

## ТУБУЛЯРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Ребров А. П., Оксеньчук А. Н., Карпова О. Г., Патрикеева Д. А.

*ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: [pustovalova\\_s@mail.ru](mailto:pustovalova_s@mail.ru)*

По данным литературы у 6–20 % умерших пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) смерть наступила вследствие кардиоваскулярной патологии. Обследовано 31 больной системной красной волчанкой, находившийся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» с января по май 2012 г. Диагноз устанавливался на основании диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (1982 г.). Проводилось изучение тубулярной дисфункции и факторов кардиоваскулярного риска у данной популяции больных. У пациентов с системной красной волчанкой диагностирована тубулярная дисфункция, которая максимально выражена у пациентов старшей возрастной группы, при сочетании системной красной волчанки с артериальной гипертензией, дислипидемией и повышенным индексом массы тела. Выявлены взаимосвязи между тубулярной дисфункцией у больных системной красной волчанкой и классическими факторами кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: системная красная волчанка, тубулярная дисфункция, кардиоваскулярный риск.

## RENAL TUBULAR DYSFUNCTION AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSIS

Rebrov A.P., Oxenchuk A.N., Karpova O.G., Patrikeeva D.A.

*Saratov State Medical University n.a. V.I.Razumovskyy of Minzdrav, e-mail: [pustovalova\\_s@mail.ru](mailto:pustovalova_s@mail.ru)*

According to the literature in 6–20 % of patients who died with systemic lupus erythematosis (SLE) death was caused by cardiovascular disease. The study involved 31 patients with systemic lupus erythematosis who were treated at the rheumatology department SHCI “Regional Hospital” from January to May 2012. Diagnosis was based on the diagnostic criteria of the American Rheumatic Association (1982). The study of tubular dysfunction and cardiovascular risk factors in this population of patients was conducted. In patients with systemic lupus erythematosis diagnosed with tubular dysfunction, which is most pronounced in patients older age group, with a combination of systemic lupus erythematosis with arterial hypertension, dyslipidemia, and elevated body mass index. Interrelations between the tubular dysfunction in patients with systemic lupus erythematosis and classical cardiovascular risk factors were identified.

Keywords: systemic lupus erythematosis, tubular dysfunction, cardiovascular risk.

**Введение.** По данным литературы у 6–20 % умерших пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) смерть наступила вследствие кардиоваскулярной патологии [8]. Еще в 1989 году Jonsson и соавт. установили, что риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных СКВ в 9 раз выше, чем у здоровых лиц аналогичного пола и возраста [5], поэтому поиск новых предикторов кардиоваскулярных осложнений у пациентов СКВ остается актуальным и в настоящее время. В последнее время убедительно доказано, что при СКВ имеется классическое проявление V типа кардиоренального синдрома, когда поражение сердца и почек развивается одновременно. Поражение почек при СКВ является одним из наиболее серьезных висцеритов, в большинстве случаев определяющим тяжесть заболевания и приводящим к ранней инвалидизации больных (Насонова В. А., Насонов Е. Л., 2007). Даже при использовании современных иммуносупрессивных препаратов 20-летняя выживаемость не превышает 20 % (Захарова Е.В. и др., 2003; Соловьев С.К., 2008). Известно, что прогноз

для почечной функции и жизни пациента определяется не столько тяжестью поражения клубочков, сколько тяжестью поражения тубулоинтерстициального компонента [1], однако тубулярная дисфункция при СКВ в литературе в настоящее время изучена недостаточно. Известно, что микроальбуминурия у лиц общей популяции повышает риск смерти от сердечно-сосудистых событий в 2,8 раза по данным литературы, при этом прогностическая ее значимость превышает значимость таких известных традиционных факторов сердечно-сосудистой патологии, как ожирение, гипертензия и дислипидемия [4].

В связи с этим актуальным является изучение взаимосвязей между традиционными факторами сердечно-сосудистого риска и тубулярной дисфункцией при СКВ с целью своевременной их коррекции.

**Цель работы** – изучить взаимосвязи между тубулярной дисфункцией и факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов с СКВ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 31 пациент СКВ, находившийся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) с января по май 2012 г. Диагноз устанавливался на основании диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (1982 года). Средний возраст пациентов с СКВ составил  $39,4 \pm 9,5$  лет. Возраст дебюта заболевания составил  $29,19 \pm 12,59$  лет, длительность заболевания –  $10,14 \pm 7,5$  лет. Большинство пациентов имели хроническое течение – 13 (41,94 %), подострое выявлено у 11 (35,48 %) больных, острое – у 7 (22,58 %) пациентов. Для определения активности заболевания использовалась шкала активности SLEDAI 2K, средний балл которой составил  $13,13 \pm 8,25$ . I степень активности выявлена у 16 больных (52 %), II ст. – у 9 (29 %), III ст. – у 6 (19 %) пациентов.

