

А.Н. Максудова, Л.А. Хуснутдинова, И.Г. Салихов
 ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И НАРУШЕНИЯ КАНАЛЬЦЕВЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Контакты: Хуснутдинова Лия Александровна likenok@mail.ru

Цель. Определить нарушения внутривисцеральной гемодинамики у больных системной красной волчанкой (СКВ), оценить их прогностическую роль и выявить взаимосвязь между нарушениями канальцевых функций почек и состоянием внутривисцеральной гемодинамики.

Материал и методы. Обследовано 29 больных СКВ, у 86,2% пациентов было диагностировано поражение почек. Определяли количество этаноламина, мочевой кислоты, кальция, фосфора в суточной моче и сыворотке крови; для выявления нарушений внутривисцеральной гемодинамики определяли функциональный почечный резерв (ФПР).

Результаты. ФПР у больных СКВ был значительно снижен: в среднем 6,0 (-25,9; 49,5)% — по сравнению с контрольной группой: в среднем 30,9 (16,6; 46,8)%, $p < 0,01$. Выявлены прямая зависимость уровня этаноламина крови, фосфора крови, суточной экскреции фосфора, клиренса фосфатов и зависимость содержания кальция в крови и его клиренса от состояния ФПР ($p < 0,05$).

Выводы. Сниженный и отсутствующий ФПР у пациентов без признаков нефропатии может свидетельствовать о скрытых нарушениях внутривисцеральной гемодинамики, выявляемых нагрузочной пробой с допамином. Канальцевые нарушения при СКВ в большей степени характеризовали пациентов с нарушением внутривисцеральной гемодинамики.

Ключевые слова: волчаночная нефропатия, функциональный почечный резерв, гиперфильтрация, канальцевые нарушения

INTRARENAL HEMODYNAMICS AND IMPAIRED TUBULAR FUNCTIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

A.N. Maksudova, L.A. Khusnutdinova, I.G. Salikhov
 Kazan State Medical University, Kazan

Contact: Liya Aleksandrovna Khusnutdinova likenok@mail.ru

Objective. To identify intrarenal hemodynamic disorders in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), to assess their prognostic role, and to reveal an association between tubular dysfunction and intraglomerular hemodynamics.

Subjects and methods. Twenty-nine SLE patients, 86.2% of them were diagnosed as having a renal lesion, were examined. The levels of ethanolamine, uric acid, calcium, and phosphorus were determined in their daily urine and serum; the renal functional reserve (RFR) was estimated to detect intrarenal hemodynamic disorders.

Results. In the patients with SLE, RFR was considerably smaller: by an average of 6.0% (-25.9; 49.5%) than that in the control group: by an average of 30.9% (16.6; 46.8%); $p < 0.01$. There was a direct correlation between the blood levels of ethanolamine and phosphorus, daily phosphorus excretion, and phosphate clearance and a correlation between the blood content of calcium and its clearance in relation to the RFR ($p < 0.05$).

Conclusion. The smaller and no RFR in patients without signs of nephropathy may suggest occult intrarenal hemodynamic disorders detected during the dopamine stress test. Tubular impairments in SLE were largely characteristic of patients with intrarenal hemodynamic disorders.

Key words: lupus nephropathy, renal functional reserve, hyperfiltration, tubular impairments

Системная красная волчанка (СКВ) — это тяжелое аутоиммунное заболевание, протекающее с поражением практически всех органов и тканей организма. Поражение почек при СКВ является одним из наиболее серьезных висцеритов, зачастую определяющим тяжесть заболевания и приводящим к ранней инвалидизации больных [1]. По данным некоторых авторов, при отсутствии адекватного лечения терминальная стадия почечной недостаточности может развиваться у 11—50% больных. Даже при использовании современных иммуносупрессивных препаратов 20-летняя выживаемость не превышает 20% [2, 3]. Клинические проявления волчаночной нефропатии встречаются в 50—70% всех случаев СКВ, тогда как морфологические признаки нефропатии обнаруживаются у 100% больных [2, 4]. Выявление признаков нефропатии на доклинической стадии заболевания позволяет своевременно начать эффективное лечение и предотвратить или отсрочить развитие почечной недостаточности [5, 6]. Исследований, направ-

ленных на изучение внутривисцеральной гемодинамики как фактора прогрессирования нефропатий при системных заболеваниях соединительной ткани, крайне мало [7]. Данных по этой проблеме при СКВ в доступной нам литературе обнаружено не было.

