

Патогенетическая сопряжённость активности инфламаторных процессов и ренальной дисфункции у больных с ранним ревматоидным артритом

Д. Г. Рекалов, А. В. Прыткова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Поражение почек ассоциируется с тяжёлым течением ревматоидного артрита (РА). Это обстоятельство определяет необходимость мониторинга функции почек у таких больных, обуславливает научный интерес к нефрологическим проблемам при РА. Исследования, посвящённые изучению патологии почек у больных РА, в которых отражалось бы влияние клинических, лабораторных и инструментальных изменений на формирование почечной дисфункции, малочисленны либо противоречивы, что определило актуальность последующего изучения этой проблемы.

Цель работы – изучение патофизиологической сопряжённости активации цитокинового звена иммунитета – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и нарушения функционального состояния почек у больных в дебюте ревматоидного артрита.

Материалы и методы. В исследование были включены 35 больных в возрасте старше 18 лет с ранним ревматоидным артритом (РА) (с продолжительностью симптомов заболевания не более 12 месяцев). Возраст пациентов в среднем составил $50,71 \pm 2,25$ года (от 18 до 76 лет), 80 % из них – женщины, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования – $9,21 \pm 0,43$ месяца.

Результаты. При первичном обследовании у больных с ранним РА выявлена ренальная дисфункция, которая проявлялась в снижении скорости клубочковой фильтрации и повышении экскреции микропротеинов с мочой. Содержание альбумина в моче ассоциировалась со степенью активности заболевания, отражающей выраженность суставного воспаления. Гипер-beta-2-микроглобулинурия коррелировала с уровнем экспрессии ключевого цитокина – ФНО- α .

Выводы. Выраженность тубулярных нарушений при раннем РА характеризуется прогрессивным ухудшением и зависит от степени выраженности экспрессии ФНО- α , причём наибольший прирост функции (изменение величины микроглобулинурии) отмечается в диапазоне 200–350 пг/мл уровня ФНО- α . Согласно критерию хи-квадрат, у лиц с ФНО- α более 250 пг/мл количество регистрируемых случаев микроальбуминурии было достоверно больше, чем при меньшем уровне ФНО- α ($p < 0,01$).

Ключевые слова: бета-2-микроглобулинурия, ранний ревматоидный артрит, регрессионный анализ, фактор некроза опухоли- α , нефропатия.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 35–40

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91631

E-mail: annzreal@big mir.net

Патогенетичний взаємозв'язок активності інфламаторних процесів і ренальної дисфункції у хворих на ранній ревматоїдний артрит

Д. Г. Рекалов, Г. В. Прыткова

Ураження нирок асоціюється з тяжким перебігом ревматоїдного артриту (РА). Ця обставина визначає необхідність моніторингу функції нирок у таких хворих, зумовлює науковий інтерес до нефрологічних проблем під час РА. Дослідження, що присвячені вивченню патології нирок у хворих на РА, в яких би відбивався вплив клінічних, лабораторних та інструментальних змін на формування ниркової дисфункції, нечисленні або суперечливі, що визначило актуальність дальшого вивчення цієї проблеми.

Мета роботи – вивчення патофізіологічного зв'язку між активацією цитокинової ланки імунітету – фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) та порушенням функціонального стану нирок у хворих у дебюті ревматоїдного артриту.

Матеріали та методи. У дослідження включили 35 хворих віком старше за 18 років із раннім ревматоїдним артритом (РА) (тривалість симптомів захворювання – не більша ніж 12 місяців). Вік пацієнтів у середньому становив $50,71 \pm 2,25$ року (від 18 до 76 років), 80 % з них – жінки, середня тривалість захворювання на момент первинного дослідження – $9,21 \pm 0,43$ місяця.

Результати. Під час первинного обстеження у хворих на ранній РА встановлена ренальна дисфункція, котра проявлялась зниженням швидкості клубочкової фільтрації та підвищенням екскреції мікропротеїну з сечею. Вміст альбуміну в сечі корелював зі ступенем активності захворювання, що показує вираженість суглобового запалення. Гіперbeta-2-микроглобулінурія прямо корелювала з рівнем експресії ключевого цитокину – ФНП- α .

Висновки. Вираженість тубулярних порушень при РА характеризується прогресивним погіршенням і залежить від ступеня вираженості експресії ФНП- α , причому найбільший приріст функції (зміна величини мікроглобулінурії) відзначається в діапазоні 200–350 пг/мл рівня ФНП- α . Згідно з критерієм хи-квадрат, в осіб із ФНП- α більше ніж 250 пг/мл кількість зареєстрованих випадків мікроальбумінурії була вірогідно більшою, ніж при меншому рівні ФНП- α ($p < 0,01$).

