

## ТУБУЛЯРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Ребров А. П., Карпова О. Г., Гайдукова И. З.

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: [lelya18101985@mail.ru](mailto:lelya18101985@mail.ru)*

Псориатический артрит является хроническим системным заболеванием, при котором отмечено повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с общей популяцией. Обследовано 70 больных псориатическим артритом, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» с 2010 по 2012 г. с установленным диагнозом псориатического артрита на основании критериев CASPAR, 2006 г. Проводилось изучение тубулярной дисфункции и факторов сердечно-сосудистого риска у данной популяции больных. У пациентов с псориатическим артритом диагностирована тубулярная дисфункция, которая максимально выражена у лиц женского пола, пациентов старшей возрастной группы, при сочетании псориатического артрита с артериальной гипертензией, дислипидемией и повышенным индексом массы тела. Выявлены взаимосвязи между тубулярной дисфункцией у больных псориатическим артритом и классическими факторами сердечно-сосудистого риска, жесткостью сосудистой стенки.

Ключевые слова: псориатический артрит, тубулярная дисфункция, сердечно-сосудистый риск.

## TUBULAR DYSFUNCTION AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Rebrov A. P., Karpova O. G., Gaydukova I. Z.

*Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of Minzdrav, Saratov, Russian Federation (410012, B.Kazachyia str.,112. Saratov, RF), e-mail: [lelya18101985@mail.ru](mailto:lelya18101985@mail.ru)*

Psoriatic arthritis is a chronic systemic disease with increased cardiovascular morbidity and mortality as compared to general population. In the present study were involved 70 patients with reliable diagnosis of psoriatic arthritis based on the CASPAR criteria (2006). Tubular dysfunction patterns and cardiovascular risk factors were studied in this population of patients. In psoriatic arthritis patients presence of tubular dysfunction was found. Tubular dysfunction was most pronounced in females, elder age patients, in combination of psoriatic arthritis with arterial hypertension, and/or dyslipidemia, and/or elevated body mass index. There was interrelation between the tubular dysfunction, convectional cardiovascular risk factors, and arterial rigidity in patients with psoriatic arthritis.

Key words: psoriatic arthritis, tubular dysfunction, cardiovascular risk.

**Введение.** Псориатический артрит (ПсА) – хроническое прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом, при котором патологический процесс преимущественно локализуется в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [1]. Смертность больных ПсА превышает популяционную на 59 % у женщин и на 65 % у мужчин [2]. Причинами высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных ПсА является сочетание традиционных факторов сердечно-сосудистого риска с системным воспалением, которые оказывают несомненное влияние на сосудистую стенку и функциональное состояние почек [1].

Поражение почек при ПсА носит многогранный характер и обусловлено развитием псориатической нефропатии, гломерулонефрита или амилоидоза, воздействием

нестероидных противовоспалительных препаратов, сочетанием системного воспаления с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия и др.), которые в свою очередь усугубляют дисфункцию почек. Патологии клубочков уделяется большое внимание, предлагаются различные подходы к диагностике и лечению псориатической нефропатии, в то время как тубулярная дисфункция, которая является наиболее ранним маркером поражения почек, изучена явно недостаточно.

**Цель работы** – изучить тубулярную дисфункцию и факторы кардиоваскулярного риска у пациентов с ПсА.

**Материалы и методы.** В исследование включено 70 больных ПсА, находившихся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2010 – 2012 гг., с установленным диагнозом согласно критериям CASPAR (2006 г.). В группу сравнения включено 32 добровольца, сопоставимых с больными ПсА по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню артериального давления (АД), показателями липидного спектра. Средний возраст пациентов с ПсА составил  $46,95 \pm 12,02$  лет; средний возраст лиц группы сравнения –  $42,88 \pm 12,73$  г.

Выполняли следующие исследования: объективное обследование с расчетом ИМТ; измерение АД с расчетом среднего АД (АД<sub>ср</sub>); общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови с определением общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с расчетом уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и индекса атерогенности. Определение уровня С-реактивного белка проводилось высокочувствительным фотометрическим турбидиметрическим методом с применением реагентов «DiaSis» на автоматическом анализаторе крови «Hitachi».

