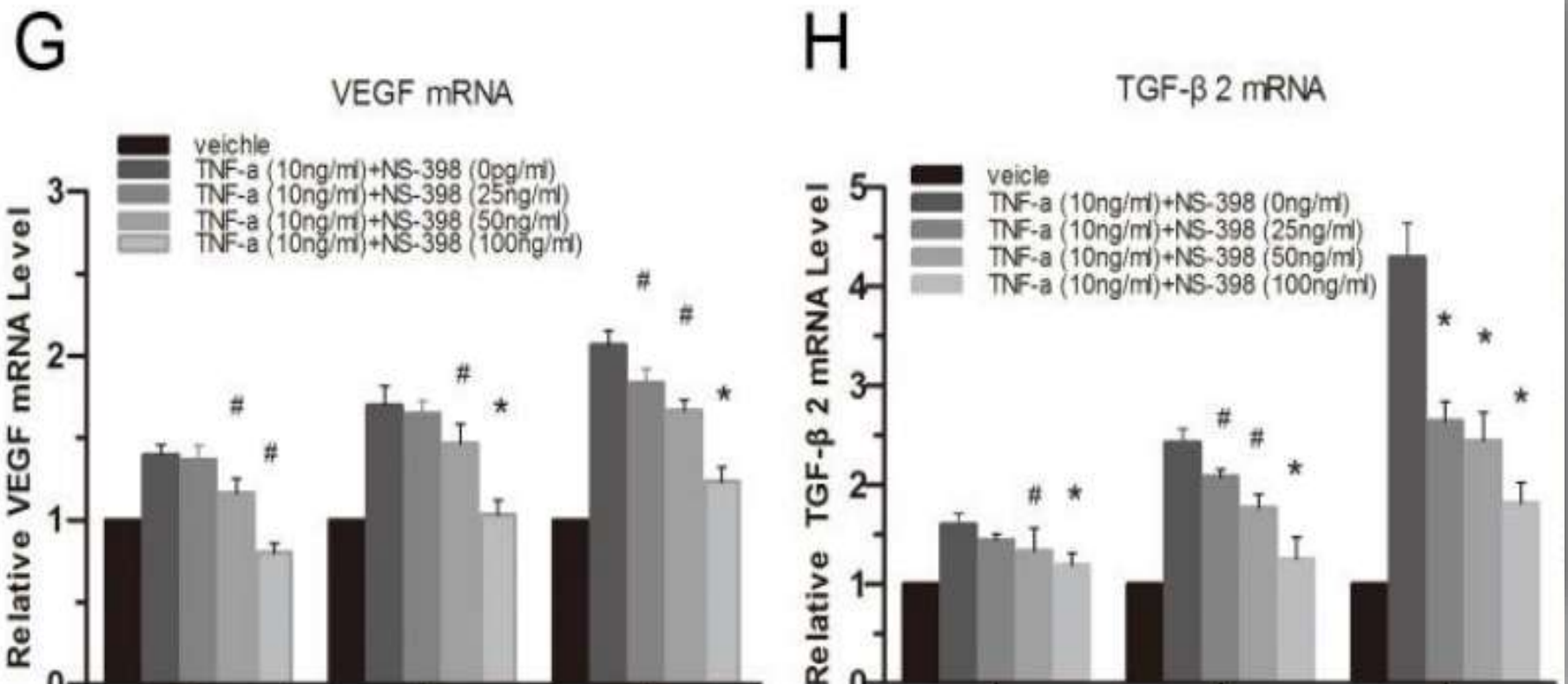


**Инфильтрации
почек и сердца
макрофагами и
лимфоцитами**

Селективный антагонист ЦОГ 2 (NS398) подавляет хориоидальную неоваскуляризацию и субретинальный фиброз

Kuoshuang Zhang, Zheli Liu , Han Zhang, Yi Zhang, Dong Lin

Published: January 13, 2016 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146808>



Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

Nationwide Case-Crossover Study

Yu-Kang Chang, PhD, Jia-Sin Liu, MS, Yueh-Han Hsu, MD, Der-Cherng Tang, MD, PhD, and Chih-Cheng Hsu, MD, DrPH

Длительность приема НПВП 10-14 дней, период наблюдения 3,2 г.

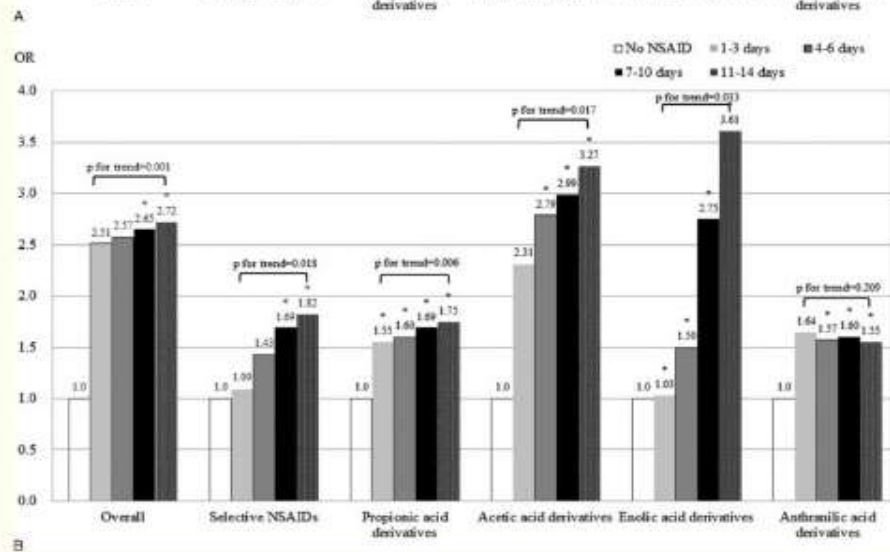
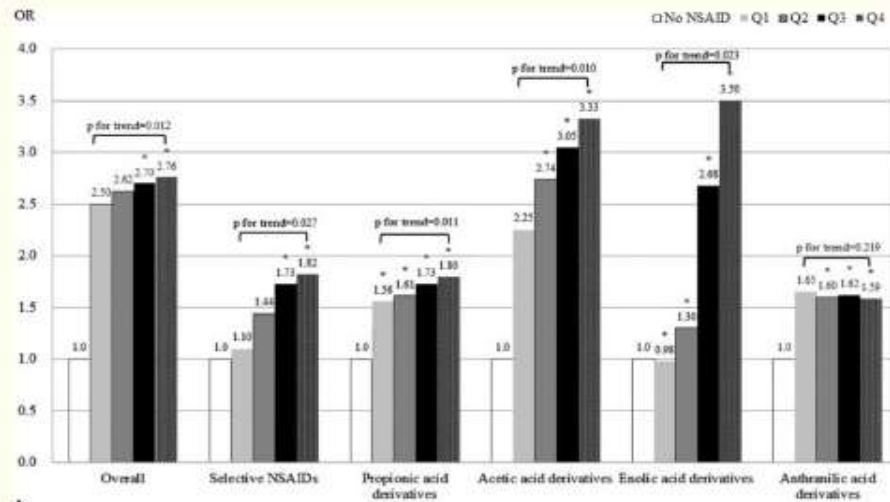


FIGURE 1

Risks of end-stage renal disease requiring chronic dialysis associated with short-term exposure of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, stratified by different exposure dosage A, and B, duration. (Q1: ≤ 0.25 , Q2: 0.26–0.50, Q3: 0.51–0.75, Q4: > 0.75 define daily dose, * $P < 0.05$). NSAIDs=nonsteroidal anti-inflammatory drugs, OR=odds ratio.

TABLE 1

Baseline Characteristics of the Study Subjects (n=109,400)

Characteristics	%
Sex	
Male	54,727 50.0
Age	
< 40	8392 7.7
40–64	47,381 43.3
≥ 65	53,627 49.0
Comorbidity	
Chronic kidney disease	96,539 88.2
Diabetes mellitus	54,810 50.1
Hypertension	71,323 65.2
Cardiovascular disease	35,809 32.7
Gout	13,078 12.0
Cancer	8694 8.0
Stroke	16,759 15.3
Myocardial infarction	26,153 23.9
Year of dialysis commencement	
1998–2003	51,083 46.7
2004–2009	58,317 53.3

Pol J Pathol. 1998;49(1):35-9.

НЕФРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С НПВП

Pospishil YO¹, Antonovych TM.

+ Author information

Выполнена биопсия почек у 32 пациентов с нарушением функции почек на фоне приема НПВП.

