

Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск при ревматоидном артрите

Н.А. Храмова*, А.А. Дзизинский

ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей министерства здравоохранения и социального развития». Иркутск, Россия

Renal function and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis

N.A. Khramtsova*, A.A. Dzizinsky

Irkutsk State Institute of Medical Post-Diploma Education. Irkutsk, Russia

Цель. Изучить функциональное состояние почек при ревматоидном артрите (РА) и оценить ассоциированные взаимосвязи с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО).

Материал и методы. Обследованы 257 пациентов с РА в возрасте 29–69 лет.

Результаты. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин установлено у 146 (56,8 %) больных РА. Почечная дисфункция ассоциировалась с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (OR 24,5; $p < 0,01$), микроальбуминурией (OR 17,8; $p < 0,01$), высокой активностью РА по DAS 28 (OR 6,1; $p < 0,01$), пульсовым давлением (ПАД) > 55 мм рт.ст. (OR 4,38; $p < 0,01$), артериальной гипертензией (АГ) (OR 3,15; $p < 0,01$), атерогенными дислипидемиями (ДЛП) (OR 2,83; $p < 0,01$), продолжительностью РА > 10 лет (OR 2,8; $p < 0,01$), гипергликемией (OR 2,35; $p < 0,05$), возрастом > 50 лет (OR 2,17; $p < 0,01$) и профилем АД “non dippers” (OR 1,85; $p < 0,05$). Установлена обратная корреляционная зависимость СКФ с индексом сосудистой жесткости ($r = -0,23$; $p < 0,01$), индексом массы миокарда ЛЖ ($r = -0,2$; $p < 0,05$), уровнем С-реактивного белка ($r = -0,31$; $p < 0,01$), активностью РА по DAS 28 ($r = -0,29$; $p < 0,01$), возрастом больных ($r = -0,33$; $p < 0,01$), продолжительностью РА ($r = -0,29$; $p < 0,01$), толщиной интима-медиа ($r = -0,28$; $p < 0,01$), среднесуточными значениями систолического АД ($r = -0,19$; $p < 0,05$) и ПАД ($r = -0,31$; $p < 0,01$), а также суммарным сердечно-сосудистым риском по SCORE ($r = -0,17$; $p < 0,05$).

Заключение. При РА снижение СКФ формируется как осложнение хронического воспаления, в т.ч. за счет длительной терапии НПВП, и ассоциируется с АГ, атерогенными ДЛП и высоким риском ССО.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, скорость клубочковой фильтрации, сердечно-сосудистый риск.

Aim. To study renal function and its association with cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included 257 RA patients aged 29–69 years.

Results. Reduced glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min was observed in 146 (56,8 %) RA patients. Renal dysfunction was associated with non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) therapy (OR 24,5; $p < 0,01$), microalbuminuria (OR 17,8; $p < 0,01$), high RA activity by DAS 28 (OR 6,1; $p < 0,01$), pulse blood pressure (PBP) > 55 mm Hg (OR 4,38; $p < 0,01$), arterial hypertension (AH) (OR 3,15; $p < 0,01$), atherogenic dyslipidemia (DLP) (OR 2,83; $p < 0,01$), RA duration > 10 years (OR 2,8; $p < 0,01$), hyperglycaemia (OR 2,35; $p < 0,05$), age > 50 years (OR 2,17; $p < 0,01$) and “non-dipper” BP profile (OR 1,85; $p < 0,05$). GFR negatively correlated with vascular stiffness index ($r = -0,23$; $p < 0,01$), LV myocardial mass index ($r = -0,2$; $p < 0,05$), C-reactive protein level ($r = -0,31$; $p < 0,01$), RA activity by DAS 28 ($r = -0,29$; $p < 0,01$), age ($r = -0,33$; $p < 0,01$), RA duration ($r = -0,29$; $p < 0,01$), intima-media thickness (IMT) ($r = -0,28$; $p < 0,01$), mean circadian systolic BP level ($r = -0,19$; $p < 0,05$) and PBP level ($r = -0,31$; $p < 0,01$), as well as SCORE-assessed cardiovascular risk level ($r = -0,17$; $p < 0,05$).