Активность артрита оценивали по индексу DAS4, модифицированному для ПсА. Значения индекса DAS4 менее 2,4 соответствуют низкой (I ст.) степени активности артрита, от 2,4 до 3,7 – умеренной (II ст.), DAS4 более 3,7 – высокой (III ст.) активности.

Для определения тубулярной дисфункции проводилось исследование альбумина (Ал),  $\alpha$ 1-микроглобулина ( $\alpha$ 1-Мг), гамма-глутамиламинотрансферазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) утренней порции мочи с расчетом на 1 ммоль креатинина мочи (Кр) с помощью автоматического анализатора BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария) с использованием реактивов фирмы "APTEC Diagnostics" (Бельгия) и реагентов фирмы «Диакон-ДС» (Россия).

Методом фотоплетизмографии (аппарат АнгиоСкан, Россия) определяли индекс отражения RI (процентное отношение высоты отраженной пульсовой волны к высоте прямой волны), индекс жесткости SI (отношение роста в метрах к времени между прямой и отраженной волнами).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали графическим методом с использованием критерия Шапиро – Уилка. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде  $Me [Q_1; Q_3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_1$  и  $Q_3$  – первый и третий квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы: t-тест для независимых группировок, парный t-тест. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, критерий Вальда – Вольфовица, критерий  $\chi^2$ , критерий Вилкоксона, критерий знаков. При сравнении более чем двух независимых группировок использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллесу для данных с распределением, отличным от нормального. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовался корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

**Результаты.** Показатели тубулярной функции почек у больных ПсА и лиц группы сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Показатели канальцевой функции у больных ПсА и лиц группы сравнения**

Признак	ПсА	Группа сравнения
	n=70	n=32
Ал/Кр, мг/г	<b>62,39[6,26;139,33]*</b>	22,73[6,26;47,11]
$\alpha 1$ -Мг/Кр, мг/г	<b>27,11[3,94;203,58]*</b>	12,17[6,76;47,19]
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	<b>3,57[0,48;44,48]*</b>	1,86[0,2;7,46]
ГТП/Кр, ед/ммоль	<b>2,9[0,07;20,34]*</b>	1,94[0,19;21,6]

Примечание: достоверность различий между показателями СКФ у больных ПсА и лиц группы сравнения \* -  $p < 0,01$ .

Тубулярная дисфункция у больных ПсА выражена в наибольшей степени по сравнению с лицами группы сравнения по всем показателям ( $p < 0,01$ ).

В таблице 2 представлены данные о состоянии канальцевого аппарата почек у больных и лиц группы сравнения разного пола.

Таблица 2

**Оценка состояния канальцевого аппарата почек у больных и лиц группы сравнения разного пола**

Признак	Больные ПсА		Группа сравнения	
	мужчины, n=31	женщины, n=39	мужчины, n=15	женщины, n=17
Ал/Кр, мг/г	42,21[19,03;131,4]	<b>67,8[42,9;105,3]**</b>	27,76±11,93	22,7±7,34
α1-Мг/Кр, мг/г	<b>22,01[14,99;37,81]*</b>	<b>26,4[19,29;40,9]**</b>	13,9±9,66	12,92±3,86
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	2,41[1,26;3,91]	<b>4,43[1,65;9,37]*</b>	2,84±2,33	2,02±1,4
ГГТП/Кр, ед/ммоль	2,88[1,47;4,47]	<b>3,45[2,01;7,04]*</b>	2,82±2,47	3,11±4,89

Примечание: достоверность различий между показателями больных ПсА и лиц группы сравнения соответствующего пола \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,0001$ .