Установлены следующие морфологические типы:

- 5 случаев фокального гломерулонефрита;
- 8 случаев острого тубуло-интерстициального нефрита;
- 19 случаев люпоидного нефрита.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА, ПРИНИМАЮЩИМИ НПВП, И ЗДОРОВЫМИ ЛИЦАМИ
(собственные данные, № 01201375559 ЕГИСУ)

Критерии включения:

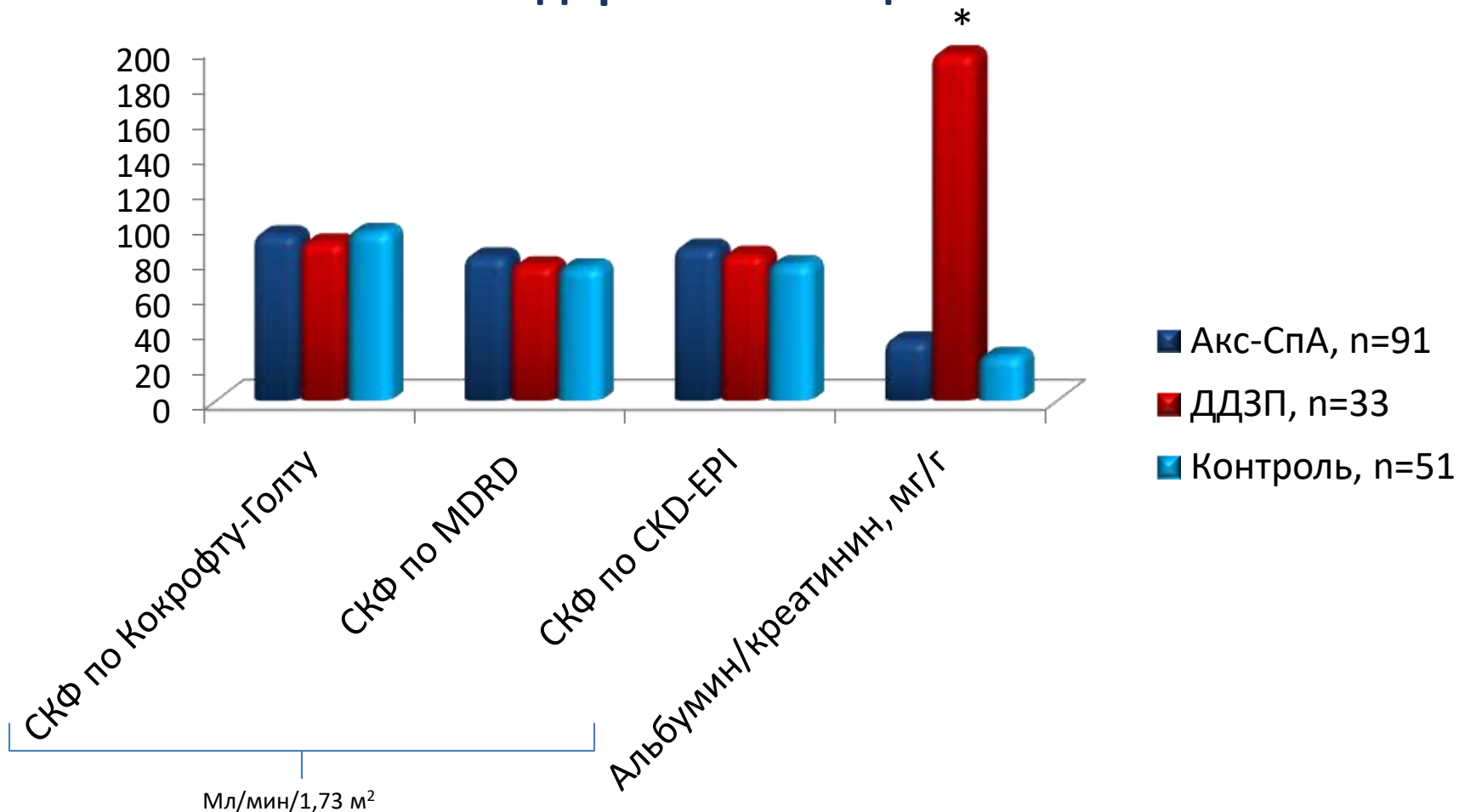
- Анкилозирующий спондилит, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям или аксиальный спондилоартрит согласно критериям ASAS, 2009 (M45, M46.8);
- Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (M54.1-M54.6);
- Прием НПВП (не менее трех курсов по 10 дней за последний год).

Характеристика больных аксиальными спондилоартритами и дегенеративно- дистрофическими заболеваниями позвоночника

Показатель (Me [Q25;Q75])	Акс-СпА, n=91	ДДЗП, n=35	p
Возраст, г.	43 [33; 50]	43 [33; 50]	0.53
Длительность приема НПВП, г.	12 [5; 22]	6 [3; 10]	0.001
Индекс приема НПВП, %	33.30 [25; 75]	6.82[0.65; 3.75]	0.049
BASDAI	4.85[2.68; 6.45]	-	-
AsDAS(Me [Q25;Q75])	3.21[2.68; 3.90]	-	-

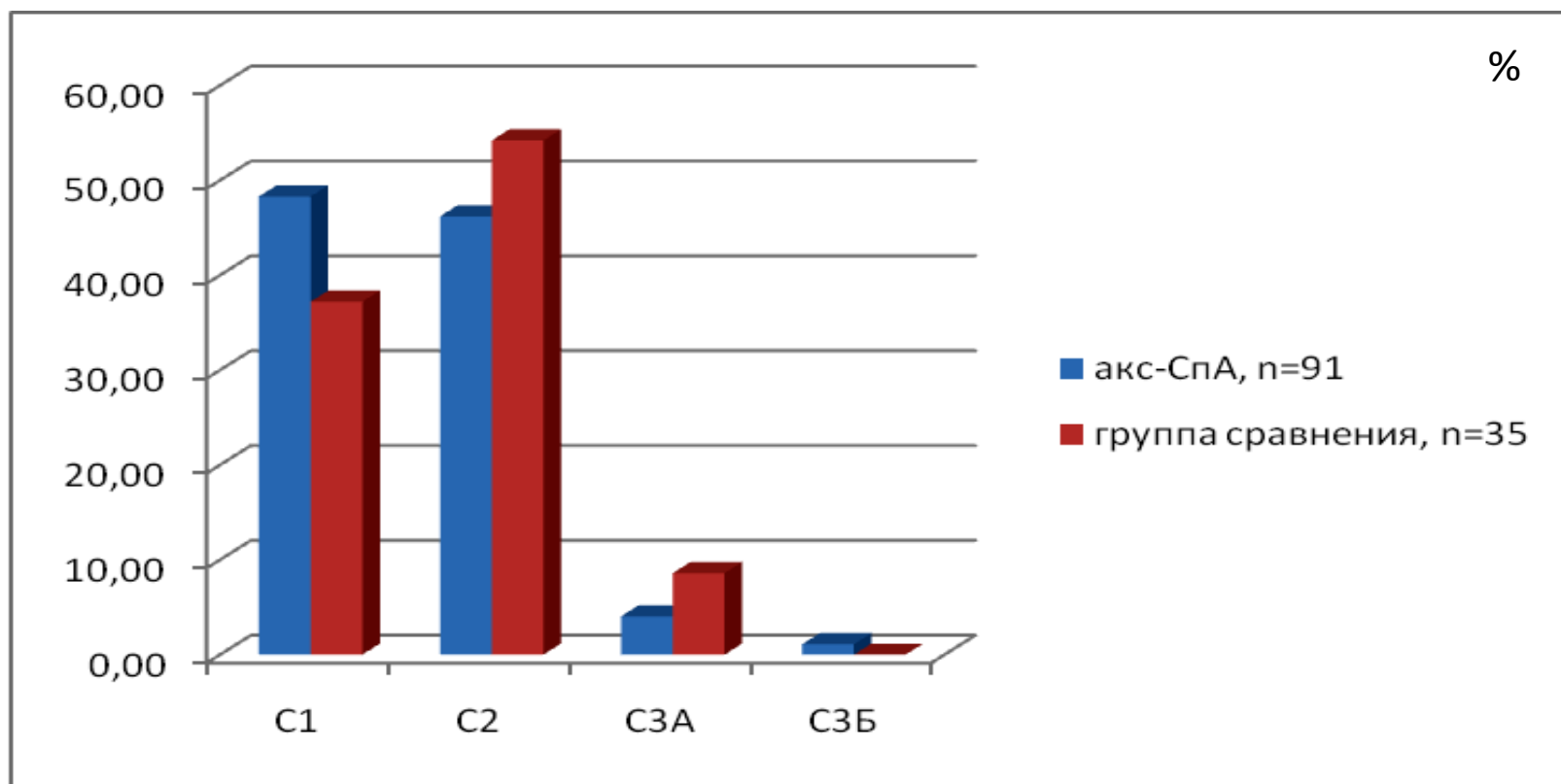
Примечание: акс-СпА – аксиальный спондилоартрит; ДДЗП – дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника;
BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (0-10 баллов); AsDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с аксиальными спондилоартритами, дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающими НПВП, и здоровыми лицами



* - $p < 0,01$ для различий с акс-СпА и группой контроля

Степень снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с аксиальными спондилоартритами (акс-СпА) и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (группа сравнения)

