

УДК 616.72-002.77-06:616.12-008.331.1

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: АССОЦИАЦИЯ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

Оранский С.П.

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Россия,
Краснодар, e-mail: s_oransky@inbox.ru*

Ревматоидный артрит (РА) является одним из часто встречающихся аутоиммунных заболеваний как в Российской Федерации, так и в мировой популяции, причем в последние годы отмечается рост числа пациентов во всех возрастно-половых группах. В исследование включены 117 пациентов с РА (20 мужчин, 97 женщин), средний возраст – $52,1 \pm 16,4$ лет. Хроническая болезнь почек (ХБП) зарегистрирована у 51 пациента, у 21 пациента диагноз нефропатии верифицирован морфологически с помощью нефробиопсии. Из пациентов с морфологически подтвержденной почечной патологией у 42,8% регистрировался тубулоинтерстициальный нефрит, амилоидоз – у 28,5%, различные морфологические формы гломерулонефрита – в 28,7% случаев. Проведена сравнительная оценка возможных факторов риска развития ХБП при РА в двух группах пациентов наличием и отсутствием ХБП. К наиболее значимым факторам риска ХБП нами отнесены – значения индекса SCORE, возраст, длительность анамнеза РА, частота приема нестероидных противовоспалительных средств и артериальной гипертензии, ожирение. Наиболее высокая частота ХБП регистрировалась при ранжировании пациентов в группы с артериальной гипертензией и тубулоинтерстициальным нефритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек, факторы риска

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR RISK

Oranskiy S.P.

*Kuban State Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation,
Krasnodar, e-mail: s_oransky@inbox.ru*

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common autoimmune diseases, such as in Russian Federation and in the world population, and in recent years there has been growth in the number of patients in all age and sex groups. 117 patients with RA (20 men, 97 women), mean age – $52,1 \pm 16,4$ years were enrolled in the study. Chronic kidney disease was registered in 51 patients, 21 patients – with nephropathy documented by kidney biopsy. Among patients with morphologically confirmed renal disease, 42,8% was registered with tubulointerstitial nephritis, with amyloidosis – 28,5% and with morphological variants of glomerulonephritis – in 28,7% of cases. We divided patients in two groups: with CKD and without CKD. We find significant association of CKD with SCORE index, age, duration of RA, the frequency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs using, hypertension and obesity. The highest frequency of CKD was registered by the ranking the groups of patients with hypertension and tubulointerstitial nephritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, risk factors

Ревматоидный артрит (РА) является одним из часто встречающихся аутоиммунных заболеваний как в российской, так и в мировой популяции, причем в последние годы отмечается рост числа пациентов во всех возрастно-половых группах [3, 7]. Неблагоприятный прогноз у пациентов с РА может быть связан с поражением почек [10]. Частота поражения почек при РА, по данным разных авторов, составляет от 57 до 73% [1, 2]. Voers M. по данным аутопсий установлено, что различные варианты поражения почек встречаются у 19,7% пациентов с РА [5].

Формирование нефропатии при РА носит сложный многофакторный характер и проявляется различными клинико-морфологическими вариантами. Так, известны различные клинические формы поражения почек при РА (амилоидоз, гломерулонефрит, реже ревматоидный гранулематоз и ревматоидный васкулит почек), а также ятрогенные, обусловленные проводимым лечением (лекарственный тубулоинтерстициальный не-

фрит, мембранозная нефропатия, мезангио-пролиферативный гломерулонефрит). В то же время в реальной клинической практике нозологический диагноз заболевания почек при РА, как правило, устанавливается при появлении клинико-лабораторных критериев, важнейшим из которых является протеинурия [15], в то же время в последнее время установлено, что при малосимптомном течении нарушение функции почек может развиваться и без наличия протеинурии [9]. Примечательно, что не всегда специалистами-ревматологами обращается внимание на ранние проявления функциональных почечных нарушений, особенно при умеренной выраженности протеинурии, хотя темпы падения функции почек при РА могут быть достаточно быстрыми, особенно в пожилом возрасте и при ассоциации с сердечно-сосудистой патологией [15].