Больные сопоставимы с лицами группы сравнения по возрасту, ИМТ, уровню АД. При оценке состояния канальцевого аппарата у больных ПсА разного пола выявлены существенные различия по всем показателям ( $p < 0,05$ ): у женщин с ПсА канальцевая дисфункция выражена в наибольшей степени. Необходимо учитывать, что у женщин по сравнению с мужчинами с ПсА чаще встречался ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> (в 18,57% и 5,74% случаев соответственно,  $\chi^2$  с поправкой Йетса=2,89,  $p=0,089$ ) и повышенный уровень ОХ  $> 5$  ммоль/л (в 34,28% и 22,86% случаев соответственно,  $\chi^2$  с поправкой Йетса=0,35,  $p=0,47$ ). При сравнении групп мужчин и женщин с ПсА, сопоставимых по ИМТ, различий в показателях тубулярной дисфункции не установили. Таким образом, возможно, избыточная масса тела при ПсА ассоциируется с нарушением канальцевой функции.

Для уточнения состояния канальцевого аппарата у пациентов различного возраста были выделены две группы. В первую группу включили больных ПсА, возраст которых составил 20–39 лет, во вторую – больных в возрасте от 40 до 60 лет. Для пациентов каждой группы выделили лиц группы сравнения, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ, уровню АД, показателям липидного спектра. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Оценка состояния канальцевого аппарата почек у больных ПсА и у лиц группы сравнения разного возраста**

Признак	Возраст 20–39 лет		Возраст 40–59 лет	
	ПсА, n=19	Группа сравнения, n=14	ПсА, n=47	Группа сравнения, n=18
Ал/Кр, мг/г	<b>42,34</b>	20,34	<b>67,69</b>	26,1

	<b>[19,48;121,3]*</b>	[17,34;26,68]	<b>[27,9;131,4]**</b>	[17,29;32,23]
$\alpha$ 1-Мг/Кр, мг/г	<b>22,37</b> <b>[18,79;50,51]**</b>	12,31 [11,02;13,51]	<b>28,2</b> <b>[14,99;55,1]**</b>	11,86 [9,5;13,99]
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	<b>3,69</b> <b>[1,74;5,37]*</b>	1,17 [0,57;3,17]	3,49 [1,65;7,65]	2,35 [1,26;3,97]
ГТП/Кр, ед/ммоль	<b>3,54</b> <b>[2,15;4,17]*</b>	1,86 [1,47;2,26]	2,76 [1,8;6,69]	2,21 [1,37;3,59]

Примечание: достоверность различий между показателями больных ПсА и лиц группы сравнения \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

У больных ПсА в возрасте старше 40 лет чаще встречается повышение ИМТ, АД и ОХ: в 15,15 % случаев у больных ПсА в возрасте старше 40 лет и в 3,03 % случаев у больных ПсА в возрасте до 40 лет ( $\chi^2$  с поправкой Йетса=0,45,  $p=0,5$ ). Однако различий между показателями тубулярной функции у больных ПсА разного пола не выявлено. При сравнении показателей тубулярной дисфункции у больных ПсА в возрасте до 40 лет и у лиц группы сравнения выявлены существенные различия по всем параметрам ( $p < 0,05$ ). При этом у больных ПсА в возрасте старше 40 лет и у лиц группы сравнения установлены существенные различия по уровню Ал/Кр и  $\alpha$ 1-Мг/Кр мочи ( $p < 0,05$ ).

Для уточнения наличия возможной взаимосвязи между наличием АГ и состоянием тубулярной функции были выделены две группы пациентов: первая группа – больные ПсА с артериальной гипертензией (АГ), вторая группа – без АГ. Для каждой группы больных были выделены лица группы сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, ИМТ (таблица 4). При анализе полученных данных установлены более выраженные нарушения состояния канальцевого аппарата при наличии у больных ПсА артериальной гипертензии. При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между ЛДГ/Кр мочи и систолическим АД ( $r=0,25$ ;  $p=0,04$ ); и АДср ( $r=0,26$ ;  $p=0,04$ ).