Целью настоящего исследования были выявление нарушения внутривисцеральной гемодинамики у больных СКВ с клиническими проявлениями поражения почек и при отсутствии таковых, оценка их прогностической роли, а также определение взаимосвязи между нарушениями канальцевых функций почек и состоянием внутривисцеральной гемодинамики у пациентов.

Материал и методы

Обследовано 29 пациентов (из них 25 женщин) в возрасте от 17 до 62 лет с достоверным диагнозом СКВ. Длительность заболевания колебалась от 3 мес до 22 лет (в среднем 6,2 года) причем более половины пациентов — 15

(51,7%) человек — имели давность СКВ до 5 лет. Преобладали хроническое течение заболевания — 19 (65,5%) пациентов — и II (умеренная) степень активности СКВ — 13 (44,8%) человек. У 25 (86,2%) пациентов было диагностировано поражение почек, причем у 21 (72,4%) из них был выявлен активный нефрит, проявляющийся нефротическим и нефритическим синдромами У 4 (13,8%) пациентов наблюдался неактивный нефрит с изолированным мочевым синдромом. У других больных не было выявлено клинико-лабораторных признаков нефропатии.

Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека в возрасте от 16 до 58 лет (10 мужчин и 22 женщины). У исследуемых отсутствовали жалобы и объективные признаки заболевания органов мочевой системы, в семейном анамнезе не было данных о почечной патологии, гипертонической болезни, сахарном диабете и др.

Клиническая и иммунологическая активность болезни оценивались с использованием индексов SLEDAI и ECLAM [1]. Оценка канальцевых функций почек производилась путем определения в суточной моче и сыворотке крови этаноламина, мочевой кислоты, кальция, фосфора и их клиренсов.

Для выявления нарушений внутривисочечной гемодинамики использовался метод определения функционального почечного резерва (ФПР) с помощью нагрузки инфузией допамина, впервые предложенный J.P. Bosch и соавт. [6, 8]. ФПР является разницей между базальной (исходной) и стимулированной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), выраженной в процентах от исходного уровня, и в норме составляет $\geq 10\%$. ФПР от 5 до 10% считается сниженным, $< 5\%$ и при отрицательных значениях — отсутствующим (нулевым) [6, 9, 10]. Этот метод является наиболее простым и удобным в применении, а также экономически доступным. Выбор нами допамина в качестве нагрузки обусловлен возможностью наилучшей стандартизации испытания.

Статистическая обработка: при сравнении групп использовался критерий Манна—Уитни, корреляционный анализ проводился по методу Спирмена с дальнейшим регрессионным анализом.

Результаты и обсуждение

При анализе изменений парциальных функций почек у пациентов с СКВ были выявлены явные признаки как клубочковых, так и канальцевых нарушений.

Как видно из табл. 1, у обследуемых были обнаружены значимое снижение СКФ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и повышение креатинина крови ($p < 0,05$), а также гиперурикемия. Это свидетельствует о преимущественно гломерулярном поражении почек, что вполне ожидаемо и совпадает с данными литературы [4, 11]. Снижение канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,01$), экскреции кальция и его клиренса, тенденция к

Таблица 1

Показатели парциальных функций почек у больных СКВ, Ме (25-й; 75-й квартили)