Conclusion. In RA, GFR reduction is a complication of chronic inflammation and long-term NSAID therapy. It is associated with AH, atherogenic DLP, and high cardiovascular risk.

Key words: Rheumatoid arthritis, glomerular filtration rate, cardiovascular risk.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: khramtsova_na@mail.ru
Тел.: 8 (3952) 63 85 29; 8 914 882 26 89

[Храмова Н.А. (*контактное лицо) — доцент кафедры терапии и кардиологии, Дзизинский А.А. — зав. кафедрой терапии и кардиологии, почетный ректор].

При ревматоидном артрите (РА), наряду с прогрессирующей функциональной недостаточностью суставов, хроническое воспаление оказывает негативное влияние на продолжительность жизни пациентов, и одной из главных причин преждевременной смерти являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [1,2]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как известно, предиктор неблагоприятного прогноза и значимый фактор риска (ФР) прогрессирования ССО [3-5]. Изучение характера и выраженности почечной дисфункции у больных РА имеет важное значение для диагностики системных проявлений заболевания, активности воспаления, а также прогнозирования сердечно-сосудистого риска (ССР).

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния почек при РА и оценка ассоциированных взаимосвязей с ССО.

Материал и методы

В аналитическое, одномоментное, поперечное исследование из репрезентативной выборки г. Иркутска были включены 257 пациентов, страдающих РА в возрасте 29-69 лет (средний возраст $58 \pm 9,1$ года) — основная группа (ОГ). Диагноз РА верифицирован по критериям ARA 1988, продолжительность болезни составила в среднем $13 \pm 5,3$ лет. Активность РА оценивалась по индексу DAS 28. В исследовании преобладали женщины 209 (81,3 %) с умеренной степенью активности, серопозитивностью по ревматоидному фактору, 2-й и 3-й рентгенологическими стадиями по Штейнбрökerу. Контрольная группа (ГК) из 30 человек без воспалительной патологии суставов, в т.ч. микрокристаллических артритов и остеоартроза, была стратифицирована по полу и возрасту. У всех обследуемых оценивались традиционные сердечно-сосудистые ФР, определялся уровень липидов (ферментативный метод “В/М HITACHI 902”, Roche — В/М, Франция). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществлялось на аппарате Meditech card (x) ploge (Венгрия). Состояние сосудов оценивали путем измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии с применением линейного датчика МПс (LogicBook, США), определения эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации плечевой артерии (аппарат PulseTracePWV, “MicroLab”, Великобритания). За критерий эндотелиальной дисфункции (ЭД) принималось изменение диаметра сосудов < 10 %. Всем пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Toshiba Aplio с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) по формуле Rep Convention. Гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММ ЛЖ > 110 г/м² у женщин и 125 г/м² у мужчин. Для оценки функционального состояния почек определяли: креатинин (Кр.) сыворотки крови и мочи (в утренней порции) по методу Яффе в модификации Поппера на биохимическом анализаторе “Synchron EL — ISE” (“Beckman/Coulter”, США); содержание альбумина (А) в утренней порции мочи нефелометрическим методом при помощи анализатора специфических белков “Array-360” (“Beckman/Coulter”, США); соотношение

А/ Кр. мочи (мг/ммоль) и СКФ по формуле MDRD (Modification of Renal Disease Study) [5].

За критерии почечной дисфункции принимались значения уровней Кр. сыворотки крови 115-133 мкмоль/л для мужчин или 107-124 мкмоль/л для женщин [6] и показатели СКФ < 60 мл/мин [7]. Всем пациентам определяли 10-летний риск сердечно-сосудистой смерти в соответствии с Европейскими рекомендациями по шкале SCORE.