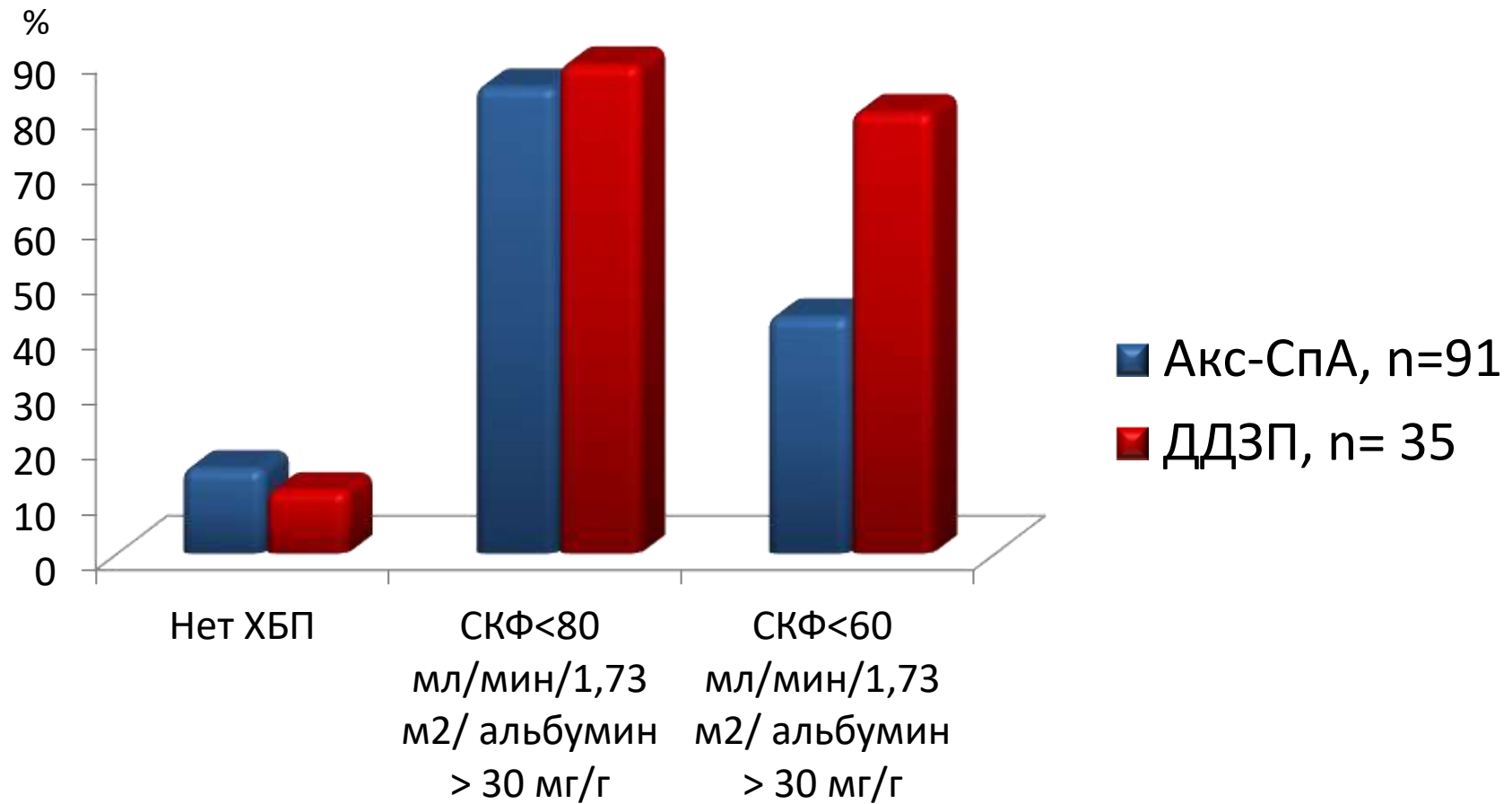


Примечание: C1 - скорость клубочковой фильтрации по EPI ≥ 90 мл/ мин /1,73 м².

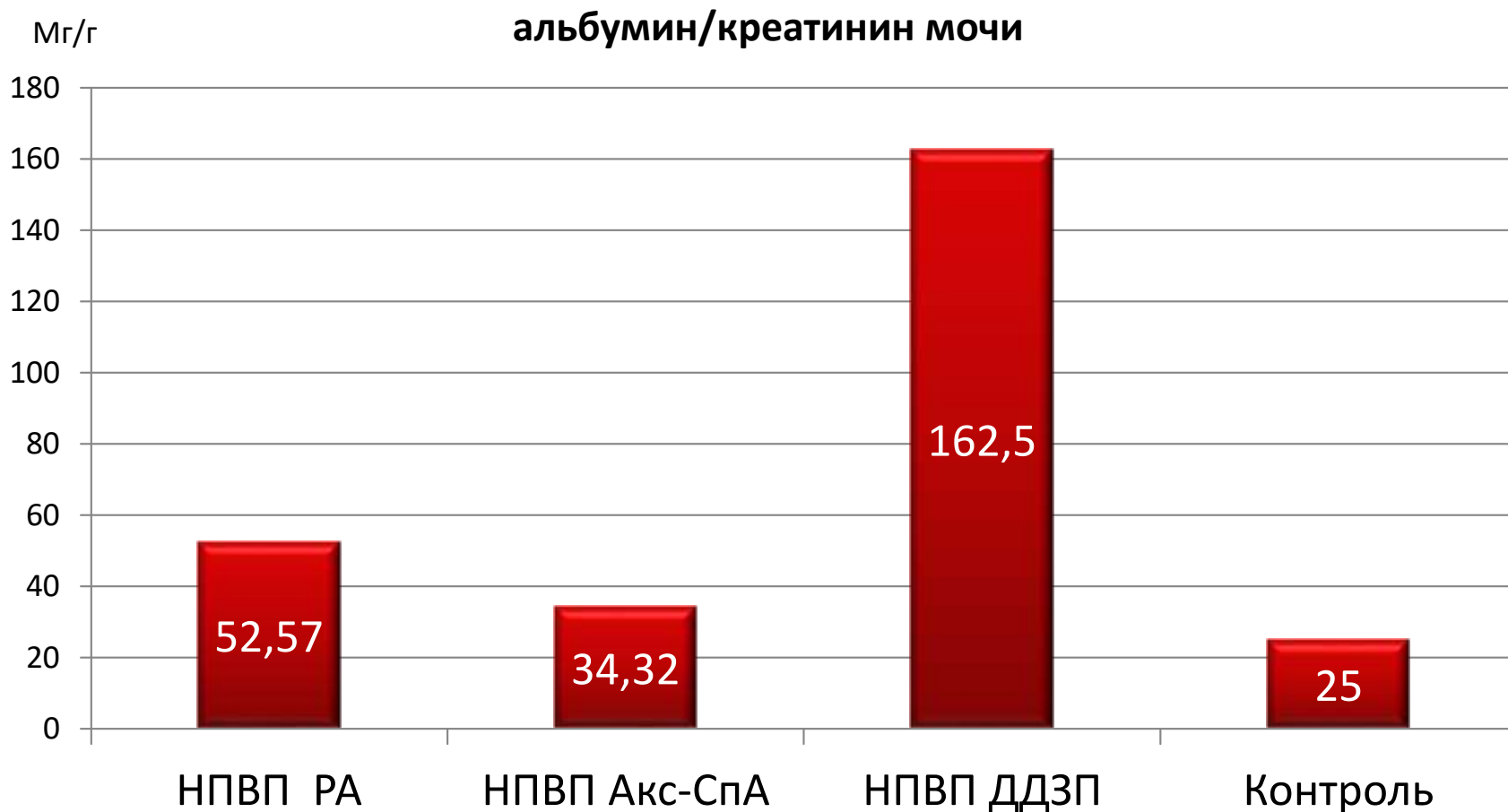
C2 - скорость клубочковой фильтрации по EPI 60-89 мл/ мин /1,73 м². C3A - скорость клубочковой фильтрации по EPI 59-45 мл/ мин /1,73 м².

C3Б - скорость клубочковой фильтрации по EPI 30-44 мл/ мин /1,73 м². Различия между группами недостоверны.