Ключові слова: бета-2-микроглобулінурія, ранній ревматоїдний артрит, регресійний аналіз, фактор некрозу пухлини α , нефропатія.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 35–40

Inflammatory processes activity and renal dysfunction pathogenic correlation in patients with early rheumatoid arthritis

D. G. Rekalov, A. V. Prytkova

Relevance. Kidney damage is often associated with severe RA. This fact determines the need for monitoring of renal function in these patients, leads to scientific interest in the problems of nephrology at the RA. Many researches devoted to the study of kidney disease in patients with RA, which would reflect the influence of clinical, laboratory and instrumental data on the formation of renal dysfunction are few or contradictory, that determined the urgency of further study of the problem.

The aim: to investigate pathophysiological contingency between activation of cell-mediated immunity (inflammatory cytokines) – tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and violations of renal function in patients at the onset of rheumatoid arthritis.

Key words: beta-2-microglobulinuria, early rheumatoid arthritis, regression analysis, tumor necrosis factor- α , nephropathy.

Materials and methods. This study included 35 patients aged over 18 years, with early rheumatoid arthritis (RA) (duration of symptoms was less than 12 months). The average age of patient was 50.71 ± 2.25 years (range from 18 to 76 years), 80 % of them were women, the mean duration of the disease at the time of the initial study was 9.21 ± 0.43 months.

Results. At the initial examination in the studied patients it was showed that patients with early RA were characterized by the presence of renal dysfunction, which manifested with the reduction of glomerular filtration rate and increased excretion of urine protein. Dynamics of albuminuria, according to the analysis of variance for one-factor scheme, significantly determined by the degree of disease activity, reflecting the severity of joint inflammation. High level of β -2-mikroglobulin in urine significantly correlated with the levels of main cytokines expression – TNF- α according to the binary regression analysis, the relationship was a logarithmic dependence.

Conclusion. The obtained dependence showed that dynamics of expression of tubular disorders in RA was characterized by progressive deterioration depending on the degree of TNF- α expression, and the greatest increase in function (changing of the urine microglobulin) indicated in the interval from 200 to 350 pg/mL of the TNF- α level. According to the chi-square test, in patients with TNF- α level more than 250 pg/ml, the number of reported cases of microalbuminuria were significantly higher than at a lower level of TNF- α ($p < 0.01$).

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее часто встречаемых аутоиммунных заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, имеет прогрессирующее течение, которое приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, с последующим формированием необратимых изменений, приводящих к быстрой инвалидизации больных, с постепенно развивающимся снижением восприимчивости к проводимой терапии [1].

Один из ключевых маркеров РА – ФНО- α продуцируется макрофагами синовиальной ткани, его максимальная концентрация достигается в активной стадии заболевания. Основными патогенетическими эффектами ФНО- α при РА являются увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов – лиганда остеопротегерина, отвечающего за резорбцию костной ткани, а также индукция гиперэкспрессии молекул адгезии, металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов и простагландинов [2–7].

Хотя суставной синдром и является ведущим в клинической картине РА, нередко поражаются и другие органы/системы. К внесуставным проявлениям РА относятся поражение кожи, лёгких, сердца, сосудов, почек, глаз, кровеносных органов. Одним из наиболее тяжёлых висцеральных проявлений РА является нефропатия, которая занимает особое место, поскольку остаётся фактором, определяющим не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход. Поражение почек при РА встречается с частотой от 36 до 73 %. Почки поражаются при РА чаще, чем это диагностируется. Так, среди пациентов с РА поражение почек при жизни верифицировано лишь в 52 % случаев, а по частоте поражения почек РА стоит на третьем месте. Терминальная почечная недостаточность являлась самой частой причиной смерти больных РА в период нефрологии до появления гемодиализа.

Причины возникновения нефропатии при РА разнообразны: поражение почек может быть одним из проявлений или осложнением заболевания (вторичный амилоидоз), а также являться результатом медикаментозной терапии. Исходом ревматоидной нефропатии является развитие нефросклероза, уменьшение числа функционирующих нефронов с формированием хронической почечной недостаточности, что обуславливает важность своевременной диагностики поражения почек при РА и начала терапии [8]. Патогенетической основой развития почечной дисфункции при РА считают микроциркуляторные изменения, хроническое аутоиммунное воспаление, нарушение реологии крови, васкулиты [9].

Патология почек у больных РА ассоциирована со снижением почечного кровотока, приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов и нарушением гемостаза вследствие лекарственной терапии артрита. Выявление ухудшения функции почек при РА всегда требует контроля не только креатининемии, но и скорости клубочковой фильтрации, динамики сывороточных концентраций электролитов [10].