Весьма важно, что по современным представлениям функциональные почечные нарушения, длящиеся более трех месяцев

(т.н. хроническая болезнь почек), в т.ч. без определенного нозологического диагноза, рассматриваются как важнейший прогностический фактор, требующий коррекции лечебной тактики как в общей популяции, так и, возможно, при РА [10, 11]. По данным некоторых исследователей, развитие хронической болезни почек при РА может быть ассоциировано с сердечно-сосудистой патологией, в то время как и сама почечная патология является фактором риска поражения сердечно-сосудистой системы [15]. В то же время крупномасштабных эпидемиологических исследований по распространенности хронической болезни почек при РА и ассоциированных с ее развитием факторов риска не проводилось, а имеющиеся данные разрозненны и противоречивы [4, 12]. Таким образом, оценка функциональных почечных нарушений и ассоциированных факторов при РА является актуальной для клинической медицинской практики, недостаточно разработаны подходы к раннему выявлению почечной патологии и оценке риска ее прогрессирования при РА.

Цель исследования – оценка тяжести функциональных почечных нарушений при РА с анализом основных факторов риска.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование было включено 117 пациентов с ревматоидным артритом (20 мужчин, 97 женщин), находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар) в период с 2009 по 2011 гг., средний возраст в общей когорте составил $52,1 \pm 16,4$ лет. Демографическая и клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Диагноз РА устанавливался на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (1987). Для оценки функционального состояния почек у всех пациентов определялся креатинин сыворотки крови, выполнялся общий анализ мочи, суточная протеинурия. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Для оценки активности РА рассчитывался индекс активности DAS28 (Disease Activity Score). Определялась клиническая и рентгенологическая стадия по Steinbrocker, учитывалось наличие системных проявлений.

Пациенты из исследования исключались при наличии данных, подтверждающих наличие инфекционных, онкологических заболеваний, алкогольного поражения печени, острой коронарной патологии, аллергических реакций, сахарного диабета 1 типа, сердечной недостаточности III-IV функциональных классов по классификации NYHA.

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Statistica 6.0. В зависимости от типа распределения данные представлены в виде $m \pm SD$ или в виде медиана (25; 75 процентиль). Для сравнения групп использованы параметрический критерий Стьюдента, двухсторонний *t*-критерий или непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона.

Корреляционный анализ проведен методом ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 1
Демографические характеристики и активность ревматоидного артрита у пациентов, включенных в исследование ($n = 117$)

Характеристика	Значение
Возраст	$52,1 \pm 16,4$
% женщин	82,9
Продолжительность РА, годы	$9,9 \pm 6,2$
Позитивность по РФ, %	82,1
Позитивность по АЦЦП, %	88,6
Рентгенологически подтвержденные эрозии, %	45,2
Терапия метотрексатом на момент включения в исследование, %	85,3
Терапия кортикостероидами на момент включения в исследование, %	48,9
Терапия НПВС на момент включения в исследование, %	59,3
Боль (ВАШ), мм	$6,4 \pm 2,5$
Состояние (ВАШ), мм	$7,1 \pm 2,5$
СОЭ, мм/ч	$32,1 \pm 9,3$
СРБ, мг/л	$22,4 \pm 8,7$
DAS28	$6,2 \pm 1,4$

В ходе выполнения настоящей работы нами проведена оценка распространенности основных нозологий, характерных для РА, а также выполнено подробное изучение функциональных почечных нарушений в сопоставлении с их важнейшими возможными причинными факторами. Особое внимание было уделено выяснению возможной связи с развитием нарушения функции почек традиционных детерминант сердечно-сосудистого риска (возраст, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия), а также связанных с самим РА (активность и стаж заболевания, частота применения НПВС и кортикостероидов), которые по данным предшествующих исследований могут иметь значение в развитии ХБП при РА [4, 12, 15].

Для определения суммарного сердечно-сосудистого риска нами была использована шкала SCORE [6], определяющая риск сердечно-сосудистых осложнений по результатам оценки возраста, пола, уровня холестерина и артериального давления. По данным экспертов European Society of Cardiology, шкала SCORE наиболее точно определяет 10-летний фатальный риск всех осложнений, связанных с атеросклерозом (ИМ, мозговой инсульт, поражение периферических артерий). В связи с этим для суммарной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов РА включенных в наше исследование, использовалась шкала SCORE в модификации экспертов Европейской антиревматической лиги – EULAR [13]. У 23% пациентов, согласно этим рекомендациям, нами применялся возрастающий коэффициент (умножение на 1,5) в связи с наличием двух из трех критериев (продолжительность РА более 10 лет, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, экстраартикулярная манифестация РА).