Частота хронической болезни почек с учетом изменений скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии

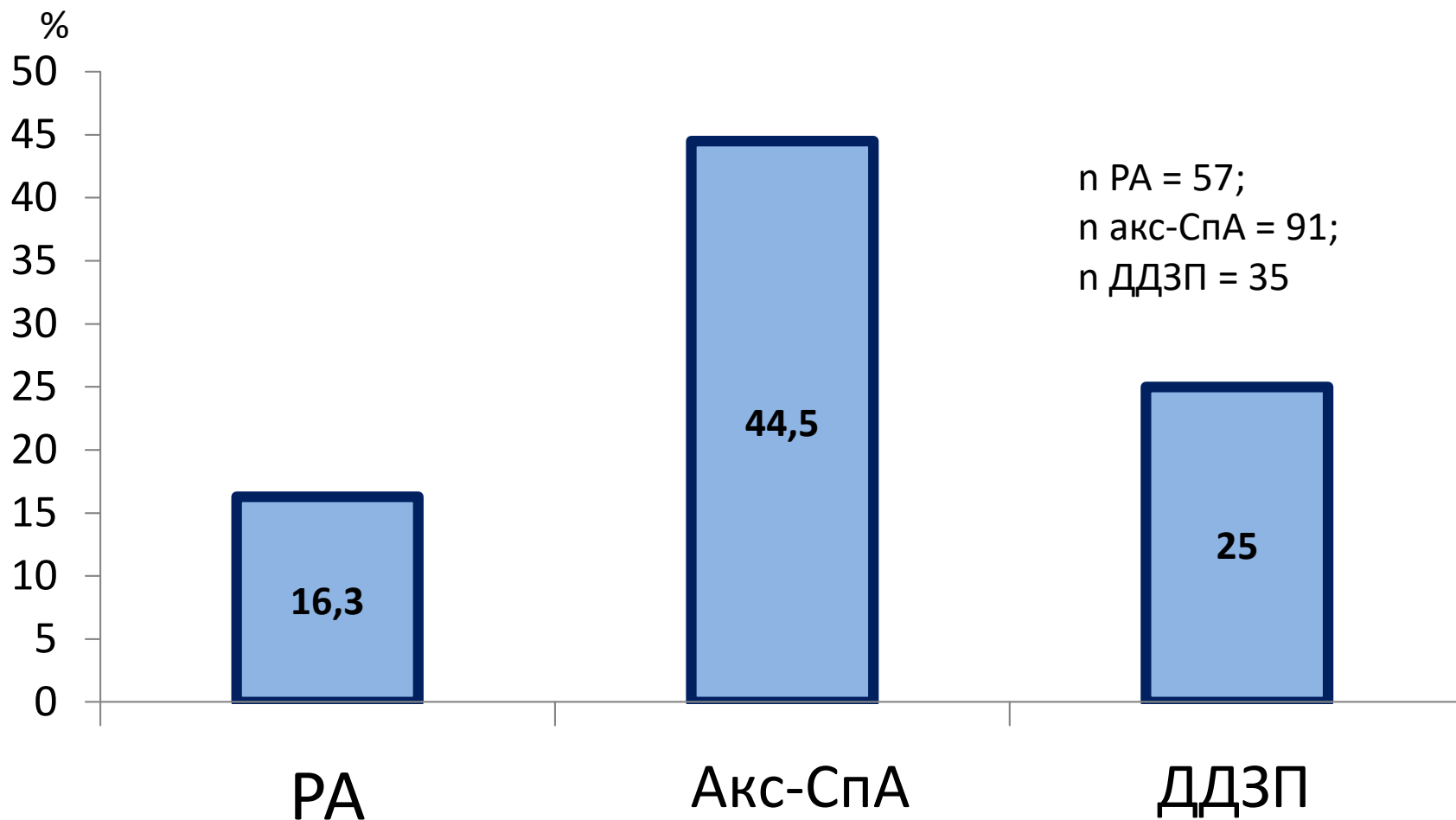


Альбинурия у пациентов, получающих НПВП в разных режимах, и здоровых лиц

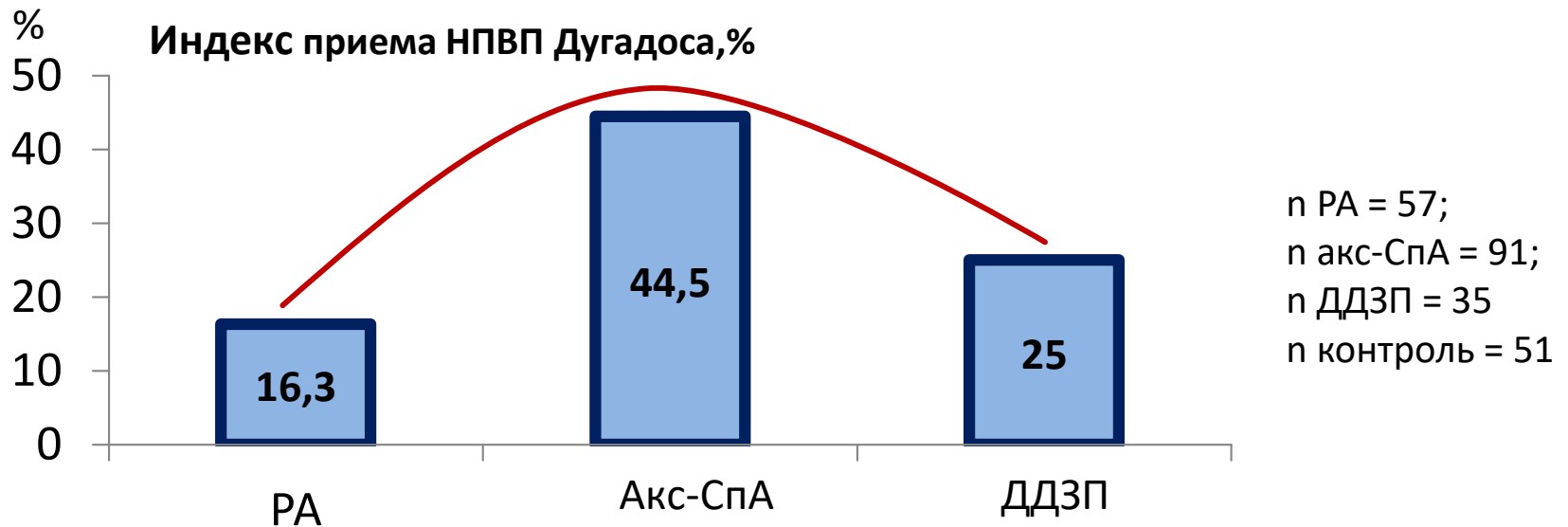
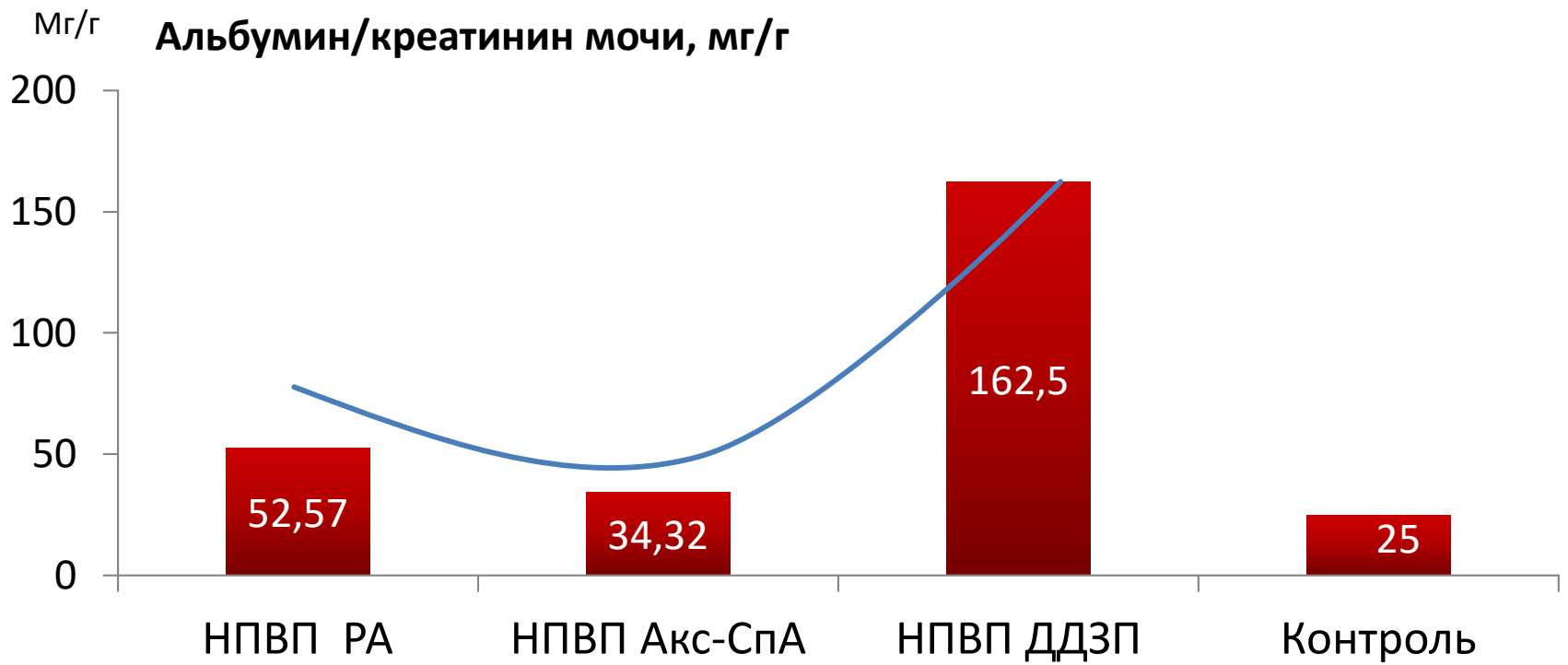


Различия между показателями всех групп достоверны, $p < 0,05$

Индекс приема НПВП (индекс Дугадоса) для пациентов с разными нозологическими формами



Примечание: РА – ревматоидный артрит, Акс-СпА – аксиальный спондилоартрит.
Различия достоверны для показателей групп акс-СпА и РА, акс-СпА и ДДЗП.