Более того, поражение почек, согласно научным литературным данным, ассоциируется с тяжёлым течением РА. Это обстоятельство определяет необходимость мониторинга функции почек у таких больных, обуславливает научный интерес к нефрологическим проблемам при РА. Исследования, посвящённые изучению патологии почек у больных РА, в которых отражалось бы влияние клинических, лабораторных и инструментальных данных на формирование почечной дисфункции, малочисленны либо противоречивы, что определило актуальность последующего изучения данной проблемы.

Цель работы

Изучение патофизиологической сопряжённости активации цитокинового звена иммунитета (ФНО- α) и нарушения функционального состояния почек у больных в дебюте ревматоидного артрита.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 35 больных в возрасте старше 18 лет с ранним РА (с продолжительностью симптомов заболевания не более 12 месяцев). Возраст пациентов в среднем составил $50,71 \pm 2,25$ года (от 18 до 76 лет), 80 % женщин, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования – $9,21 \pm 0,43$ месяца. Сопутствующей патологии, потенциально способной повлиять на изучаемые параметры (включая артериальную гипертензию), не было.

Большинство больных имели серопозитивный вариант заболевания (по РФ либо по АСРА), клиническая активность процесса согласно категоризации индекса DAS28 относилась к «высокой» активности с умеренным нарушением функционального статуса, по данным опросника HAQ.

На момент включения 24 пациента в качестве терапии регулярно принимали нестероидные противовоспалительные препараты, остальные – глюкокортикоиды.

Всем пациентам проводился традиционный общеклинический (включая лейкоцитарную формулу и СОЭ) и биохимический анализы крови, определялся

острофазовый реактант (С-реактивный протеин (СРП)).

Также определяли уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) Systems (Minneapolis, MN, USA). Уровень экскреции альбумина и β 2-микроглобулина с мочой исследовали иммуноферментным методом, используя наборы фирмы ORGenTec GmbH, (ФРГ) согласно инструкции. Рассчитывали соотношения альбумин-креатинин (А/К) утренней порции мочи и индекс клубочковой проницаемости (ИКП), отражающий среднюю концентрацию альбумина в клубочковом ультрафильтрате, по формуле: $ИКП = P \times V / СКФ$, где P – концентрация экскретируемого альбумина с мочой (мг/л); V – минутный диурез (мл/мин). Концентрацию креатинина в сыворотке крови и моче определяли унифицированным методом с использованием цветной реакции Jaffe (метод Popper).

СКФ рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault:

$$\frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times [\text{масса тела (кг)}]}{72 \times \text{плазменный креатинин (мкмоль/л)}} \times 88$$

Анализ нормальности распределения оценивали по критерию Shapiro–Wilk (W). Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки репрезентативности выборочного среднего значения ($M \pm m$) или медиана и межквартильный диапазон – 25–75 перцентилей ($Me (Q_{25}; Q_{75})$).

Для оценки влияния степени активности РА на риск нефропатии (уровень альбуминурии), мы провели однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки наличия потенциальной статистически значимой взаимосвязи различной степени выраженности между изучаемыми показателями при условии нормального распределения данных проводили однофакторный дисперсионный анализ для установления не только наличия взаимосвязи между исследуемыми признаками, но и направленности и степени выраженности воздействия различных факторов на отклик зависимой переменной – величину экскреции альбумина с мочой при РА. В ходе процедуры ANOVA в качестве группирующего (факторного) признака рассматривали активность воспалительного процесса, а в качестве результативного признака, подверженного воздействию независимой детерминанты (или являющегося следствием изменения независимого аргумента), использовали показатель, отражающий тяжесть нарушения гломерулярного аппарата почек – уровень альбуминурии. Силу влияния изучаемого фактора оценивали, находя отношение межгрупповой дисперсии к общей дисперсии признака; умножая полученную величину на 100 %, определяли, в каком проценте случаев вариация исследуемых признаков определяется изучаемым фактором. Количество градаций и, соответственно, число степеней свободы, различных независимых факторов было одинаковым, что позволило нам сравнивать значения дисперсионного отношения, рассчитанные для всех результативных переменных, между собой.

Для определения взаимосвязи между совокупностью независимых факторов и зависимой переменной использовали процедуру множественного пошагового регрессионного анализа, при этом использовали метод пошагового последовательного исключения путём удаления из предварительно заданного набора переменных той, которая имела наименьший частичный коэффициент множественной корреляции. При изучении различных патогенетических аспектов развития ренальной дисфункции

при РА и оценки не только степени/направленности, но и характера зависимости, описывающей функциональную взаимосвязь между числовыми переменными, провели регрессионный анализ, при котором в регрессионной модели в качестве независимой переменной (предиктора) рассматривали уровень ФНО- α , а в качестве зависимой переменной, подверженной влиянию со стороны независимого аргумента, использовали показатель, характеризующий тяжесть тубулярных нарушений почек (концентрационный показатель микроглобулинурии).