Полученные данные представлены в процентах, в виде среднего арифметического значения (М), стандартного отклонения (SD), медиан (Ме) и интерквартильных интервалов (ИИ). Нормальность распределения оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова, Lillifors. В случаях неправильного распределения использовались непараметрические методы статистики. Анализ количественных переменных в группах проводили дисперсионным методом Friedman, для парных критериев — методом Student и Wilcoxon matched pairs test. При сравнении двух групп использовался двусторонний тест Student или критерий Mann-Whitney. Величина вероятности $p < 0,05$ рассматривалась как статистически значимое различие. Для анализа качественных признаков двух и более групп использовались двумерные таблицы сопряженности с определением критерия χ^2 по Пирсону. Оценка влияния отдельных признаков проводилась с использованием пошагового логистического регрессионного анализа с определением величины OR (odds ratio) — как отношение шансов (ОШ), показывающее во сколько раз выше риск развития осложнений у лиц, имеющих данный признак, по сравнению с лицами, у которых он отсутствует. Связь двух количественных признаков оценивалась путем корреляционного анализа, в т.ч. с поправкой Спирмена. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ “Epi info ver.6”, “Biostatistica 4.0 McGraw — Hill”, Statistica 6.0 (“Statsoft”, США).

Результаты

Минимальное повышение уровня Кр. было установлено у 14,6 % мужчин и 19,1 % женщин, страдающих РА. При этом частота снижения СКФ была значимо выше показателей гиперкреатинемии: 59,3 % (MDRD) vs 19,1 %, ($p < 0,01$) у женщин и 45,8 % (MDRD) vs 14,6 %, ($p < 0,01$) у мужчин, соответственно. Микроальбуминурии (МАУ) была установлена у 38 больных РА, что не превышало 15 % от общего числа обследованных (таблица 1).

Сравнительная характеристика больных РА в зависимости от функционального состояния почек отражена в таблице 2. Снижение СКФ < 60 мл/мин ассоциировалось с возрастом больных > 60 лет, длительностью менопаузы у женщин > 10 лет, высокой активностью РА и ССО: ЭД, ГЛЖ, АГ с высоким пульсовым АД (ПАД) и атерогенными ДЛП. В группе больных с сохранной СКФ при недостоверном преобладании в лечении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина (ИАПФ/АРА), частота достижения целевых уровней АД была практически одинаковой.

Таблица 1

Характеристика больных РА с МАУ

Признаки	Женщины с МАУ, n=31 (M, SD)	Мужчины с МАУ, n=7 (M, SD)
Возраст (годы)	65,5±3,9	62±4,1
Продолжительность РА (лет)	16,4±2,5	14,7±3,1
ИМТ (кг/м ²)	25,9±2,9	25,0±2,7
ОТ (см)	98,2±3,1	90,0±4,2
Активность по DAS 28	6,5±1,1	5,9±0,9
Частота АГ (СМАД) n, %	22 (71 %)	6 (85,7 %)
Частота ИСАГ (СМАД) n, %	14 (45,2 %)	4 (57,1 %)
По СМАД (СИ) n,% “dippers”	15 (48,4)	2 (28,6)
“non-dippers”	8 (25,8)	3 (42,8)
“over-dippers”	5 (16,1)	1 (14,3)
“night-peakers”	3 (9,7)	1 (14,3)
Гипергликемия, n,%	9 (29,0)	2 (28,6)
Индекс коморбидности	7,5±1,5	7,0±1,0
Неэффективность базисной терапии n,%	22 (71)	5 (71,4)
Атерогенные ДЛП n,%		
ГХС	24 (77,4)	5 (71,4)
повышение ЛНП	18 (58,1)	4 (57,1)
снижение ЛВП	9 (29)	2 (28,6)
ГТГ	3 (9,7)	-
комбинированные	22 (71)	5 (71,4)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ИСАГ — изолированная систолическая АГ, ГХС — гиперхолестеринемия, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СИ — суточный индекс, ГТГ — гипертриглицеридемия.

Логистический регрессионный анализ позволил выделить ФР почечной дисфункции у больных с РА и значимые из них в рейтинговом порядке представлены в таблице 3.