Различия показателей больных остеохондрозом достоверны со всеми другими; различия показателей больных РА и АС с группой контроля достоверны

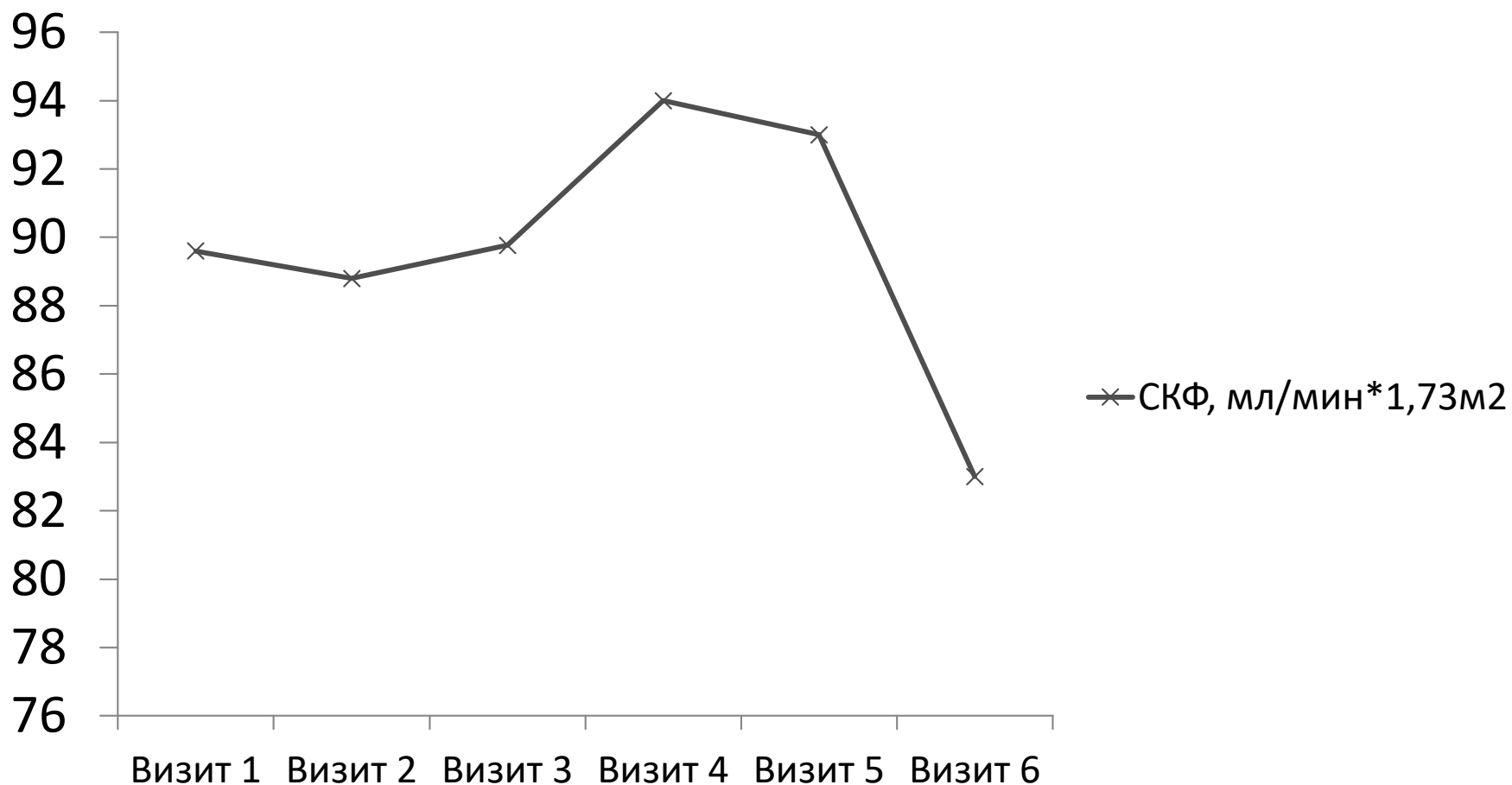
Изменение функции почек пациентов с приемом НПВП более 5 лет с сопоставимым индексом приема НПВП (Дугадоса)

	Индекс приема НПВП, %	Длительность приема НПВП, г.
Акс-СпА, n = 51	8,2 [9,0; 50,0]	10 [3,0; 22,0]
ДДЗП, n = 20	3,27 [0,35; 14,88]	9,0 [4,0; 12,55]

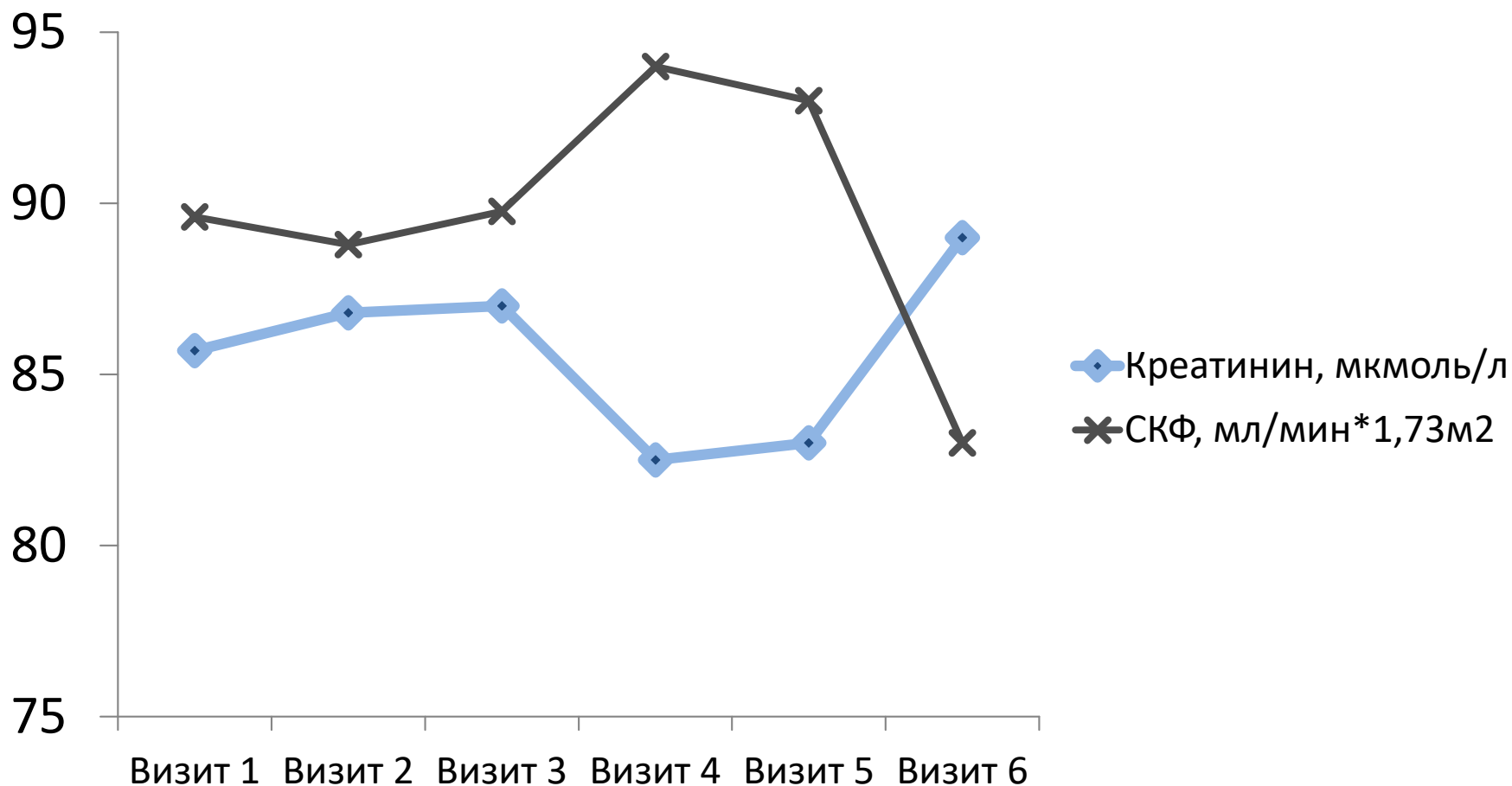
	СКФ, mean±SD	СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	Альбумин/креатинин мочи, мг/г, mean ± SD	Альбумин/креатинин мочи 30-300 мг/г, n (%)	Альбумин/креатинин мочи >300 мг/г, n (%)
Акс-СпА, n = 51	87 [77,25; 102]	11 (18)	35,8 [25,46; 43,4]	23 (37,7%)	3 (4,91%)
ДДЗП, n = 20	87,5 [65,5; 97]	3 (15)	207,1 [91,6; 244,6]*	20 (100%)*	0*

* Различия достоверны с аналогичным показателем акс-СпА

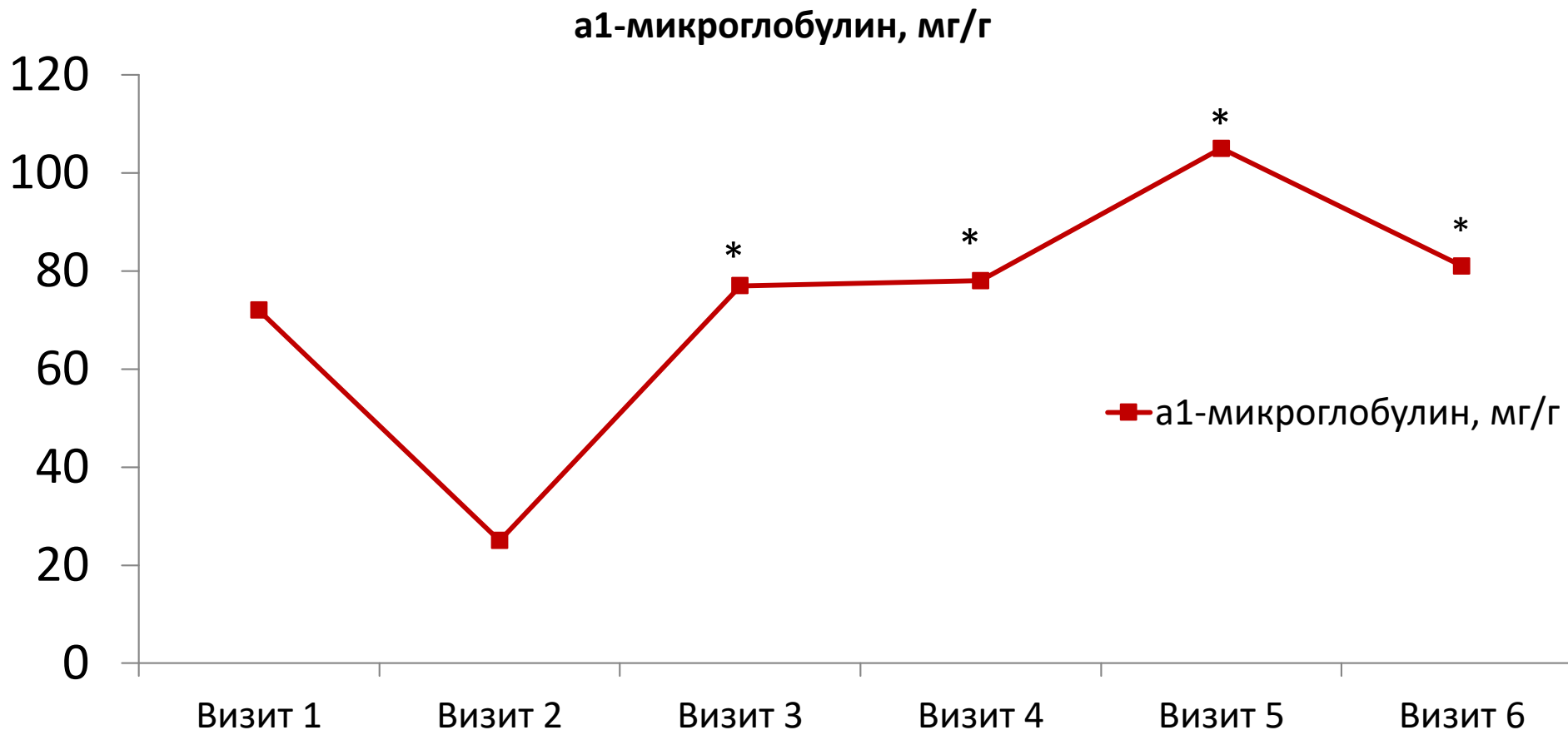
**Изменение маркеров поражения почек у пациентов со
спондилоартритами, принимавшими НПВП в течение 10 лет,
n=173**



Изменение маркеров поражения почек у пациентов со спондилоартритами, принимавшими НПВП в течение 10 лет, n=173

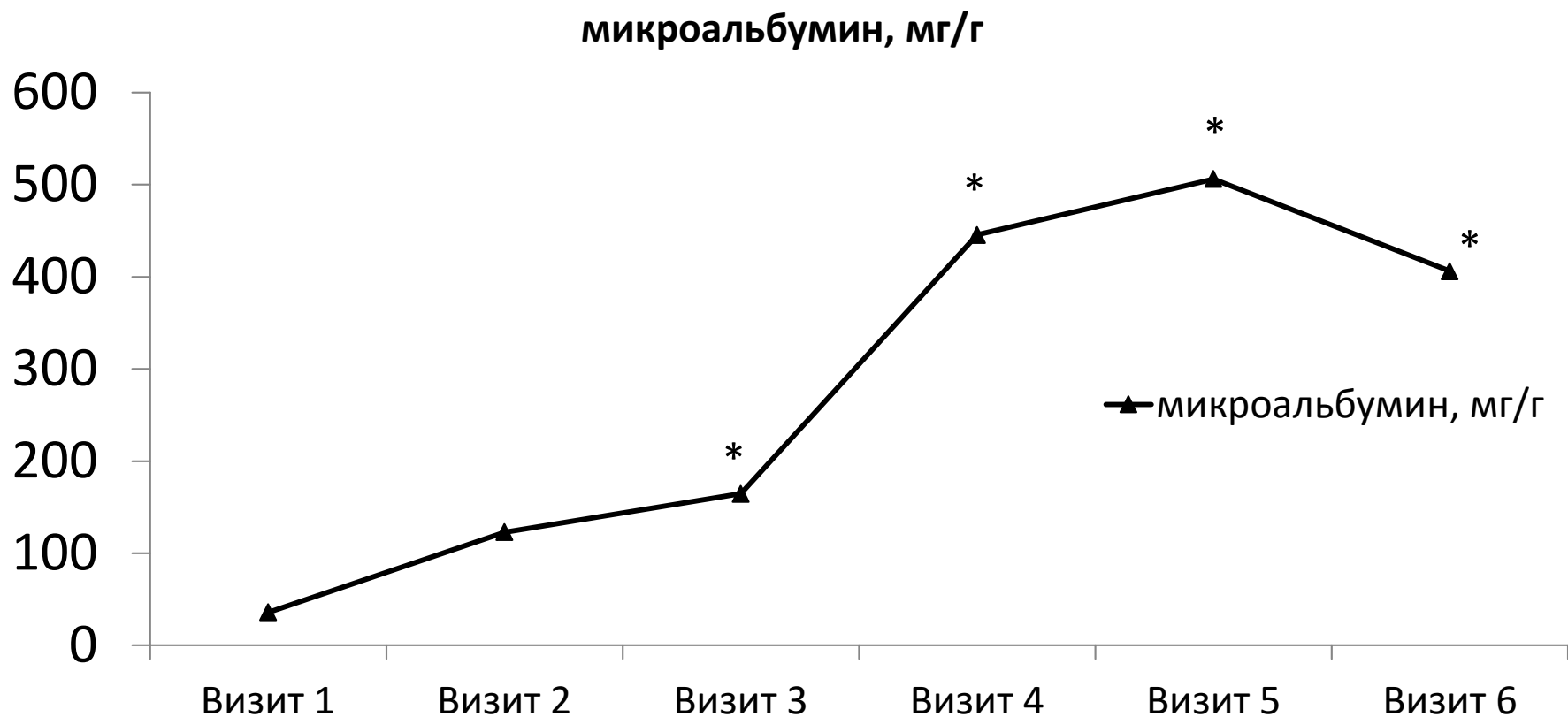


Изменение маркеров поражения почек у пациентов со спондилоартритами, принимавшими НПВП в течение 10 лет, n=173