Сравнение групп по качественному признаку, а также при исследовании частот встречаемости показателей проводили при помощи точного критерия Фишера с анализом таблиц сопряженности.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы “Statistica® for Windows 6.0” (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также “SPSS 17.0”, Microsoft Excel 2010. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При проведении ANOVA анализа рассматриваемая в качестве независимой переменной степень активности согласно рассчитанному коэффициенту детерминации статистически значимо определяла более 38 % совокупной вариации величины показателя, характеризующего наличие и выраженность нефропатии – величину альбуминурии ($p < 0,05$). При этом следует отметить весьма высокое значение показателя F-отношения 21,33 и наличие тесной достоверной функциональной взаимосвязи между степенью активности РА и риском развития нефропатии, о чём свидетельствует достаточно высокий показатель рассчитанного эмпирического корреляционного отношения (0,54), указывая на патогенетическую взаимосвязь между этими признаками.

Далее, как свидетельствуют данные, полученные в ходе регрессионного анализа (рис. 1), взаимосвязь между выраженностью экскреции микроглобулина с мочой и значениями экспрессии ФНО- α наиболее адекватно характеризовала модель регрессии логарифмического вида: $МГУ = -481 + 937 \times \log_{10}(\text{ФНО-}\alpha)$ при $F = 11,7$, $p < 0,01$. При этом уровень ключевого цитокина иммунной системы, отражающий активность инфламаторных процессов согласно рассчитанному логарифмическому уравнению, определяет более 25 % общей дисперсии величины лейкоцитов ($R = 0,51$, $R^2 = 0,26$, нормированный $R^2 = 0,23$ при $p < 0,05$).

В целом наблюдался небольшой разброс показателя микроглобулинурии от аппроксимационной кривой. В отношении константы у нас есть статистически обоснованные данные, позволяющие утверждать, что полученная величина -481, которую необходимо суммировать в представленном уравнении, нужна, даже если рассматривать не эту ограниченную выборку, представленную в нашей работе, а гораздо большую совокупность обследуемых лиц с РА. Об этом свидетельствуют данные T-статистики: $t = 4,18$ при $p < 0,05$.

Из графика регрессионного анализа видно, что при величине ФНО- α более 250 пг/мл у 66,7 % больных наблюдалась гипер- β_2 -микроглобулинурия (рис. 1). Приведённая зависимость свидетельствует, что выраженность

тубулярных нарушений при РА ассоциируется со степенью выраженности экспрессии ФНО- α , причём наибольший прирост функции (изменение величины микроглобулинурии) отмечается в диапазоне от 200 до 350 пг/мл (аргумент «величина ФНО- α »). Это является важным патогенетическим предиктором развития нефропатии по мере увеличения активности заболевания и цитокиновой активации.

Для большей наглядности мы рассчитали значения уровня МГУ отдельно по квартилям величины ФНО- α (табл. 2).

Графически различия исходных данных β_2 -МГУ в зависимости от градации по квартилям показателя ФНО- α представлены на рисунке 2.

Как свидетельствуют полученные результаты, наибольшие показатели экскреции β_2 -микроглобулина с мочой наблюдались в группе пациентов с максимальными значениями ключевого цитокина ФНО- α .

Далее мы разделили всех больных на 2 группы (по 50 перцентилю величины ФНО- α , который составил

округлённо 170 пг/мл) и проанализировали значения маркеров нефропатии в зависимости от исходных значений ФНО- α (табл. 2).

Статистическая значимость, направленность и величина различий у пациентов с РА и высоким уровнем экспрессии ФНО- α в сравнении с подгруппой с уровнем ФНО- α менее чем 170 пг/мл наглядно представлена на рисунке 3.

Как видно из полученных данных, у лиц с повышенным уровнем ФНО- α регистрировались более существенные изменения в функциональном статусе почек. Так, уровень СКФ оказался ниже в 1 подгруппе на 12 % ($p < 0,05$). Степень экскреции альбумина и микроглобулина с мочой также оказалась достоверно на 43,28 % и 46,3 % выше у лиц с избыточной экспрессией ФНО- α . Аналогичная динамика наблюдалась и для А/К соотношения и ИКП (различия составили 59,56 и 65,85 % соответственно). Это указывает на достоверную патогенетическую сопряжённость инфламаторных процессов при РА и маркеров ренальной дисфункции в процессе формирования нефропатии.