Таблица 4

**Состояние канальцевого аппарата почек у больных ПсА и у лиц группы сравнения в зависимости от наличия или отсутствия АГ**

Признак	ПсА		Группа сравнения	
	АГ+ПсА, n=27	ПсА без АГ, n=43	АГ, n=10	Без АГ, n=22
Ал/Кр, мг/г	<b>73,56</b> <b>[26,76;212,6]*</b>	<b>49 [33,3;112,96]**</b>	29,97 [20,7;35,51]	18,9 [17,43;29,07]
$\alpha$ 1-Мг/Кр,	<b>32,22</b>	<b>23,04</b>	12,49	12 [9,42;13,51]

мг/г	<b>[16,61;93,12]**</b>	<b>[17,62;41,82]**</b>	[10,18;13,9]	
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	5,33 [2,32;9,31]	<b>3,29 [1,33;4,98]*</b>	2,41 [1,42;3,97]	1,5 [1,13;3,17]
ГГТП/Кр, ед/ммоль	3,38 [1,8;7,81]	<b>2,8 [1,83;5,86]*</b>	3,04 [1,76;4,26]	1,86 [1,35;2,26]

Примечание: достоверность различий между показателями больных ПсА и соответствующей группы сравнения \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

Курение является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых событий. При сравнении параметров состояния канальцевого аппарата почек у курящих больных ПсА и у курящих лиц группы сравнения существенных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Напротив, у некурящих больных с ПсА при сопоставлении с лицами группы сравнения выявлены существенные различия по всем показателям состояния канальцевого аппарата ( $p < 0,01$ ). Установлены взаимосвязи между длительностью курения и ГГТП/Кр мочи ( $r = -0,76$ ;  $p = 0,02$ ).

Для оценки тубулярной дисфункции у больных ПсА с различным ИМТ были выделены три группы пациентов: 1 группа – ИМТ до  $24,9 \text{ кг/м}^2$ , 2 группа – ИМТ от 25 до  $29,9 \text{ кг/м}^2$ , 3 группа – ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$ . При сравнении показателей состояния канальцевого аппарата почек у больных ПсА и у лиц группы сравнения были выявлены особенности, связанные с величиной ИМТ. При наличии ИМТ менее  $30 \text{ кг/м}^2$  – различия между больными ПсА и лицами группы сравнения выявлены по все показателям канальцевой дисфункции: Ал/Кр мочи,  $\alpha 1$ -Мг/Кр мочи,  $p < 0,001$ ; ЛДГ/Кр мочи, ГГТП/Кр мочи,  $p < 0,05$ ; при ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  – существенные различия установлены по уровню Ал/Кр мочи,  $\alpha 1$ -Мг/Кр мочи,  $p < 0,05$ .

Дислипидемия является одним из основных факторов кардиоваскулярного риска. У обследованных больных ПсА изменения липидного спектра крови встречались достоверно чаще, чем у лиц группы сравнения. Различные изменения липидного спектра были выявлены у 40 (57,1 %) больных ПсА и у 14 (43,75 %) человек группы сравнения ( $\chi^2$  с поправкой Йетса=0,28,  $p = 0,59$ ). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Состояние канальцевого аппарата почек в зависимости от наличия дислипидемии у больных ПсА и у лиц группы сравнения**

Признак	ПсА		Группа сравнения	
	Дислипидемия, n=40	Без дислипидемии, n=30	Дислипидемия, n=14	Без дислипидемии, n=18
Ал/Кр, мг/г	<b>57,06[17,11;57,73]</b>	<b>63,9[38,8;116,2]**</b>	28,6[17,54;35,5]	20,1[17,43;26,68]

	*			
$\alpha$ 1-Мг/Кр, мг/г	<b>32,12[17,12;53,12]</b> **	<b>25,3[17,99;41,6]**</b>	11,9[10,2;12,97]	12,3[9,25;13,99]
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	3,45[1,53;6,12]	<b>3,7[1,65;6,23]*</b>	2,41[1,42;3,97]	1,22[1,13;3,17]
ГГТП/Кр, ед/ммоль	3,13[1,84;7,57]	<b>2,87[1,83;6,57]*</b>	2,24[1,37;4,26]	1,85[1,18; 2,45]

Примечание: достоверность различий между показателями больных ПсА и соответствующей группы сравнения \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

При сравнении показателей канальцевого аппарата почек у больных ПсА с дислипидемией и у лиц группы сравнения были выявлены существенные различия по уровню Ал/Кр мочи,  $\alpha$ 1-Мг/Кр мочи,  $p < 0,05$ ; при сравнении показателей канальцевого аппарата у пациентов с ПсА без дислипидемии и у лиц группы сравнения значимые различия выявлены по всем показателям тубулярной дисфункции (Ал/Кр мочи,  $\alpha$ 1-Мг/Кр мочи,  $p < 0,001$ ; ЛДГ/Кр мочи, ГГТП/Кр мочи,  $p < 0,05$ ).