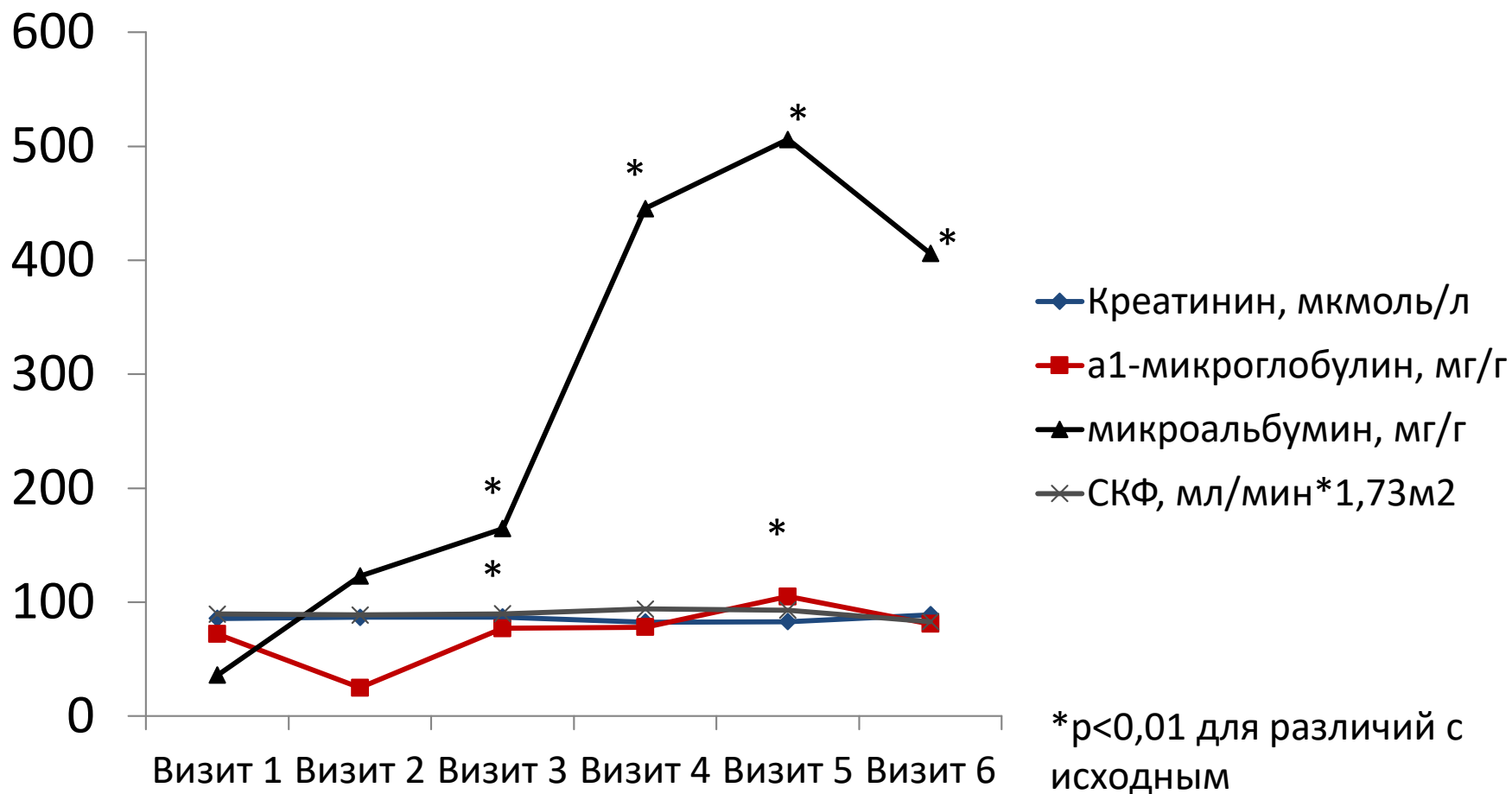
* $p < 0,01$ для различий с исходным

Изменение маркеров поражения почек у пациентов со спондилоартритами, принимавшими НПВП в течение 10 лет, n=173