Для установления влияния НПВП на СКФ сравнили частоту приема НПВП в ОГ со сниженной СКФ и ГК. НПВП в ОГ принимали 129 пациентов РА, что составило 88,4 %, в ГК — 7 (23,3 %) чел. (OR 24,5; p<0,000). В отношении селективных ЦОГ-2 ингибиторов отмечена та же тенденция: 45

(30,8 %) vs 3 (10 %), соответственно (OR 4,04; p<0,000).

Наиболее значимые ФР функциональной недостаточности почек у больных РА представлены на рисунке 1.

Почечная дисфункция при РА ассоциировалась в большей степени с приемом НПВП, в т.ч. и селективными циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) ингибиторами, МАУ, высокой активностью РА и АГ. Следует отметить, что у 35 % больных РА со СКФ > 60 мл/

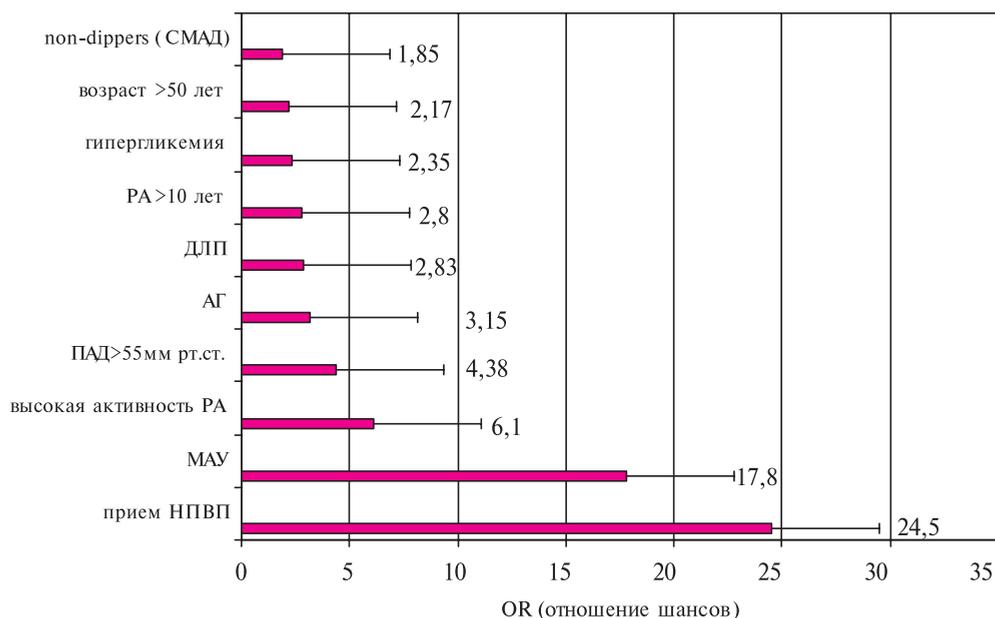


Рис. 1 ФР почечной дисфункции при РА.

Сравнительная характеристика пациентов с РА в зависимости от функционального состояния почек