Показатель	Группа больных СКВ	Контрольная группа
Креатинин крови, мкмоль/л	88,5 (75,5; 113,8)*	79,4 (75,0; 89,0)
СКФ, мл/мин	73,3 (46,5; 99,9)*	140,1 (105,5; 161,1)
Канальцевая реабсорбция, %	98,6 (97,7; 99,2)*	99,4 (98,3; 99,8)
Фосфор мочи, ммоль/сут	18,7 (12,0; 20,6)	14,3 (12,7; 17,7)
Почечный клиренс фосфора, мл/мин/1,73 м ²	18,4 (8,5; 21,2)	11,5 (9,5; 14,5)
Кальций мочи, ммоль/сут	1,03 (0,68; 2,00)*	2,45 (1,89; 3,11)
Почечный клиренс кальция, мл/мин /1,73 м ²	0,44 (0,24; 0,78)*	0,84 (0,75; 0,94)
Мочевая кислота крови, ммоль/л	0,343 (0,250; 0,418)*	0,220 (0,170; 0,250)
Этанолмин крови, мг/л	23,2 (20,9; 25,5)*	34,3 (33,2; 37,7)
Этанолмин мочи, мг/сут	64,8 (43,4; 90,1)*	38,7 (30,0; 57,6)

Примечание. * $p < 0,05$

повышению экскреции фосфора и клиренса фосфатов свидетельствуют о наличии ранних нарушений функции тубулярного отдела нефрона. Достоверное повышение экскреции этаноламина с мочой ($p < 0,05$) свидетельствует о наличии при СКВ функциональных нарушений почечных цитомембран.

Для уточнения состояния обмена кальция был рассчитан скорректированный уровень кальция в сыворотке крови с учетом гипоальбуминемии у больных СКВ. Он составил 2,7 (2,5; 3,1) ммоль/л, что достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе. Генез гипокальциемии и гиперкальциемии у этих пациентов, вероятно, связан с увеличением дистальной реабсорбции кальция в результате длительного приема глюкокортикоидных препаратов. Еще одним моментом в развитии гипокальциемии может быть нарушение функционирования проксимальных канальцев, в которых происходит один из этапов метаболизма витамина D, основного регулятора кальциевого обмена.

При исследовании внутривисочечной гемодинамики с помощью нагрузочной пробы с допамином было выявлено значительное снижение ФПР у больных СКВ — в среднем 6,0 (-25,9; 49,5)% — по сравнению с контрольной группой — в среднем 30,9 (16,6; 46,8)%, $p < 0,01$. ФПР обратно коррелировал с активностью заболевания, уровнем СОЭ и длительностью заболевания. Регрессионный анализ показал обратное влияние ФПР на степень протеинурии. Также выявлены прямая зависимость уровня этаноламина крови, фосфора крови, суточной экскреции фосфора, клиренса фосфатов и обратная зависимость содержания кальция в крови от величины ФПР ($p < 0,05$) (табл. 2).

По результатам определения ФПР пациенты с СКВ распределились на две группы. В первую группу включены 15 (51,7%) человек, у которых наблюдался прирост СКФ в среднем на 23,2 (20,9; 25,5)%, что свидетельствовало о сохранном ФПР. Преобладали пациенты с нефритическим синдромом — 11 (73,4%), у 2 (13,3%) больных

наблюдался мочевого синдром, и у 2 СКВ протекала без поражения почек. Ни в одном случае поражение почек у больных из этой группы не проявлялось нефротическим синдромом. При оценке показателей парциальных функций почек у пациентов первой группы отмечена тенденция к повышению некоторых показателей (фосфор мочи, мочева кислота мочи, а также их клиренсы), что могло свидетельствовать о ранних нарушениях реабсорбции этих веществ в клетках канальцевой части нефрона.

Во второй группе у 14 (48,3%) пациентов наблюдалось снижение и отсутствие ФПР — в среднем -35,7 (-65,2; -20,5)%. В этой группе у 9 (85,7%) больных имелись признаки поражения почек, причем преобладал вариант люпус-нефрита с нефротическим синдромом (у 5, или 55,6%, пациентов), что свидетельствовало о выраженности у них гемодинамических нарушений. У 2 (14,3%) человек поражения почек выявлено не было. Активность СКВ у пациентов второй группы была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов первой группы; также у них отмечалось более длительное течение заболевания.

Как показано в табл. 3, было отмечено значимое снижение суточной экскреции кальция и фосфора с мочой, их почечного клиренса, а также значительное повышение уровня мочевого кислоты в крови у пациентов второй группы по сравнению с первой и контрольной группами ($p < 0,05$). Выявлены значимые корреляции ФПР с концентрацией этаноламина крови ($r = 0,61$; $p < 0,05$), суточной экскрецией мочевого кислоты ($r = 0,57$) и фосфора ($r = 0,64$), а также клиренсом этих веществ ($r = 0,66$; $p < 0,05$). Все это может свидетельствовать о том, что в состоянии гиперфльтрации происходит увеличение нагрузки на канальцевые клетки (в первую очередь, клетки проксимального канальца), что влечет за собой возрастание реабсорбции в тубулярной части нефрона. Вероятно, при длительно существующей гиперфльтрации происходит патологический сдвиг в реализации этого механизма, фильтрация уменьшается, а реабсорбция остается на прежнем уровне, что ведет к снижению экскреции изучаемых веществ. Это еще раз доказывает тот факт, что нарушение гломерулярной фильтрации первично, а тубулярная дисфункция является следствием увеличения нагрузки на канальцевый аппарат почки.

Был проведен анализ канальцевых функций почек и внутривисочечной гемодинамики в зависимости от клинической формы нефропатии: у 9 больных волчаночным нефритом с нефротическим синдромом и у 12 с нефритическим синдромом.

Таблица 2

Корреляционные взаимодействия ФПР и функций почечных канальцев

Показатели	Коэффициент корреляции (r)	p
Этаноламин крови	0,70	<0,05
Фосфор крови	0,61	<0,05
Фосфор мочи	0,65	<0,05
Почечный клиренс фосфора	0,58	<0,05
Кальций крови	0,59	<0,05
Почечный клиренс кальция	0,60	<0,05

Таблица 3

Показатели парциальных функций почек у больных СКВ с нормальным и истощенным ФПР, Ме (25-й; 75-й квартили)

Показатель	ФПР сохранен (n=15)	ФПР истощен (n=14)
КФ, мл/мин	83,3 (68,2; 91,0)	64,7 (45,7; 105,4)
Фосфор мочи, ммоль/сут	19,7 (13,1; 21,0)	14,3 (11,6; 18,3)
Почечный клиренс фосфора, мл/мин/1,73 м ²	19,2 (13,9; 20,5)	8,5 (6,0; 21,6)
Кальций мочи, ммоль/сут	1,34 (0,87; 2,00)	0,71 (0,47; 0,94)*
Почечный клиренс кальция, мл/мин/1,73 м ²	0,50 (0,28; 0,83)	0,42 (0,14; 0,44)*
Мочевая кислота крови, ммоль/л	0,260 (0,213; 0,360)	0,400 (0,344; 0,427)*
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	4,96 (3,95; 5,93)	3,48 (3,35; 4,01)
Клиренс мочевого кислоты, мл/мин/1,73 м ²	16,7 (12,7; 22,4)	9,8 (6,2; 13,4)*
Этаноламин мочи, мг/сут	86,9 (35,3; 148,8)	63,1 (47,7; 78,3)*

Примечание. * $p < 0,05$

По возрасту, массе тела, клинической активности (в том числе уровням СОЭ, ЦИК, γ -глобулинов) существенных отличий между этими пациентами выявлено не было. У 5 (55,6%) пациентов с нефротическим синдромом отмечалось хроническое течение заболевания, у 3 (33,3%) — острое, у 1 (11,1%) — подострое. Среди больных с нефритическим синдромом преобладало хроническое течение (у 11, или 91,7%, больных), у 1 (8,3%) пациента течение было подострым. Длительность заболевания была более чем в 2 раза выше у пациентов с нефритическим синдромом.

Как видно из табл. 4, при оценке функций почек был обнаружен более высокий исходный уровень СКФ при резком истощении ФПР у больных с нефротическим синдромом, что доказывает наличие выраженных гемодинамических нарушений и гиперфльтрации у таких больных. Наличие более выраженной гиперурикемии, гипокальциурии и снижение клиренса мочевого кислоты показывают более высокую степень повреждения канальцевого аппарата почек у пациентов с нефротическим синдромом. Это может свидетельствовать о том, что данный клинический вариант нефропатии, несмотря

ря на меньшую длительность болезни, является более неблагоприятным в клиническом и прогностическом плане.

Выводы. Достоверное ($p < 0,001$) снижение ФПР у больных СКВ свидетельствует о поражении почечной паренхимы при отсутствии азотемии и нормальной СКФ. Наличие сниженного и отсутствующего ФПР у пациентов без поражения почек может свидетельствовать о способности нагрузочной пробы с допамином выявлять скрытые нарушения внутрипочечной гемодинамики у пациентов с СКВ при отсутствии клинических признаков нефропатии.

Изменения гломерулярной и канальцевой функций почек у пациентов с истощенным ФПР при СКВ наиболее выражены.

Таблица 4

Показатели почечной гемодинамики и канальцевых функций почек у больных СКВ с нефротическим и нефритическим синдромами, Me (25-й; 75-й квартили)

Показатель	Пациенты с нефротическим синдромом (n=9)	Пациенты с нефритическим синдромом (n=12)
КФ, мл/мин	91,0 (59,0; 109,6)	71,9 (49,8; 85,2)
Канальцевая реабсорбция воды, %	98,7 (98,9; 99,0)	98,1 (97,6; 98,8)
ФПР, %	-14,9 (-32,8; 1,8)	38,7 (-16,8; 69,9)*
Кальций мочи, ммоль/сут	0,67 (0,47; 0,92)	1,22 (0,93; 2,00)*
Мочевая кислота крови, ммоль/л	0,432 (0,413; 0,459)	0,318 (0,242; 0,375)*
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	3,35 (2,75; 5,62)	4,96 (3,50; 5,66)
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин/1,73 м ²	6,5 (5,7; 8,3)	16,7 (12,7; 22,4)*

Примечание. * $p < 0,05$

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей. В.А. Насонова, Е.Л. Насонов; НИИР РАМН. М.: Литтерра, 2007;448 с.
- Захарова Е.В., Михайлова Н.А., Ермоленко В.М. и др. Морфологически неблагоприятные формы волчаночного гломерулонефрита: лечение и прогноз. Тер арх 2003;6:56–9.
- Соловьев С.К. Ритуксимаб: новые перспективы лечения больных СКВ. Науч-практич ревматол 2008;прил. 1:29–33.
- Cameron J.S. Lupus nephritis. J Am Soc

- Nephrol 1999;10:413–24.
- Иванова М.М. Системная красная волчанка. Диагностика и лечение. Клинический ревматол 1995;1:220.
- Bosch J.P., Lew S., Glabman S., Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans: response to protein loading in normal and diseased kidneys. Am J Med 1986;81:809–16.
- Бугрова О.В. Роль нарушений внутрипочечной гемодинамики в прогрессировании почечного поражения у больных системной склеродермией. Вестн ОГУ 2002;5:122–4.

- Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on glomerular filtration rate. Am J Med 1983;75:943–50.
- Денисенко И.Л., Акимова Л.Н., Абисова Т.О. Определение почечного функционального резерва. Клинический лабораторный журнал 2000;1:17–8.
- Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме. Тер арх 1990;6:55–8.
- Тареева И.Е. Нефрология. Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2000;280–91.

Е.В. Климова¹, Э.Н. Оттева², О.Г. Гарбузова³, В.Н. Исакова¹, Е.В. Бандурко¹

¹Медицинский центр «Прима Медика»,

²Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,

³Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Контакты: Эльвира Николаевна Оттева elvott@mail.ru

Цель. Оценить параметры артериальной ригидности по данным неинвазивной артериографии у больных подагрой и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Проведено обследование 128 пациентов с подагрой и АГ методом неинвазивной артериографии (артериограф Tensio Clinic TL1, Tensio Med, Венгрия).

Результаты. В группе больных подагрой жесткость центральных артерий выше, чем у здоровых лиц и больных АГ, и характеризуется увеличением скорости пульсовой волны и индекса аугментации. Нарушение артериальной ригидности свидетельствует о важной роли этих изменений в патогенезе кардиоваскулярных расстройств у этих пациентов.

Заключение. С учетом полученных данных и возрастающего интереса к исследованию жесткости артерий как надежному предиктору кардиоваскулярного риска необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для уточнения механизмов сердечно-сосудистых нарушений при подагре.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, артериография, ригидность сосудов, скорость пульсовой волны, индекс аугментации