У некоторой части пациентов нозологический диагноз устанавливался при показаниях к выполнению пункционной нефробиопсии (преимущественно при наличии нефротического синдрома), что соответствует современным стандартам диагностики в нефрологии, у основной категории пациентов нозологический почечный диагноз не верифицировался, но присутствовали функциональные нарушения.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди пациентов, включенных в исследование, хроническая болезнь почек зарегистрирована у 51 человека. При сравнении частоты ХБП в различных возрастных группах по дебюту РА определено преобладание ее в группе с дебютом РА в возрасте старше 45 лет (63%) в сравнении с группой дебюта РА менее 45 лет (37%) ($p = 0,03$). Морфологические варианты поражения почек у 21 пациента с выполненной нефробиопсией представлены в табл. 2. Наиболее часто регистрировался тубулоинтерстициальный нефрит (42,8%), менее часто отмечались амилоидоз (28,5%), различные морфологические формы гломерулонефрита (28,7%).

Таблица 2
Морфологические варианты поражения почек при ревматоидном артрите по данным световой и иммунофлуоресцентной микроскопии у 21 пациента

Морфологический вариант нефропатии	Пациенты <i>n</i> (%)
Тубулоинтерстициальный нефрит	9 (42,8%)
АА-амилоидоз	6 (28,5%)
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	2 (9,5%)
Мембранозный гломерулонефрит	3 (14,2%)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	1 (5%)

Далее нами проанализированы возможные статистические различия по основным факторам риска развития ХБП при РА, на которые указывалось в предшествующих исследованиях [4, 8, 12]. Результаты по основным факторам риска, полученные при ранжировании пациентов в зависимости от выраженности уменьшения СКФ (менее 90 мл/мин и нормальный уровень), представлены в табл. 3.

Таблица 3
Факторы риска развития функциональных почечных нарушений у пациентов с РА, включенных в исследование

Признак	Признак СКФ < 90 мл/мин (<i>n</i> = 51)	Нормальная СКФ (<i>n</i> = 66)	Уровень статистической значимости, <i>p</i>
Возраст (годы)	66 (29; 69)*	54 (30; 64)	0,04
Длительность РА (годы)	14 (5; 20)*	8 (8; 15)	0,04
Частота высокой активности РА (DAS28 > 3,2)	17 (33%)	18 (27,2%)	0,06
Частота приема метотрексата, <i>n</i> (%)	46 (90%)	58 (88%)	0,06
Частота приема глюкокортикоидов, <i>n</i> (%)	22 (43%)	29 (44%)	0,07
Частота приема НПВС, <i>n</i> (%)	39 (76%)*	32 (48%)	0,04
Частота применения генноинженерных биологических препаратов, <i>n</i> (%)	10 (20%)	12 (18%)	0,05
Частота артериальной гипертензии, <i>n</i> (%)	42 (82%)*	30 (45%)	0,04
С-реактивный белок, мг/л	14,1 (10,3; 19,2)	17,2 (8,3; 21,5)	0,06
Индекс массы тела, кг/м ²	31,6 ± 6,1*	25,4 ± 4,4	0,04
Суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE	7,5 ± 0,9*	4,2 ± 1,3	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	5,36 ± 0,9	5,1 ± 0,6	0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,3	0,05

Примечание. * – статистически значимые различия по сравнению с группой с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

При анализе значимости статистических различий между группами с нормальной и сниженной СКФ получены следующие данные: наиболее значимым фактором снижения СКФ явился 10-летний сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE ($p = 0,02$), кроме того, к другим значимым факторам

отнесены возраст, длительность РА, частота приема НПВС и артериальной гипертензии, ожирение. Частота ХБП у пациентов с РА в сочетании с артериальной гипертензией составила 67%, а в группе с тубулоинтерстициальным нефритом – 78%. Признаки активности РА, как клинические, так

и лабораторные, по полученным нами данным, не относились к значимым для развития ХБП, что не совпадает с данными некоторых исследователей [4]. Сходные с полученными нами данные описаны Nagoon M. et al. [15], которые обследовали 183 пациента с воспалительными артропатиями (ревматоидный артрит, серонегативный артрит, недифференцированный олигоартрит), авторы установили, что снижение СКФ у данной категории больных в большей степени связано с сердечно-сосудистым риском, а не с активностью артрита.