Признак	СКФ < 60 мл/мин (n=146)	Нормальная СКФ (n=111)
Возраст (годы)	66 (29;69)	54 (30; 64) **
Длительность менопаузы у женщин (лет)	15 (1;40)	7 (1; 36)**
Длительность РА (годы)	14 (5; 20)	8 (8; 15)*
Частота высокой активности РА по DAS 28	42 (33,6 %)	23 (20,7 %)*
Частота приема глюкокортикоидов	55 (37,7 %)	48 (43,2 %)
Кумулятивная доза глюкокортикоидов (гр.)	5,6 (2,9; 7,1)	1,9 (0,9; 3,2)**
Частота АГ	96 (65,8 %)	42 (37,8 %)**
Частота приема АГТ#	76 (79,2 %)	36 (85,7 %)
Частота приема ИАПФ/АРА#	56 (58,3 %)	30 (71,4 %)
Частота достижения целевого уровня АД # (по отношению к числу больных АГ)	23 (23,9 %)	12 (28,6 %)
Частота изолированной систолической АГ	29 (19,9 %)	1 (0,9 %)**
Величина ПАД за 24 час.	58,2 (49,8; 66,3)	42,8 (40,1; 52,3)*
СРБ (мг/дл)	1,07 (0,47; 5,01)	0,68 (0,25; 1,5)*
ВАШ боли (оценивается пациентом, м)	6,5±2,3	4,6±1,9**
ИМТ (кг/м ²)	24,6±4,4	25,4±4,4
Суммарный риск (по SCORE)	7,5±0,9	3,2±0,4**
ТИМ (мм)	0,98±0,06	0,84±0,07**
Частота ЭД	63 (51,6 %)	20 (25,6 %)**
ОХС (ммоль/л)	5,36±0,9	4,9±0,6**
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,2±0,4	2,5±0,3**
ИММЛЖ (г/м ²)	114,4±13,6	106,7±17,4**

Примечание: * p<0,05; **p<0,01; АГТ — антигипертензивная терапия; ГК — глюкокортикоиды; ИМТ — индекс массы тела; ФР — факторы риска; ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

мин АГ отсутствовала, что предполагает не только гемодинамические причины формирования почечной недостаточности (ПН).

Динамика СКФ в зависимости от продолжительности РА и возраста отражена на рисунке 2. СКФ закономерно снижалась с возрастом, и наименьшие показатели зарегистрированы в возрастной период > 70 лет. При этом < 59 лет намечался некоторый

подъем СКФ, что объясняется нарастающей гиперфильтрацией с последующим угнетением фильтрационной способности почек. В возрасте 20-39 значения СКФ составили в среднем 80,2±7,5мл/мин, в 40-49 лет — 85,3±7,0 мл/мин, в 50-59 лет — 90,0±4,5 мл/мин и > 60 лет —62,7±4,9 мл/мин и 59,0±3,9 соответственно. Подобная тенденция прослеживается и при анализе зависимости СКФ от продолжительности РА. При

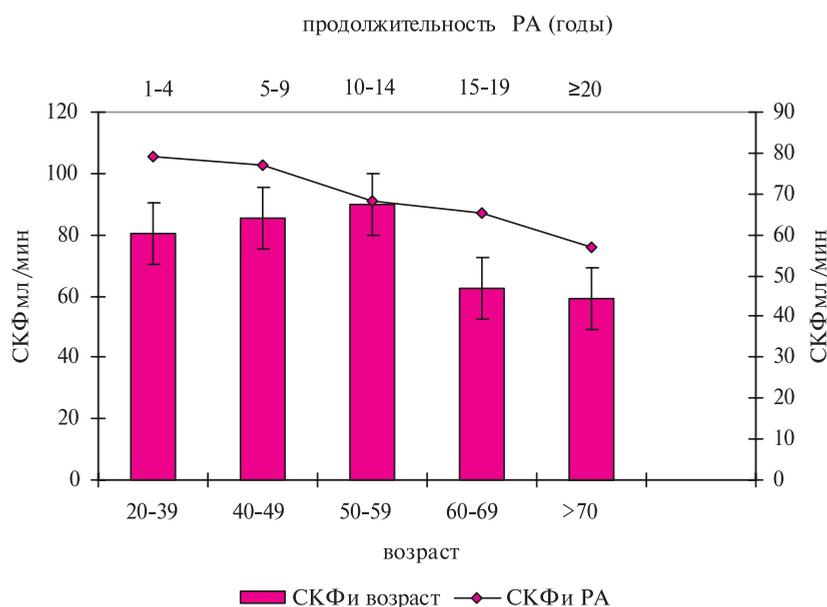


Рис. 2 СКФ в зависимости от возраста и продолжительности РА.