В группу сравнения включено 22 добровольца, сопоставимых с больными СКВ по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню артериального давления (АД), показателям липидного спектра; средний возраст лиц группы сравнения –  $37,88 \pm 10,13$  лет.

Нами проводился сбор анамнестических данных, объективное обследование с определением ИМТ, измерение АД; выполнялся комплекс общепринятых лабораторных исследований: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови с определением общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и индекса атерогенности.

С целью определения тубулярной дисфункции выполнялось исследование альбумина (Ал),  $\alpha 1$ -микроглобулина ( $\alpha 1$ -Мг), гамма-глутамилтрансаминазы (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).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (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 распределением, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовался корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

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

Таблица 1

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

Признак	СКВ	Группа сравнения
	n=31	n=22
Ал/Кр, мг/г	<b>30,63 [19,78;81,85]*</b>	9,12 [7,42;10,94]
$\alpha 1$ -Мг/Кр, мг/г	<b>116,45 [27,7;101,29]*</b>	7,67 [5,49;8,94]
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	<b>3,64 [1,52;6,67]*</b>	1,39 [1,15;1,84]
ГГТП/Кр, ед/ммоль	1,44 [0,44;2,59]	1,07 [0,73;1,45]

Примечание: достоверность различий между показателями тубулярной функции у больных СКВ и лиц группы сравнения \* –  $p < 0,05$ .

Тубулярная дисфункция у больных СКВ выражена в наибольшей степени по сравнению с лицами группы сравнения.

С целью определения состояния канальцевого аппарата у пациентов различного возраста выделены две группы. В первую группу вошли больные СКВ, возраст которых составил 20–39 лет, во вторую – пациенты в возрасте от 40 до 60 лет. Для каждой группы пациентов выделили лиц группы сравнения, сопоставимых с ними по полу, возрасту, ИМТ, уровню АД, показателям липидного спектра. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

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

Признак	Возраст 20-39 лет		Возраст 40-59 лет	
	СКВ, n=16	Группа сравнения, n=12	СКВ, n=15	Группа сравнения, n=10
Ал/Кр, мг/г	<b>29,8</b> [25,59;57,45]**	7,8 [7,25;9,02]	<b>39,66</b> [15,24;90,99]*	10,7 [10,04;12,86]
$\alpha$ 1-Мг/Кр, мг/г	<b>43,84</b> [27,77;108,35]**	5,64 [4,84;5,89]	<b>69,03</b> [25,05;101,29]**	8,64 [7,67;10,75]
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	<b>2,59</b> [1,64;5,6]**	1,11 [0,89;1,39]	4,31 [1,42;9,63]	1,78 [1,49;2,45]
ГТП/Кр, ед/ммоль	<b>1,86</b> [1,14;2,43]*	0,77 [0,49;1,05]	0,94 [0,39;3,45]	1,18 [1,15;2,03]

Примечание: достоверность различий между показателями больных СКВ и лиц группы сравнения \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,0001$ .

У пациентов СКВ в возрасте старше 40 лет значимо чаще выявляется повышение ИМТ, АД и уровня ОХ: в 11,3 % случаев у больных СКВ в возрасте старше 40 лет и в 6,5 % случаев у больных СКВ в возрасте до 40 лет ( $\chi^2$  с поправкой Йетса=0,44,  $p=0,5$ ). При анализе показателей тубулярной дисфункции у пациентов СКВ в возрасте до 40 лет и у лиц группы сравнения выявлены существенные различия по всем параметрам ( $p < 0,05$  и  $p < 0,0001$  соответственно). При исследовании тех же показателей у больных СКВ в возрасте старше 40 лет и у лиц группы сравнения установлены существенные различия по уровню Ал/Кр и  $\alpha$ 1-Мг/Кр мочи ( $p < 0,05$  и  $p < 0,0001$  соответственно).