Таким образом, согласно полученным нами данным, у пациентов с РА с наличием хронической болезни почек наиболее значимыми факторами, непосредственно связанными с риском формирования ХБП при РА, явились значение индекса SCORE, возраст, длительность анамнеза РА, частота приема НПВС и артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Демидова Н.В., Гусева И.А., Каратеев Д.Е. Клинико-иммунологические аспекты раннего ревматоидного артрита // *Терапевтический архив*. – 2010. – Т.82, № 5. – С. 71–77.
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: Гэотар-Медиа. – 2008. – 720 с.
3. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одновременное (поперечное) эпидемиологическое исследование (Raiser) // *Научно-практическая ревматология*. – 2010. – № 1. – С. 50–60.
4. Храмова Н.А., Дзизинский А.А. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск при ревматоидном артрите // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2010. – № 9 (5). – С. 47–52.
5. Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects in 132 necropsies // *Ann. Rheum. Dis.* – 1987. – Vol. 46. – P. 658–666.
6. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* – 2003. – vol. 24(11). – P.987-1003.
7. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11. – P. 229–235.
8. Haroon M, Adeeb F, Devlin J, O Gradaigh D, Walker F. A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. – *Int. J. Rheum. Dis.* – 2011. – vol. 14(3). – P.255-260.
9. Hemmelgam B.R., Manns B.J., Lloyd A. et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes // *The Journal of the American Medical Association*. – 2010. – Vol. 303(5). – P. 423–429.
10. Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E., McCarthy J.T., Matteson E.L. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013. – Oct 4. – doi:p11: S0272-6386(13)01180-3. 10.1053/j.ajkd.2013.08.010.
11. Jesky M., Lambert A., Burden A.C., Cockwell P. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study // *BMJ Open*. – 2013 Dec 3. – 3(12):e003458. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003458.
12. Karie S., Gandjbakhch F., Janus N. et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 350–354.
13. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 325–331.
14. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., Laippala P., Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. // *Nephron Clin Pract.* – 2004. – Vol. 96(4). – P. 107–114.
15. Toblli J.E., Bevione P., Di Gennaro F., Madalena L., Cao G., Angerosa M. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications // *Int J Nephrol.* – 2012. – 546039. doi: 10.1155/2012/546039.

References

1. Demidova N.V., Guseva I.A., Karateev D.E. Kliniko-immunologicheskie aspekty rannego revmatoidnogo artrita. *Terapevticheskij arhiv*, 2010, vol. 82 (5), pp. 71–77.
2. *Revmatologija: Nacional'noe rukovodstvo / pod. red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M. Gjeotar-Media, 2008, 720 p.*
3. Folomeeva O.M., Nasonov E.L., Andrianova I.A. Revmatoidnyj artrit v revmatologicheskoj praktike Rossii: tjazhest' zabojevanija v rossijskoj populjacii bol'nyh. Odnomomentnoe (poperechnoe) jepidemiologicheskoe issledovanie (Raiser). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*, 2010, vol. 1, pp. 50–60.
4. Khrantsova N.A., Dzizinskij A.A. Funkcional'noe sostojanie poček i serdečno-sosudistyj risk pri revmatoidnom artrite. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*, 2010, vol. 9 (5), pp. 47–52.
5. Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects in 132 necropsies. *Ann. Rheum. Dis.*, 1987, vol. 46, pp. 658–666.
6. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.*, 2003, vol. 24(11), pp. 987–1003.
7. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.*, 2009, vol. 11, pp. 229–235.
8. Haroon M, Adeeb F, Devlin J, O Gradaigh D, Walker F. A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. – *Int. J. Rheum. Dis.* 2011. vol. 14(3). pp. 255–260.
9. Hemmelgam B.R., Manns B.J., Lloyd A. et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *The Journal of the American Medical Association*, 2010, vol. 303(5), pp. 423–429.
10. Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E., McCarthy J.T., Matteson E.L. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2013, Oct 4, doi:p11: S0272-6386(13)01180-3. 10.1053/j.ajkd.2013.08.010.
11. Jesky M., Lambert A., Burden A.C., Cockwell P. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2013 Dec 3, 3(12):e003458. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003458.
12. Karie S., Gandjbakhch F., Janus N. et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology*, 2008, vol. 47, pp. 350–354.
13. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, vol. 69, pp. 325–331.
14. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., Laippala P., Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin. Pract.*, 2004, vol. 96(4), pp. 107–114.
15. Toblli J.E., Bevione P., Di Gennaro F., Madalena L., Cao G., Angerosa M. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications. *Int. J. Nephrol.*, 2012, 546039, doi: 10.1155/2012/546039.

Рецензенты:

Болотова Е.В., д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Краснодар;
Канорский С.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 25.12.2013.