Для проверки гипотезы о наличии связи между двумя признаками (МАУ и ФНО- α) мы провели анализ таблицы сопряжённости с использованием точного теста Фишера (табл. 3).

Проведённый анализ показал: у лиц с ФНО- α более чем 250 пг/мл количество регистрируемых случаев микроальбуминурии достоверно больше, нежели при меньшем уровне ФНО- α (табл. 4).

Резюмируя все вышеизложенное, можно сделать заключение, что развитие поражения почек у пациентов с РА занимает особое место, поскольку остаётся фактором, определяющим не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход. У больных РА установлены признаки, позволяющие предполагать наличие поражения почек, причём характерным являлось латентное течение нефропатии без выраженных клинических проявлений (отсутствовали макрогематурия, острая анурия, выраженные отёки), с небольшими изменениями в анализах мочи и без САГ.

Важным моментом среди механизмов иммуновоспалительного процесса, наблюдаемых при аутоиммунных заболеваниях, и в том числе при ревматоидном артрите, является баланс между про- и противовоспалительными системами цитокинов, а не изолированное повышение какого-либо компонента провоспалительного звена. Многочисленными работами доказана одновременная активация систем про- и противовоспалительных цитокинов. По-видимому, эти изменения носят защитный, приспособительный характер и направлены на ограничение активности иммуновоспалительного процесса.

Наряду с собственно синовиом, стимуляция ангиогенеза и гиперваскуляризация являются одними из наиболее ранних признаков, которые наблюдаются у больных ранним РА. В связи с этим взаимосвязь между продукцией провоспалительных цитокинов и цитокина-

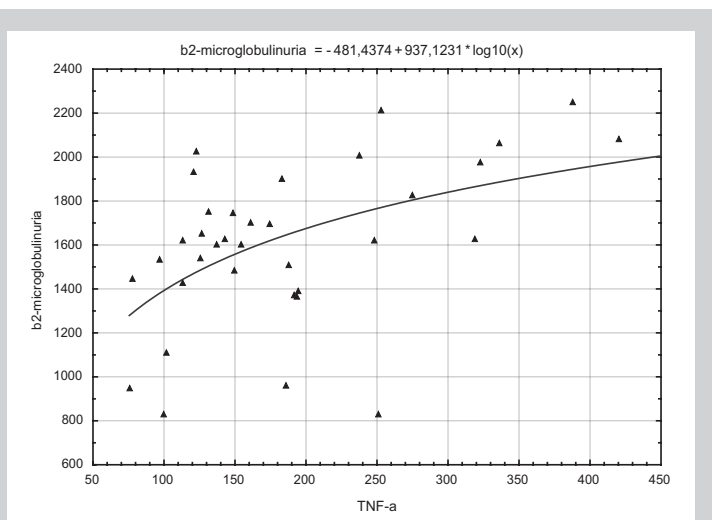


Рис. 1. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между величиной микроглобулинурии и значениями ФНО- α у больных с РА.

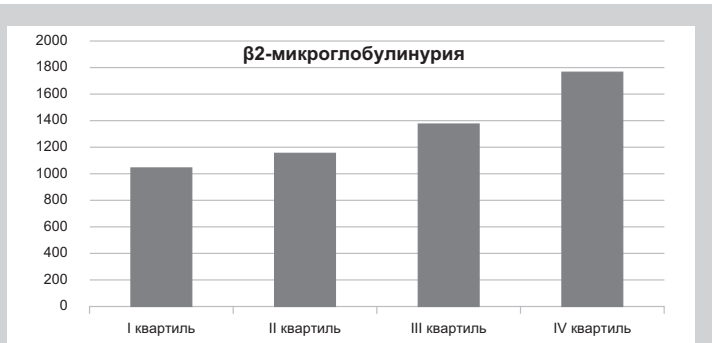


Рис. 2. Величина β_2 -микроглобулинурии в зависимости от ранжирования по квартилям ФНО- α .

Таблица 1. Величина β_2 -микроглобулинурии по квартилям величины ФНО- α (Ме(Q₂₅;Q₇₅))

| Показатель, единицы измерения | I квартиль (Q25, ФНО- α менее 123,17 пг/мл, n=9) | II квартиль (Q25-Q50, ФНО- α 123,17–169,39 пг/мл, n=9) | III квартиль (Q50-Q75, ФНО- α 169,39–247,63 пг/мл, n=9) | IV квартиль (Q75, ФНО- α более 247,63 пг/мл, n=8) |
|---|---|---|--|--|
| Величина экскреции β_2 -микроглобулина с мочой, мкг/л | 1048 (780–1227) | 1160 (1020–1452) | 1379 (1322,5–1475,5)* $P_{1,3} < 0,05$ | 1770 (1427,25–1929)* $P_{1,3} < 0,05$ $P_{1,4} < 0,05$ |