С целью выявления взаимосвязей между наличием АГ и состоянием тубулярной функции обследуемых пациентов распределили на две группы: в первую группу вошли больные СКВ, имеющие артериальную гипертензию (АГ), во вторую группу – без АГ. Для каждой группы больных выделены лица группы сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, ИМТ (таблица 3). Анализируя полученные данные, нами установлены более значимые нарушения состояния канальцевого аппарата у больных СКВ с наличием артериальной гипертензии по сравнению с лицами группы сравнения. Выявлена взаимосвязь между  $\alpha$ 1-Мг/Кр мочи и систолическим АД ( $r=0,372$ ;  $p=0,04$ ).

Таблица 3

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

Признак	СКВ	Группа сравнения
---------	-----	------------------

	АГ+СКВ, n=23	СКВ без АГ, n=8	АГ, n=10	Без АГ, n=12
Ал/Кр, мг/г	<b>39,7</b> [21,54;92,55]**	<b>24,45</b> [11,92;35,15]*	11,22 [10,69;12,86]	7,42 [7,25;9,02]
$\alpha$ 1-Мг/Кр, мг/г	<b>51,91</b> [39,79;101,29]**	<b>35,43</b> [24,41;84,76]*	9,2 [8,53;10,75]	5,49 [4,79;5,89]
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	4,49 [1,52;7,66]	2,19 [1,04;3,59]	1,91 [1,76;2,45]	1,15 [0,89;1,37]
ГГТП/Кр, ед/ммоль	1,29 [0,58;2,88]	1,78 [0,33;2,43]	1,63 [1,76;2,45]	0,73 [0,49;1,05]

Примечание: достоверность различий между показателями больных СКВ и лиц группы сравнения с АГ и без АГ \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,0001$ .

Мы проанализировали параметры состояния канальцевого аппарата почек у курящих больных СКВ и курящих лиц группы сравнения, выявлены значимые различия по уровню Ал/Кр и  $\alpha$ 1-Мг/Кр мочи ( $p < 0,05$ ). У некурящих пациентов СКВ при сопоставлении с лицами группы сравнения установлены значимые различия по уровням Ал/Кр ( $p < 0,0001$ ),  $\alpha$ 1-Мг/Кр ( $p < 0,0001$ ) и ЛДГ/Кр ( $p < 0,05$ ) мочи, результаты представлены в таблице № 4.

Таблица 4

**Состояние канальцевого аппарата почек у курящих и не курящих больных СКВ и лиц группы сравнения**

Признак	СКВ		Группа сравнения	
	курящие, n=9	не курящие, n=22	курящие, n=6	не курящие, n=15
Ал/Кр, мг/г	<b>79,75</b> [19,94;39,66]*	<b>37,98</b> [19,78;90,99]**	8,19 [7,25;9,12]	10,04 [7,42;11,51]
$\alpha$ 1-Мг/Кр, мг/г	<b>88,88</b> [41,29;81,26]*	<b>53,98</b> [27,22;101,29]**	5,99 [5,14;6,84]	7,84 [5,49;9,46]
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	4,35 [1,86;4,82]	<b>3,23</b> [1,52;6,67]*	1,13 [0,89;1,37]	1,49 [1,15;1,98]
ГГТП/Кр, ед/ммоль	1,52 [0,99;2,02]	1,36 [0,39;3,45]	0,61 [0,49;0,73]	1,15 [0,97;1,81]

Примечание: достоверность различий между показателями курящих и не курящих больных СКВ и лиц группы сравнения \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,0001$ .

Проведена оценка тубулярной дисфункции у больных СКВ с различным ИМТ. С этой целью нами были выделены три группы пациентов: 1-я группа – пациенты с ИМТ до  $24,9 \text{ кг/м}^2$ , 2-я группа – больные с ИМТ от 25 до  $29,9 \text{ кг/м}^2$ , 3-я группа – пациенты с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$ .

Анализируя показатели канальцевого аппарата почек у больных СКВ и лиц группы сравнения, установлены значимые изменения, связанные с величиной ИМТ. При наличии ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> – различия между пациентами с СКВ и лицами группы сравнения выявлены по следующим показателям: Ал/Кр (p<0,0001), α1-Мг/Кр (p<0,0001) и ЛДГ/Кр мочи (p<0,05); при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> – значимые различия установлены по уровням Ал/Кр мочи (p<0,01), α1-Мг/Кр мочи (p<0,01).