Таблица 3

Фактор	ФР развития почечной дисфункции при РА		OR (доверительный интервал)	P по χ^2
	РА со СКФ < 60 мл/мин, n=146 (n, %)	РА со СКФ > 60, n=111 (n, %)		
Non-dippers по СМАД	52 (35,6)	26 (23,4)	1,85 (1,0<OR<3,27)	0,048
ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л	60 (41,1)	28 (25,2)	2,07 (1,16<OR<3,68)	0,011
Возраст > 50 лет	76 (52,1)	37 (33,3)	2,17 (1,26<OR<3,74)	0,004
Гипергликемия или СД	30 (20,5)	11 (9,9)	2,35 (1,06<OR<5,28)	0,03
Продолжительность РА > 10 лет	112 (76,7)	60 (54,1)	2,80 (1,58<OR<4,96)	0,000
ОХС > 5,0 ммоль/л	56 (38,4)	20 (18,0)	2,83 (1,52<OR<5,33)	0,000
Суммарный риск по Score > 5 %	58 (39,7)	20 (18,0)	3,00 (1,61<OR<5,03)	0,000
АГ	96 (65,8)	42 (37,8)	3,15 (1,83<OR<5,46)	0,000
ИСАГ с ПАД > 55 мм рт.ст.	29(19,9)	1 (0,9)	4,38 (1,52<OR<13,6)	0,003
Высокая активность РА DAS 28>5,1	55 (37,7)	10 (9,0)	6,10 (2,81<OR<13,6)	0,000
МАУ	36 (24,7)	2 (1,8)	17,8 (4,05<OR<109,0)	0,000

Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотностью, ОХС — общий холестерин, ИСАГ — изолированная систолическая АГ.

Таблица 4

Корреляция параметров показателей почечной дисфункции

Признак 1	Признак 2	РА, n=257	
		r	P
ССР по SCORE (%)	СКФ (мл/мин)	-0,17	0,042
	А/Кр., мг/моль	0,12	0,08
AASI (n=100)	СКФ (мл/мин)	-0,23	0,002
	А/Кр., мг/моль	0,08	0,25
ИММЛЖ (г/м ²)	СКФ (мл/мин)	-0,20	0,037
	А/Кр., мг/моль	0,16	0,059
СРБ (мг/дл)	СКФ (мл/мин)	-0,31	0,001
	А/Кр., мг/моль	0,10	0,32
ИМТ (кг/м ²)	СКФ (мл/мин)	-0,11	0,12
	А/Кр., мг/моль	0,05	0,68
АО (см)	СКФ (мл/мин)	-0,14	0,11
	А/Кр., мг/моль	0,10	0,22
DAS28	СКФ (мл/мин)	-0,29	0,002
	А/Кр., мг/моль	0,12	0,10
Возраст (годы)	СКФ (мл/мин)	-0,33	0,000
	А/Кр., мг/моль	0,12	0,11
Продолжительность РА (годы)	СКФ (мл/мин)	-0,29	0,001
	А/Кр., мг/моль	0,13	0,07
ТИМ (мм)	СКФ (мл/мин)	-0,28	0,0001
	А/Кр., мг/моль	0,11	0,19
ПАД ₂₄ (мм рт.ст.)	СКФ (мл/мин)	-0,31	0,000
	А/Кр., мг/моль	0,20	0,032
САД ₂₄ (мм рт.ст.)	СКФ (мл/мин)	-0,19	0,026
	А/Кр., мг/моль	0,13	0,07

Примечание: AASI — индекс жесткости аорты — суррогатный маркер жесткости сосудов эластического типа, рассчитывается как отношение ПАД в момент проведения ЭхоКГ к ударному объему; ИМТ — индекс массы тела, АО — абдоминальное ожирение.

продолжительности РА < 4 лет значения СКФ в среднем составили 79,0±6,9 мл/мин, 5-10 лет — 77,2±7,5 мл/мин, 10-14 лет — 68,1±6,4 мл/мин и > 15 лет 65,3±6,4 мл/мин и 57,0±5,6 мл/мин, соответственно. Снижение СКФ за возрастной период от 20 до 70 лет

произошло в 1,3 раза, во втором анализируемом случае в 1,4 раза.