Таблица 2. Различия показателей, характеризующих функциональное состояние почек у больных РА в зависимости от экспрессии ФНО- α (M \pm m (95 % доверительный интервал))

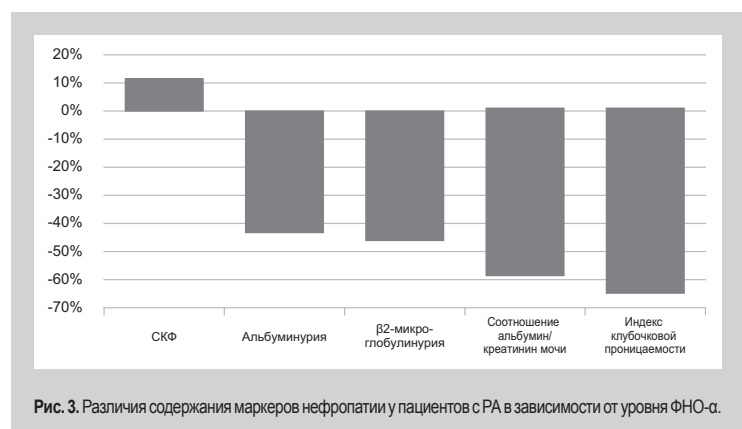
| Показатель, единицы измерения | Больные с РА (n=35) | | | Уровень значимости различий между подгруппами |
|--|--|--|--------------------------------------|---|
| | Уровень ФНО- α менее медианы 170 пг/мл (n=18) | Уровень ФНО- α более медианы 170 пг/мл (n=17) | В целом по группе (n=35) | |
| СКФ Cockcroft-Gault, мл/мин | 135,66 \pm 4,15 | 121,58 \pm 5,55 | 129,54 \pm 3,95 | p<0,05 |
| Альбуминурия, мг/л | 70,48 \pm 15,09 (40,3-100,67) | 124,27 \pm 15,02 (94,22-154,31) | 70,48 \pm 15,09 (40,3-100,67) | p<0,05 |
| β 2-микроглобулинурия, мкг/л | 983,28 \pm 72,39 (758,5-1128,06) | 1438,53 \pm 100,21 (1238,11-1638,95) | 1283,28 \pm 39 (1138,5-1428,06) | p<0,05 |
| Соотношение альбумин/креатинин мочи, мг/г креатинина | 38,79 \pm 3,8 (31,2-56,39) | 95,93 \pm 14,9 (71,13-110,73) | 83,83 \pm 9,63 (64,58-103,09) | p<0,05 |
| Индекс клубочковой проницаемости, мг/л | 0,42 \pm 0,04 (0,34-0,5) | 1,23 \pm 0,24 (0,74-1,72) | 0,81 \pm 0,14 (0,54-1,09) | p<0,05 |

ми, регулируемыми ангиогенез, имеет существенное клинико-прогностическое значение. Было показано, что общим свойством таких цитокинов как IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-8 является их способность усиливать продукцию проангиогенных молекул (TGFP) [9]. Данное свойство провоспалительных цитокинов, очевидно, является связующим звеном между синовитом, возникающим в дебюте РА, и последующим распространённым процессом деструкции костной и хрящевой ткани.

Бесспорными также являются данные о том, что поражение суставов обусловлено действием активированных Т-лимфоцитов, а интенсивный синтез антител, ведущий к образованию иммунных комплексов, вызван В-клеточной активацией. Принципиальное отличие ранних и поздних стадий РА заключается в различном удельном весе «функционального» (Т-клеточно-макрофагального) и автономного, ассоциированного с мутациями синовиальных клеток механизмов ревматоидного синовита. Тяжесть ревматоидного васкулита определяется сочетанием различных факторов: локализацией в жизненно важных органах, количеством и размером поражения сосудов, характером и выраженностью деструктивного процесса в сосудистой стенке. Наличие васкулита является прогностически неблагоприятным вариантом течения РА, особенно в отношении развития и прогрессирования ренальной патологии.

Высокие значения СОЭ, СРБ, фибриногена, γ -глобулинов крови отражают быстрое прогрессирование поражения суставов. Отмечено, что эти показатели на ранней стадии заболевания могут быть в пределах нормальных значений, что не исключает диагноз раннего РА. Функциональное состояние почек у больных РА с различной степенью активности воспалительного процесса характеризуется снижением СКФ, тубулярной дисфункцией, нарушением транспорта электролитов, микропротеинурией.