Так как дислипидемия является одним из основных факторов кардиоваскулярного риска, в нашем исследовании были проанализированы изменения липидного спектра крови у больных СКВ. Установлено, что нарушения липидного спектра крови у обследуемых пациентов встречались значимо чаще, чем у лиц группы сравнения. Различные изменения липидного спектра были выявлены у 23 (43,39 %) больных СКВ и у 10 (18,87 %) лиц группы сравнения ( $\chi^2$  с поправкой Йетса=3,38, p=0,06). При сопоставлении показателей канальцевой функции у больных СКВ с дислипидемией и у лиц группы сравнения выявлены значимые различия по уровню Ал/Кр мочи, α1-Мг/Кр мочи (p<0,001). При сравнении показателей канальцевого аппарата у пациентов с СКВ без дислипидемии и лиц группы сравнения значимые различия выявлены по всем показателям тубулярной дисфункции (Ал/Кр мочи, α1-Мг/Кр мочи, p<0,01; ЛДГ/Кр мочи, ГГТП/Кр мочи, p<0,05). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

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

Признак	СКВ		Группа сравнения	
	Дислипидемия, n=23	Без дислипидемии, n=7	Дислипидемия, n=8	Без дислипидемии, n=13
Ал/Кр, мг/г	<b>30,63</b> [18,94;90,99]***	<b>35,88</b> [21,54;41,29]**	9,56 [7,8;11,15]	9,76 [7,42;10,94]
α1-Мг/Кр, мг/г	<b>45,42</b> [27,77;84,97]***	<b>61,17</b> [27,22;136,05]**	7,54 [5,81;8,53]	7,64 [5,14;9,46]
ЛДГ/Кр, ед/ммоль	3,64 [1,36;5,33]	<b>4,09</b> [2,07;15,81]*	1,44 [1,11;1,81]	2,02 [1,15;1,98]
ГГТП/Кр, ед/ммоль	1,06 [0,39;2,02]	<b>2,59</b> [1,71;5,95]*	0,96 [0,79;1,16]	1,39 [0,73;1,86]

Примечание: достоверность различий между показателями больных СКВ и лиц группы сравнения \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

**Обсуждение.** Согласно современным представлениям альбуминурия является проявлением генерализованной дисфункции эндотелия, что объясняет не только почечную патологию, но и наличие известной взаимосвязи между альбуминурией и сердечно-сосудистой патологией [2]. Результаты мировых исследований позволяют рассматривать микроальбуминурию как результат повреждения всего нефрона, а нарушение тубулярной реабсорбции как основной компонент альбуминурии [6]. В проводимых исследованиях убедительно доказано, что микроальбуминурия повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов в 2 раза; вероятность их развития прямо пропорциональна степени альбуминурии [3]. В связи с этим наличие повышенной экскреции альбумина с мочой, повышенного уровня  $\alpha$ 1-микроглобулина, ферментурии свидетельствует о поражении канальцевого аппарата почек и клубочковой эндотелиальной дисфункции и являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой патологии [7].

При проведении исследования отмечена высокая частота встречаемости традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (повышенный ИМТ и дислипидемия) у больных СКВ по сравнению с лицами группы сравнения, что в сочетании с нарушением функции почек и обуславливают высокий риск неблагоприятных исходов от сердечно-сосудистой патологии у больных СКВ.

У больных СКВ выявлена тубулярная дисфункция, которая максимально выражена у пациентов старшей возрастной группы, при сочетании СКВ с артериальной гипертензией, дислипидемией, избыточной массой тела и курением.

### Список литературы

1. Долгих С.В., Воробьева О.А., Мазуров В.И. Особенности поражения почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах // Нефрология. – 2009. – Т. 13 (№ 2). – С. 35-40.
2. Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартнынова Н. Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 81-87.
3. Gerstein J., Mann J.F., Yi Q et al. JAMA.-2001. – Vol. 24 (4). – P. 683-689.
4. Isomaa B., Almgren P., Toomi T. et al. Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24 (4). – P. 683-689.
5. Jonsson H., Nived O., Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population // Medicine. – 1989. – Vol. 68. – P. 141-150.

6. Kikwa R., Kida Y., Haneda M. Nephropathy in type II diabetes- epidemiological issues as viewed from japan // Nephrol Dial Transplant. – 1998. – Vol. 13. – P. 2743-2745.
7. Vyssoulis G.P. Alpha-1 microglobulin as a new inflammatory marker in newly diagnosed hypertensive patients / Vyssoulis G.P., Tousoulis D., Antoniadis C. et al. // Am J Hypertens. – 2007. – Vol. 20(9). – P. 1016-1021.
8. Urowitz M. B., Gladman D. D. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus // Rheumatology. – 2000. – Vol. 39. – P. 238-244.

**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.