Результаты корреляционной зависимости СКФ и некоторых клинических эквивалентных показателей представлены в таблице 4.

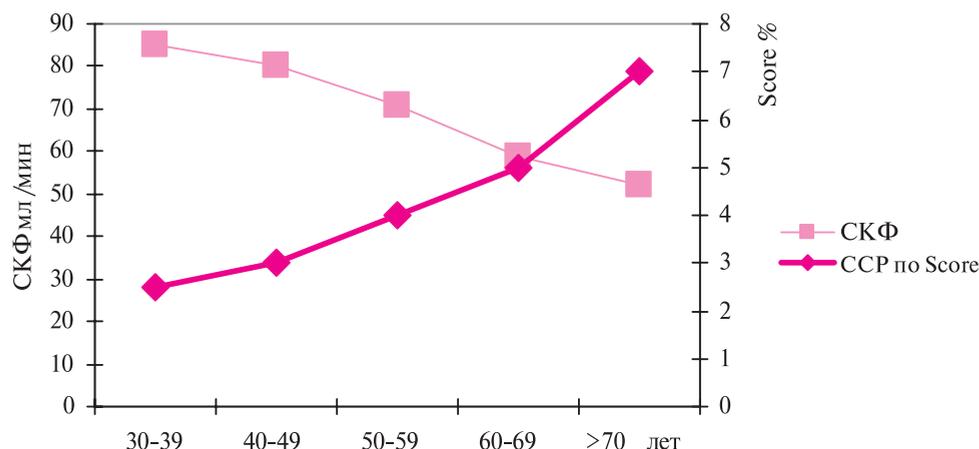


Рис. 3 Динамика СКФ и CCP по SCORE в разные возрастные периоды.

Обратно пропорциональная зависимость СКФ и CCP по SCORE в разные возрастные периоды подтверждает негативный вклад почечной дисфункции на CCP у больных РА (рисунок 3).

Обсуждение

По результатам настоящего исследования снижение СКФ при РА ассоциировалось с высокой активностью воспаления, и в этом случае поражение почек традиционно рассматривалось как наиболее частое осложнение хронического воспаления. Длительная противовоспалительная терапия НПВП, в т.ч. и селективными ЦОГ-2 ингибиторами оказывала стойкое негативное влияние на формирование почечной дисфункции, в противоположность мнениям о нейтральных эффектах последних в отношении функциональных показателей почек. Убедительно показаны клиничко-патогенетические взаимосвязи сниженной СКФ с АГ, в т.ч. с высоким ПАД, атерогенными дислипидемиями (ДЛП) и дру-

гими ССО. Высокая частота АГ (65,8 %) у больных РА со СКФ < 60 мл/мин подтверждает влияние гемодинамических ФР на функциональное состояние почек. При этом отсутствие АГ у 35 % пациентов со сниженной СКФ и одинаково низкая в процентном соотношении частота достижения целевого уровня АД в сравниваемых группах предполагает не меньший вклад хронического воспаления в функциональное состояние почек при РА.

Заключение

Таким образом, почти у 60 % больных РА обнаружена почечная дисфункция, ФР развития которой являются: прием НПВП, высокая активность по DAS 28 и продолжительность РА > 10 лет, АГ, атерогенные ДЛП, гипергликемия и возраст > 50 лет. Прослеживается наиболее убедительная обратно пропорциональная зависимость СКФ с возрастом, высоким ПАД, ТИМ сонной артерии и уровнем С-реактивного белка (СРБ).

Литература

1. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестник РАМН 2003; 7: 6-10.
2. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, et al. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. Ann Rheum Dis 1990; 49: 363-9.
3. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Тер архив 2007; 6: 5-10.
4. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер архив 2004; 6: 39-46.
5. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профил 2008; 6 (Приложение): 24 с.
6. Третий пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 2.
7. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007; 49 (Suppl 2): S1-180.

Поступила 04/05-2009