При обобщении полученных нами результатов обследования больных с РА становится однозначным тот факт, что нельзя обойтись единственным методом в оценке состояния почек у пациентов с РА, так как заключение, которое может быть сделано по результатам лабораторного обследования, объективизирует клиническую информацию, а в ряде случаев служит критерием назначения определённого вида терапии. У больных РА наиболее распространённым представляется определение СКФ по MDRD и по Cockcroft-Gault. Эти методы лучше отражают нарушение функции почек наряду с определением микроальбуминурии и подтверждением амилоидоза. В

**Рис. 3.** Различия содержания маркеров нефропатии у пациентов с РА в зависимости от уровня ФНО- α .**Таблица 3.** Таблица контингентности регистрации случаев микроальбуминурии по мере увеличения активности цитокина ФНО- α

| Фактор | Количество больных с МАУ, чел. | Количество больных без МАУ, чел. | Всего, чел. |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------|
| ФНО- α менее чем 250 пг/мл | 6 | 8 | 14 |
| ФНО- α более чем 250 пг/мл | 2 | 19 | 21 |
| | | | 35 |

Таблица 4. Критерии оценки значимости различий уровня альбуминурии в зависимости от воздействия фактора избыточной экспрессии ФНО- α

| Наименование критерия | Значение критерия | Уровень значимости |
|--|-------------------|--------------------|
| Критерий Хи-квадрат | 15,991 | p<0,01 |
| Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса | 12,34 | p<0,01 |
| Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие | 14,372 | p<0,01 |
| Точный критерий Фишера (двусторонний) | 0,00043 | p<0,05 |

Минимальное значение ожидаемого явления – 1,83

нашем исследовании у пациентов, страдающих РА, были применены стандартные методики оценки функционального состояния почек: определение уровня креатинина крови, наличия протеинурии, микроальбуминурии, СКФ по формуле MDRD или Cockcroft-Gault.

Поскольку снижение перфузии почек наблюдается у пациентов с РА на субклинической стадии без клинико-лабораторных проявлений почечной патологии, а снижение почечного кровотока приводит к гломерулярной ишемии и развитию хронической почечной недостаточности, то у данной категории больных необходим ранний мониторинг функционального состояния почек.

Верификация ключевых клинических проявлений поражения почек при РА поможет врачу оценить значимость различных сторон почечной дисфункции для прогрессирования хронического заболевания. Теоретически и практически важным является выявление сочетаний устойчивых ассоциаций между проявлениями почечной дисфункции, способствующих прогрессированию хронических воспалительных заболеваний суставов. Перспективностью дифференцированного подхода к оценке почечной дисфункции в зависимости от анатомического и функционального классов РА, течения заболевания обусловлена открывающимися возможностями в прогнозировании исходов РА и возможностями профилактики неблагоприятной динамики заболевания.

Выводы

1. При обследовании на момент рандомизации у изучаемых пациентов с ранним РА имеет место ренальная дисфункция, которая проявляется снижением СКФ и повышением экскреции микропротеинов с мочой.

2. Уровень экскреции альбумина с мочой, по данным однофакторного дисперсионного анализа, достоверно определяется степенью активности РА, отражающей выраженность суставного воспаления.

3. Существует прямая достоверная корреляционная связь ($r=0,51$ при $p<0,05$) между уровнем бета-2-микроглобулинурии и ФНО- α , а выявленная взаимосвязь описывается формулой регрессионного анализа, $MGU = -481 + 937 \times \log_{10}(\text{ФНО-}\alpha)$.

4. Выраженность тубулярных нарушений при РА ассоциируется со степенью выраженности экспрессии ФНО- α , причём наибольшие значения МГУ наблюдались в IV квартиле исходных значений ФНО- α .

5. Согласно двустороннему точному критерию Фишера, у лиц с ФНО- α более 250 пг/мл количество регистрируемых случаев микроальбуминурии было достоверно больше, нежели при меньшем уровне ФНО- α ($P=0,00043$).

Перспективы дальнейших исследований. Планируется изучить влияние иммунобиологической терапии на параметры, характеризующие функциональный статус почек при раннем РА, с соответствующей клинической оценкой нефропротективного эффекта.