При изучении взаимосвязи показателей канальцевого аппарата с жесткостью сосудистой стенки методом фотоплетизмографии выявлена взаимосвязь SI с ЛДГ/Кр мочи ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,046$ ).

### **Обсуждение и выводы**

По данным литературы повышенная экскреция альбумина с мочой является предиктором развития кардиоваскулярных заболеваний и субклинического атеросклероза независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и отображает не только наличие канальцевой дисфункции, но и является маркером эндотелиальной дисфункции [3,4,7]. В исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь альбуминурии с традиционными факторами кардиоваскулярного риска, маркерами системного воспаления, которые в свою очередь влияют на выраженность альбуминурии [5,6]. Наличие повышенной экскреции альбумина с мочой, повышенного уровня  $\alpha$ 1-микроглобулина, ферментурии свидетельствует о поражении канальцевого аппарата почек и клубочковой эндотелиальной дисфункции и являются предикторами кардиоваскулярной патологии [8].

При исследовании у больных ПсА отмечена высокая частота встречаемости факторов кардиоваскулярного риска (повышенный ИМТ и дислипидемия). У больных ПсА выявлена тубулярная дисфункция, которая максимально выражена у лиц женского пола, пациентов старшей возрастной группы, при сочетании псориатического артрита с артериальной гипертензией и дислипидемией. Повышение индекса жесткости в сочетании с тубулярной

дисфункцией свидетельствуют о повышении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ПсА.

Таким образом, тубулярная дисфункция у больных псориатическим артритом взаимосвязана с классическими факторами кардиоваскулярного риска и жесткостью сосудистой стенки.

### Список литературы

1. Молочков В. А. Псориаз и псориатический артрит / В. А. Молочков, В. В. Бадочкин, В. И. Альбанова // Товарищество научных изданий КМК. – Москва. – 2007. – С. 300.
2. Gladman D. D. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center I. Cfuses and risk of death / K. Wond, D.D. Gladman, J. Husted et al. // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1868-1872.
3. Kong X. Association between microalbuminuria and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media in elderly patients with normal renal function / Kong X., Jia X., Wei Y. et al. // *BMC Nephrol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 37
4. Martínez-Martínez M.U. CKD-EPI is the most reliable equation to estimate renal function in patients with systemic lupus erythematosus / Martínez-Martínez M. U., Mandeville P, Llamazares-Azuara L., Abud-Mendoza C. // *Nefrologia.* – 2013. – Vol. 33(1). – P. 99-106.
5. Petrica L. Nephro- and neuroprotective effects of rosiglitazone versus glimepiride in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial / Petrica L., Petrica M., Vlad A. et al. // *Wien Klin Wochenschr.* – 2009. – Vol. 121(23-24). – P. 765-775.
6. Petrica L. Proximal tubule dysfunction is dissociated from endothelial dysfunction in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / Petrica L., Petrica M., Vlad A. et al. // *Nephron Clin Pract.* – 2011. – Vol. 118(2). – P. 155-164.
7. Son J. W. Usefulness of albuminuria as predictor for coronary artery stenosis, regardless of estimated glomerular filtration rate, in patients with type 2 diabetes mellitus. / Son J. W., Jang E. H., Kim M. K. et al. // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 110(10). – P. 1434-1439.
8. Vyssoulis G. P. Alpha-1 microglobulin as a new inflammatory marker in newly diagnosed hypertensive patients / Vyssoulis G. P., Tousoulis D., Antoniadou C. et al. // *Am J Hypertens.* – 2007. – Vol. 20(9). – P. 1016-1021.

#### Рецензенты:

Кашкина Е. И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов.

Кошелева Н. А., д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов.