

## РОЛЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ В РАЗВИТИИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

**В.А. Александров<sup>1,2</sup>, Л.Н. Шилова<sup>1</sup>, А.В. Александров<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
кафедра госпитальной терапии;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии  
имени А.Б. Зборовского

Статья посвящена оценке взаимосвязи сывороточных концентраций ангиопоэтинподобных белков 3-го и 4-го типов (АППБ 3 и 4) с развитием почечной дисфункции у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне метаболических изменений. Обследовано 158 пациентов с РА (91,8 % – женщин и 8,2 % – мужчин) в возрасте от 21 до 80 лет и средней длительностью заболевания – 9 [от 4 до 15] лет. Выявлены отрицательные корреляции средней силы между показателями расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-EPI 2009 г. и уровнем АППБ3 ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,001$ ) и АППБ4 ( $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,001$ ). Установлено, что на содержание АППБ4 у больных РА непосредственное влияние оказывают два фактора – почечная дисфункция и наличие метаболического синдрома ( $R^2 = 0,33$ ). АППБ 4-го типа следует рассматривать в роли ключевого фактора, связывающего развитие почечной дисфункции и метаболические изменения, вызванные ревматоидным воспалением.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, ангиопоэтинподобные белки, скорость клубочковой фильтрации, метаболический синдром.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-37-41

## THE ROLE OF ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEINS IN THE DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND METABOLIC CHANGES

**V.A. Aleksandrov<sup>1,2</sup>, L.N. Shilova<sup>1</sup>, A.V. Aleksandrov<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Department of hospital therapy;

<sup>2</sup>Research Institute of clinical and experimental rheumatology named after A.B. Zborovskiy

The article is devoted to the assessment of the relationship between the serum concentrations of angiotensin-like proteins of types 3 and 4 (ANGPTL 3 and 4) and the development of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis (RA) with metabolic changes. We examined 158 patients with RA (91,8 % – women and 8,2 % – men) aged 21 to 80 years old with the average duration of diseases – 9 [4–15] years. Negative correlations of average strength between the indices of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to the 2009 CKD-EPI formula and the level of ANGPTL 3 ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,001$ ) and ANGPTL 4 ( $r_s = -0,31$ ,  $p < 0,001$ ) were revealed. It was found that renal dysfunction and the presence of metabolic syndrome ( $R^2 = 0,33$ ) are the two factors which have a direct effect on the ANGPTL 4 concentration in RA patients' serum. ANGPTL type 4 should be considered as a key factor linking the development of renal dysfunction and metabolic changes caused by rheumatoid inflammation.

*Key words:* rheumatoid arthritis, angiotensin-like proteins, glomerular filtration rate, metabolic syndrome.

Ревматоидный артрит (РА) является частым фоном для развития почечной патологии [5]. Изучение кардиоренальных отношений позволило разработать концепции хронической болезни почек (ХБП), которая определяется более чем у 30 % пациентов с РА, причем преобладает гиперfiltrационная (С1) стадия, рассматриваемая в качестве важнейшего показателя последующего прогрессирования, как почечной дисфункции, так и возрастания сердечно-сосудистого риска при данном заболевании [3]. Наряду с воспалением и другими факторами прогрессирования основного заболевания развитию почечного поражения при РА способствует наличие метаболического синдрома (МС).

Распространенность МС среди пациентов с РА, по данным Hallajzadeh J. и соавт. (2017 г.), составляет 30,65 %, но этот показатель колеблется от 14,32 до 37,83 %, в зависимости как от факторов, связанных с характеристиками исследуемой популяции, так и от используемого метода определения МС [8]. Получены данные о тесной взаимосвязи МС с течением и выраженностью суставного синдрома при РА, особенно у вновь диагностированных и не получавших лечения пациентов, а также данные, позволяющие рассматривать МС в качестве независимого фактора риска развития хронической болезни почек [2, 6, 7].

Совершенствование методов нефропротективной стратегии, направленной на торможение прогрессирования ХБП и снижения сопряженного с ней сердечно-сосудистого риска при РА должно включать не только изучение гемодинамических механизмов прогрессирования ХБП (включая все типы кардиоренального синдрома), но и иммуно-воспалительные аспекты. Перспективным объектом изучения патогенетических механизмов, обуславливающих проявления коморбидной патологии при РА, могут стать ангиопоэтин-подобные белки 3-го и 4-го типов (АППБ3 и АППБ4), также включенные в группу адипокинов и активно участвующие в регуляции гомеостаза обмена жиров, липидов и глюкозы. Имеются сведения, указывающие на ключевую роль данных белков в регуляции как физиологических, так и многих патофизиологических процессов (регуляция липидного и углеводного обмена, воспаление, кроветворение и др.), что делает их привлекательными целевыми маркерами для изучения кардиоренальных и метаболических осложнений течения РА.

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить взаимосвязь сывороточных концентраций АППБ 3-го и 4-го типов с развитием почечной дисфункции у больных РА на фоне метаболических изменений.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 158 пациентов с РА (91,8 % – женщин и 8,2 % – мужчин) в возрасте от 21 до 80 лет и средней длительностью заболевания – 9 [от 4 до 15] лет. Преобладали пациенты серопозитивные по РФ (57,6 %) и по АЦЦП (60,1 %), с развернутой клинической стадией (45,6 %) и умеренной активностью ( $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ ) патологического процесса (58,2 %).

Физикальное обследование состояло из опроса жалоб, сбора анамнеза, изучения медицинской документации обследуемого, оценки общего состояния, измерения АД на обеих руках, антропометрии, расчета индекса массы тела (ИМТ) в  $кг/м^2$ , соотношения объема талии/объема бедер (ОТ/ОБ) и подсчета индекса DAS28.

Лабораторное обследование проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (г. Волгоград) и включало определение сывороточных концентраций ангиопоэтин-подобного белка 3-го типа («Human Angiopoietin-like Protein 3 ELISA», «Bio Vendor», Чехия) и 4-го типа («RayBio Human ANGPTL4 ELISA Kit»; RayBiotech, США), уровня инсулина («INSULIN», PC:2425-300-R, Monobind Inc., USA), креатинина («Креатинин-Ново-А (200)»,

В-8302, Вектор-Бест, Россия), триглицеридов («Триглицериды-Ново-жидкая форма (100)», В-8322, Вектор-Бест, Россия), глюкозы («Глюкоза-Ново (200)», В-8054, Вектор-Бест, Россия) и СОЭ по Вестергрону (на приборе VES-Matic 10, DIESSE, Италия).

Сочетание повышенного АД ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.), повышения уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л) и нарушений углеводного обмена (повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л) на фоне центрального ожирения (ОТ  $> 94$  см у мужчин и  $> 80$  см у женщин) служило основанием для включения в группу больных РА с признаками метаболического синдрома.

Для оценки функции почек у больных РА использовали расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 2009 года. Согласно рекомендациям KDIGO – Kidney Disease: Improving Global от 2012 года и Ассоциации нефрологов России от 2019 года показатели СКФ  $< 60$  мл/мин/ $1,73м^2$  расценивали как определенное снижение, а значения СКФ от 60 до 89 мл/мин/ $1,73м^2$  – как незначительное снижение глобальной функции почек [4]. Для максимально точной оценки стадии ХБП у больных РА, руководствуясь полученными ранее данными [1], использовали показатели расчетной СКФ, полученные с помощью калькулятора на сайте National Kidney Foundation по формуле СКД-EPI с учетом роста и веса конкретного пациента без индексации по площади поверхности тела (СКД-EPI<sub>рост/вес</sub>).

Более половины обследованных больных РА имели рСКФ в пределах от 89 до 60 мл/мин/ $1,73 м^2$  (распределение по стадиям ХБП: С1 – 21,5 %; С2 – 58,9 %; С3 – 19,6 %). Резко сниженной функции почек (СКФ  $< 30$  мл/мин/ $1,73 м^2$ ), соответствующей стадиям ХБП С4-5, зарегистрировано не было.

Статистический анализ полученных данных выборки проводился с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., USA) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA). При проведении сравнения двух независимых групп использовали методы дисперсионного анализа: при нормальном распределении признаков – дисперсионный анализ ANOVA, при распределении, отличающемся от нормального, – анализ Крускала – Уоллиса (H-test). Связь между количественными признаками, распределение которых подчинялось нормальному закону, определяли коэффициентом корреляции Пирсона ( $r$ ). При ненормальном и/или ранговом распределении признаков использовали данные корреляционного анализа по коэффициенту Спирмена ( $r_s$ ). Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Содержание АППБЗ в сыворотке крови больных РА ( $n = 158$ ) составило ( $641,9 \pm 224,5$ ) нг/мл, а АППБ4 ( $n = 158$ ) –  $3,15 [0,77; 12,1]$  нг/мл. Положительными по содержанию АППБЗ признаны  $74,7\% (n = 118)$ , а по АППБ4 –  $49,4\% (n = 78)$  больных РА.

Было проведено изучение взаимосвязи между АППБ как потенциальных маркеров метаболических нарушений, вызванных хроническим воспалением, и частотой возникновения почечной дисфункции (по определению  $rСКФ_{рост/вес}$ ) у пациентов с РА с различной степенью выраженности метаболических сдвигов. Показатели  $rСКФ_{рост/вес}$  у больных РА ( $n = 158$ ) имели характер нормального распределения ( $K-S d = 0,064, p > 0,2$ ; Lilliefors  $p < 0,15$ ; Shapiro-Wilk  $W = 0,98573, p = 0,1$ ).

Средняя скорость клубочковой фильтрации у больных РА составила ( $74,0 \pm 18,6$ ) мл/мин. Выявлены отрицательные корреляции средней силы между показателями  $rСКФ$  и уровнем АППБЗ ( $r = -0,32, p < 0,001$ ) и АППБ4 ( $r_s = -0,31, p < 0,001$ ), а также с возрастом ( $r_s = -0,28, p < 0,001$ ), длительностью РА ( $r_s = -0,22, p = 0,005$ ) и повышением уровня АД ( $r_s = -0,25, p = 0,001$ ).

Была установлена отрицательная корреляция слабой силы между уровнем  $rСКФ$  и приемом (на момент исследования) глюкокортикоидов ( $n = 158, r_s = -0,16, p = 0,048$ ), но не было отмечено связи с дозой и частотой приема НПВП ( $n = 133, p = 0,099$  и  $n = 132, p = 0,784$ ).

На основании измерений  $rСКФ_{рост/вес}$  пациенты были разделены на три группы: группа I – оптимальная функция почек,  $> 90$  мл/мин; группа II – незначительное снижение функции почек, от  $89$  до  $60$  мл/мин; группа III – сниженная функция почек,  $< 59$  мл/мин (табл.).

Содержание АППБ 3 и 4 у больных РА с различной СКФ, нг/мл

Показатель	Больные РА с различной СКФ		
	Группа I ( $n = 34$ )	Группа II ( $n = 93$ )	Группа III ( $n = 31$ )
АППБЗ	$533,4 \pm 161,7$ <sup>I-III</sup>	$650,0 \pm 223,9$	$733,2 \pm 244,1$
АППБ4	$0,77 [0,28; 3,6]$ <sup>I-II, I-III</sup>	$3,3 [0,93; 12,1]$	$6,48 [1,52; 19,3]$

Примечание. Верхним индексом обозначены межгрупповые различия при  $p < 0,05$ .

Были отмечены достоверные различия в содержании АППБЗ у пациентов в первой группе

с больными РА, у которых  $rСКФ_{рост/вес} < 60$  мл/мин (группы I–III:  $H\text{-test} = 6,55, p = 0,032$ ). Других межгрупповых различий в содержании АППБЗ отмечено не было (табл.).

Также были выявлены достоверные различия в содержании АППБ4 у пациентов с нормальной функцией почек (группа I) с группами больных РА со сниженной  $rСКФ$  (группы I–II:  $H\text{-test} = 10,7, p = 0,001$ ; группы I–III:  $H\text{-test} = 20,1, p < 0,001$ ). При  $rСКФ_{рост/вес}$  менее  $90$  мл/мин показатели АППБ4 также имели межгрупповые различия (группы II–III:  $H\text{-test} = 7,2, p = 0,007$ ) (табл.).