Список литературы

- [1] Infliximab is equivalently suppressing oxidative stress compared to tocilizumab among well-controlled patients with rheumatoid arthritis / K. Kizaki, F. Yamashita, T. Hayashi et al. // *Int J Rheum Dis.* – 2016.
- [2] Development of Acute Pericarditis Associated with New-onset Rheumatoid Arthritis in a Diabetic Patient with Renal Impairment: The Elusive Nature of Uremia / M. Kohara, S. Takeda, T. Miki et al. // *Intern Med.* – 2016. – №55(8). – P. 955–959.
- [3] Chiu H.Y. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study / H.Y. Chiu, H.L. Huang, C.H. Li // *PLoS One.* – 2015. – №10(9). – e0136508.
- [4] Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials / J.D. Isaacs, A. Zuckerman, S. Krishnaswami et al. // *Arthritis Res Ther.* – 2014. – №16(4). – P. 158.
- [5] Thrombocytopenia and Anemia with Anti-c-Mpl antibodies Effectively Treated with Cyclosporine in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Chronic Renal Failure / A. Hashimoto, Y. Kanisawa, A. Fujimi et al. // *Intern Med.* – 2016. – №55(6). – P. 683–687.
- [6] Concurrent use of methotrexate and celecoxib increases risk of silent liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients with subclinical reduced kidney function / J.S. Park, M.C. Park, Y.B. Park et al. // *Clin Rheumatol.* – 2014. – №33(10). – P. 1415–1423.

- [7] Уразаева Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // *Практическая медицина.* – 2014. – Т. 1. – №4(80). – С. 125–130.
- [8] Faisal R. Comparison of the Therapeutic Effects of Thymoquinone and Methotrexate on Renal Injury in Pristane Induced Arthritis in Rats / R. Faisal, L. Shinwari, T. Jehangir // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2015. – №25(8). – P. 597–601.
- [9] Yukawa N. Hematologic, biochemical, and immunological tests in clinical practice of rheumatoid arthritis / N. Yukawa, T. Mimori // *Nihon Rinsho.* – 2013. – №71(7). – P. 1178–1182.
- [10] Orosa B. The autotaxin-lysophosphatidic acid pathway in pathogenesis of rheumatoid arthritis / B. Orosa, S. Garcia, C. Conde // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – №765. – P. 228–233.

References

- [1] Kizaki, K., Yamashita, F., Hayashi, T., & Funakoshi, N. (2016) Infliximab is equivalently suppressing oxidative stress compared to tocilizumab among well-controlled patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* doi: 10.1111/1756-185X.12972.
- [2] Kohara, M., Takeda, S., Miki, T., Ohara, K., Yamanaka, Y., Kawamata, M., et al. (2016) Development of Acute Pericarditis Associated with New-onset Rheumatoid Arthritis in a Diabetic Patient with Renal Impairment: The Elusive Nature of Uremia. *Intern Med.*, 55(8), 955–959. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5438.
- [3] Chiu, H. Y., Huang, H. L., Li, C. H., Chen, H. A., Yeh, C. L., Chiu, S. H., et al. (2015) Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One.*, 10(9), e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508.
- [4] Isaacs, J. D., Zuckerman, A., Krishnaswami, S., Nduaka, C., Lan, S., Huttmacher, M. M., et al. (2014) Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther.*, 16(4), 158. doi: 10.1186/ar4673.
- [5] Hashimoto, A., Kanisawa, Y., Fujimi, A., Nakajima, C., Hayasaka, N., Yamada, S., et al. (2016) Thrombocytopenia and Anemia with Anti-c-Mpl antibodies Effectively Treated with Cyclosporine in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Chronic Renal Failure. *Intern Med.*, 55(6), 683–687. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5190.
- [6] Park, J. S., Park, M. C., Park, Y. B., Lee, S. K., & Lee, S. W. (2014) Concurrent use of methotrexate and celecoxib increases risk of silent liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients with subclinical reduced kidney function. *Clin Rheumatol.*, 33(10), 1415–1423. doi: 10.1007/s10067-014-2719-7.
- [7] Уразаева, Л. И., & Максудова, А. Н. (2014) Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы [Biomarkers of early renal injury: review of literature] *Практическая медицина*, 4–1(80), 125–130. [in Russian].
- [8] Faisal, R., Shinwari, L., & Jehangir, T. (2015) Comparison of the Therapeutic Effects of Thymoquinone and Methotrexate on Renal Injury in Pristane Induced Arthritis in Rats. *J Coll Physicians Surg Pak.*, 25(8), 597–601. doi: 10.2015/JCPS.597601.
- [9] Yukawa, N., & Mimori, T. (2013) Hematologic, biochemical, and immunological tests in clinical practice of rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho.*, 71(7), 1178–1182.
- [10] Orosa, B., Garcia, S., & Conde, C. (2015) The autotaxin-lysophosphatidic acid pathway in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol.*, 765, 228–233. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.028.

Сведения об авторах:

Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Прыткова А. В., соискатель каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Прыткова Г. В., здобувач каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Rekalov D. G., Ph.D., Professor Department of Internal Diseases-3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Prytkova G. V., applicant of Department of Internal Diseases-3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: author have no conflict of interest to declare.

Поступило в редакцию / Received: 09.12.2016

После доработки / Revised: 30.12.2016

Принято в печать / Accepted: 10.01.2017