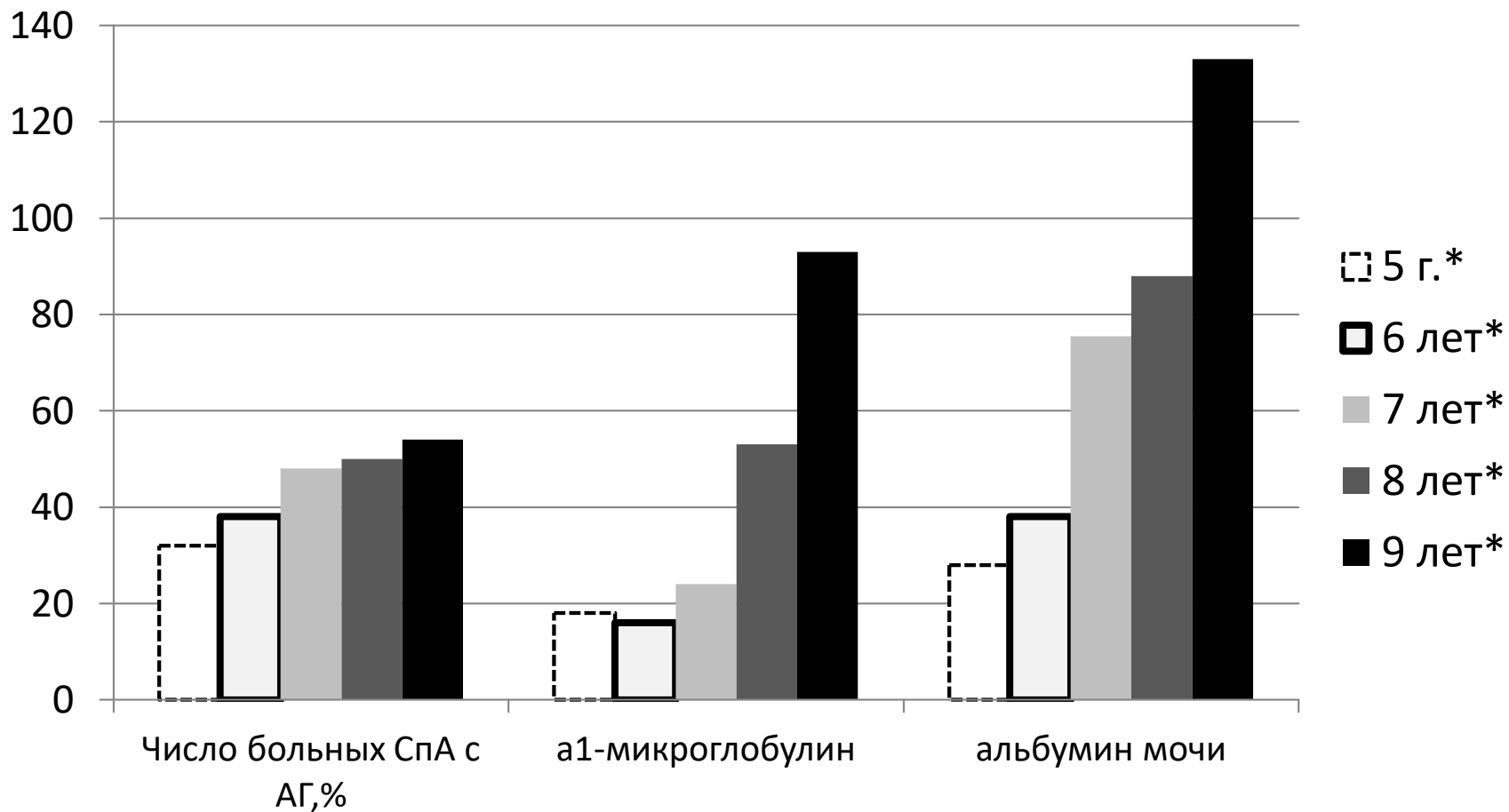


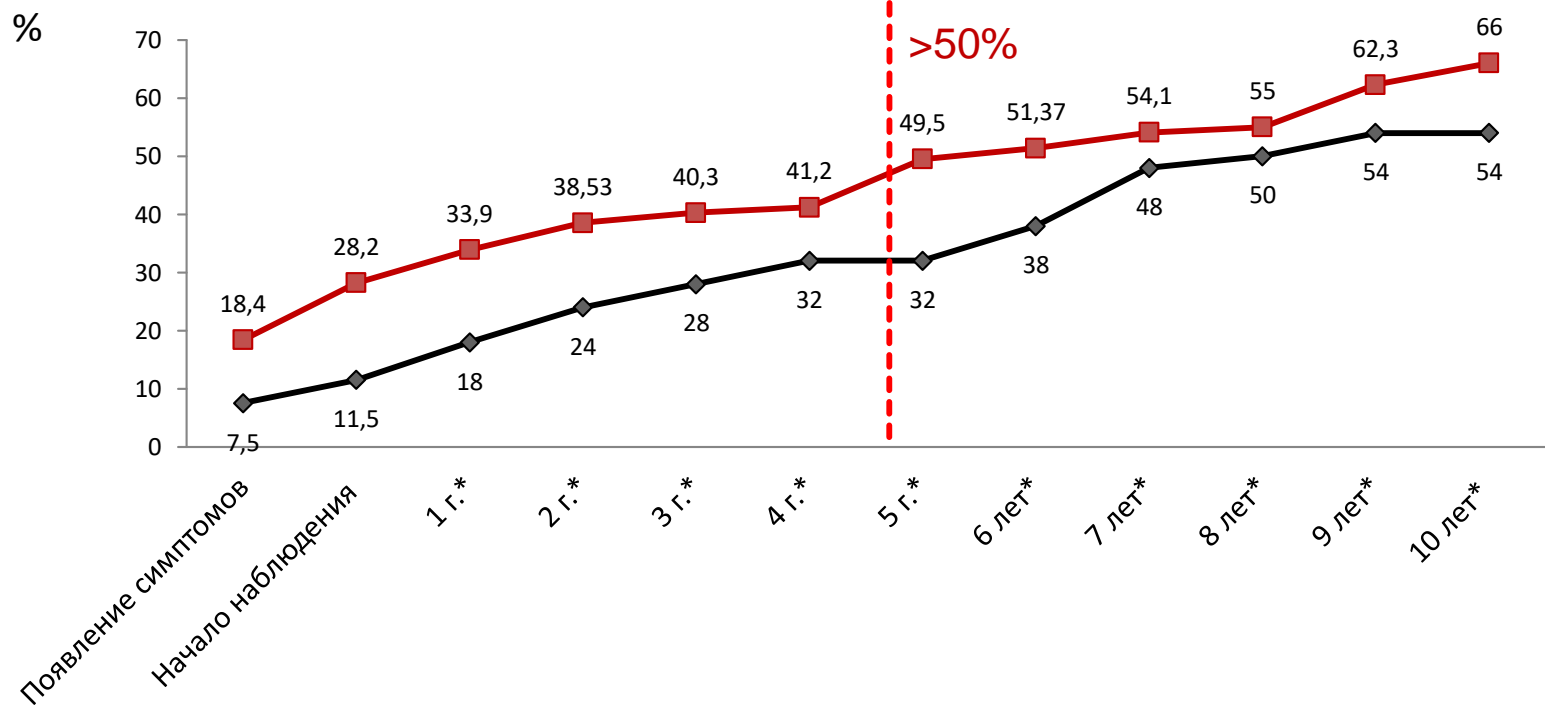
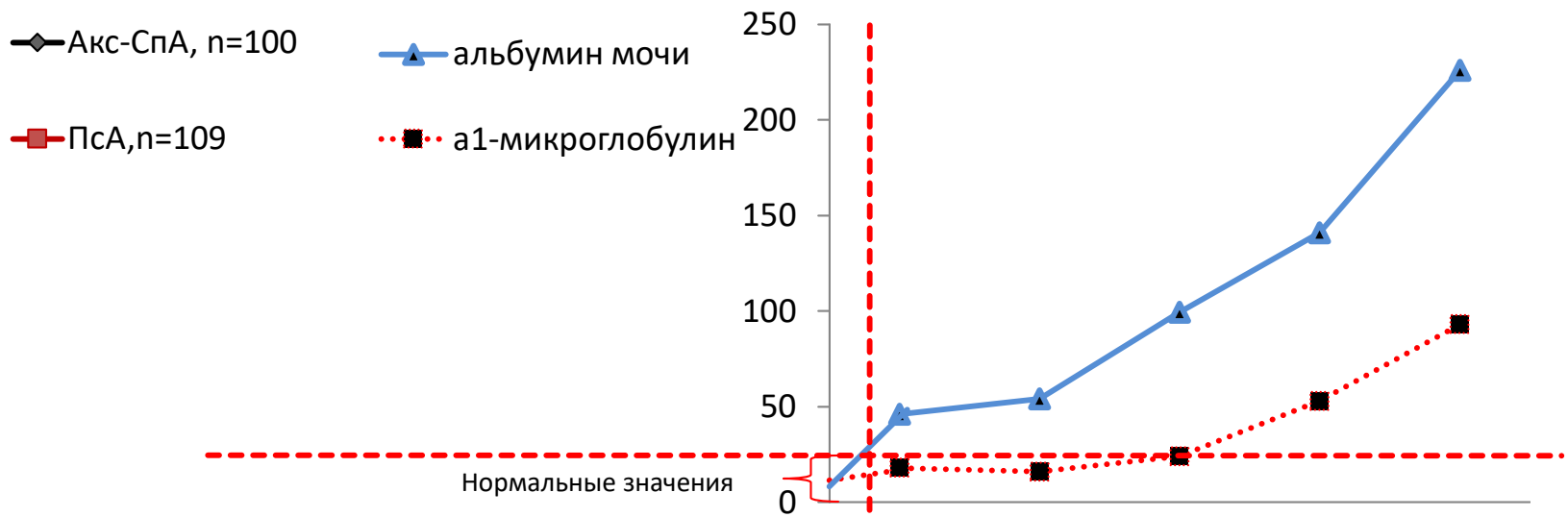
* $p < 0,01$ для различий с исходным

Изменение маркеров поражения почек у пациентов со спондилоартритами, принимавшими НПВП в течение 10 лет, n=173



Артериальная гипертензия и ранние маркеры поражения почек



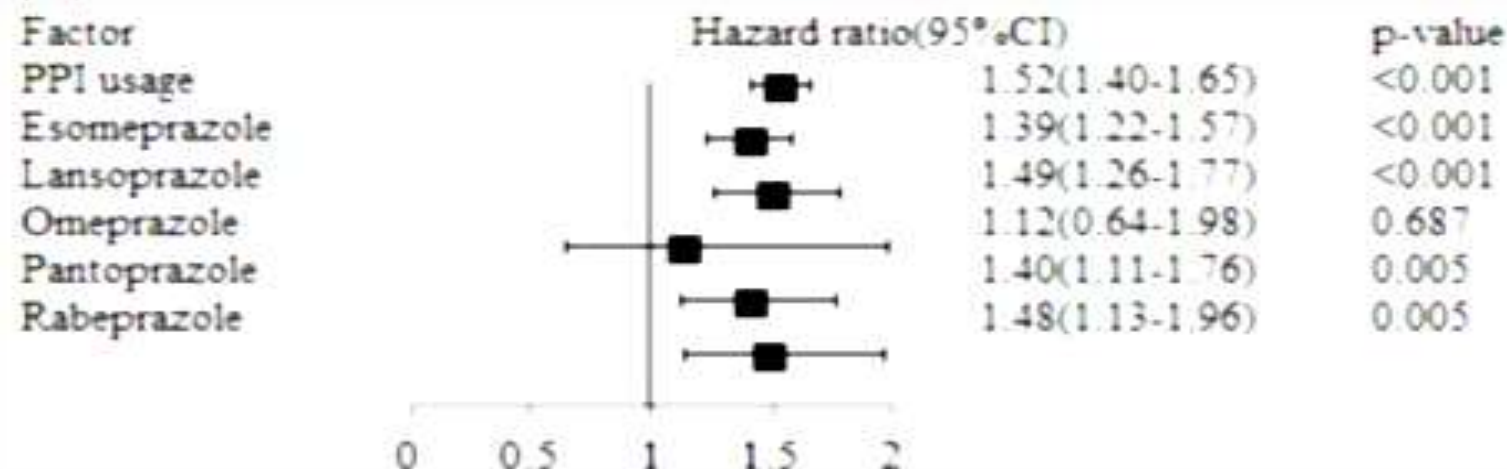


* - годы после начала проспективного наблюдения

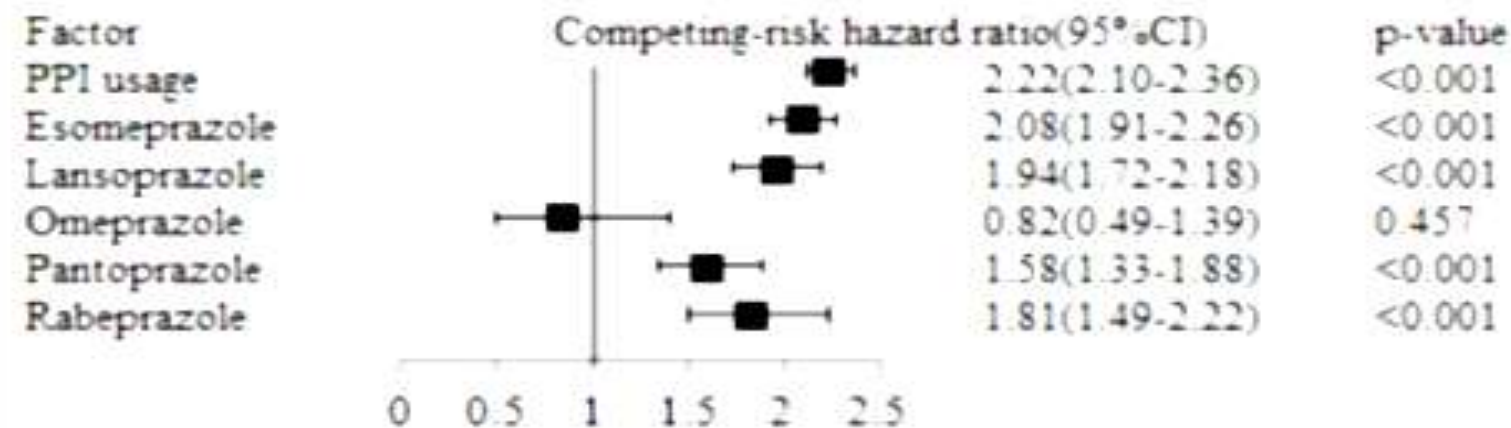
Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease in diabetic patients.

Yang H¹, Juang SY², Liao KF³.

(A)



(B)



ВЫВОДЫ

- У больных артритами наиболее часто встречаются вторичный АА-амилоидоз, Ig-A нефропатия и субклиническое лекарственное поражение почек на фоне приема НПВП;
- При изучении одномоментного среза установили, что скорость клубочковой фильтрации у больных анкилозирующим спондилитом и дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, принимающими НПВП, сопоставимы;

ВЫВОДЫ (продолжение)

- При одинаковой длительности заболевания и сопоставимой суммарной дозе принятых в течение года препаратов постоянное применение НПВП у больных аксиальными спондилоартритами ассоциируется с меньшей выраженностью альбуминурии у меньшего числа пациентов, чем курсовой прием НПВП при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника.
- При динамическом наблюдении за больными спондилоартритами, в течение 10 лет принимающими НПВП, установили значимое увеличение с течением времени уровня альбумина и микроглобулина мочи при сохранной СКФ.
- Увеличение концентрации маркеров повреждения клубочков и канальцев при спондилоартритах происходит одновременно с увеличением числа лиц с артериальной гипертензией.



Благодарю за внимание !