На следующем этапе исследования был выполнен многофакторный дисперсионный анализ по сравнению АППБ в зависимости от показателей  $rСКФ$  в группах больных РА без признаков метаболического синдрома и больных РА с МС.

Чтобы посмотреть, каким образом средний уровень АППБ различается по категориям, был проведен дисперсионный анализ, результаты которого показали, что между больными РА с различной степенью выраженности метаболических нарушений существуют существенные различия в уровне как АППБЗ ( $F = 8,86, p = 0,0034$ ), так и АППБ4 ( $F = 29,6, p < 0,001$ ).

Изучение влияния нескольких факторов (наличие МС и почечной дисфункции) на содержание АППБ у больных РА показало, что наличие метаболических нарушений оказывало незначительное влияние на показатели АППБЗ в группах больных с оптимальной и незначительно сниженной СКФ, приобретая некоторую значимость только при более существенном снижении СКФ ( $< 59$  мл/мин) (рис. 1).

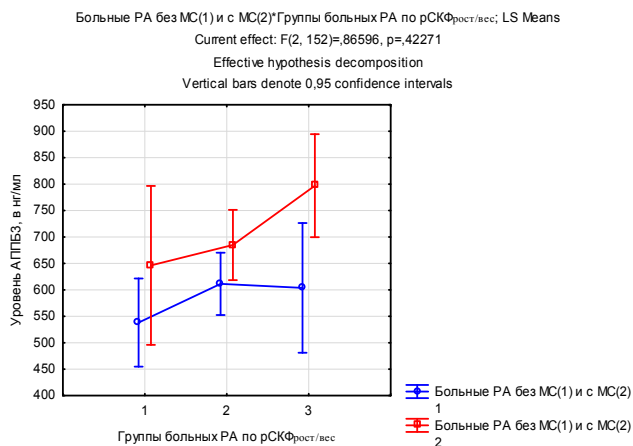


Рис. 1. Содержание АППБЗ в группах больных РА с различной  $rСКФ$  в зависимости от выраженности метаболических нарушений

Рассматриваемые факторы и их взаимодействия объясняют незначительную долю изменчивости АППБЗ ( $R^2 = 0,11$ ), что говорит о невысоком качестве модели.

При изучении влияния выбранных факторов на содержание АППБ4 (рис. 2) отмечено более выраженное различие в уровне АППБ4 при наличии метаболических нарушений в группах больных РА с различной степенью почечной дисфункции. Тем не менее, рассматриваемые факторы и их взаимодействия хотя и позволят объяснить существенную долю изменчивости АППБ4 ( $R^2 = 0,32$ ), но не делают данную модель значимой ( $p = 0,1$ ).

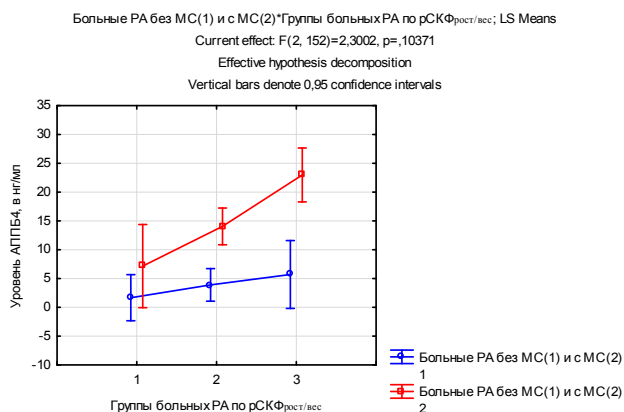


Рис. 2. Содержание АППБ4 в группах больных РА с различной рСКФ в зависимости от выраженности метаболических нарушений

При объединении групп больных РА с той или иной степенью почечной дисфункции (группа II и группа III) мы получили разграничение больных РА на пациентов с высокой или оптимальной рСКФ ( $\geq 89$  мл/мин) и пациентов со сниженной рСКФ ( $< 89$  мл/мин). Проведение многофакторного дисперсионного анализа с использованием новых характеристик показало достоверное увеличение АППБ4 в сыворотке крови больных РА со сниженной рСКФ ( $F = 18,5$ ,  $p < 0,001$ ) и выраженными метаболическими изменениями ( $F = 24,2$ ,  $p < 0,001$ ).

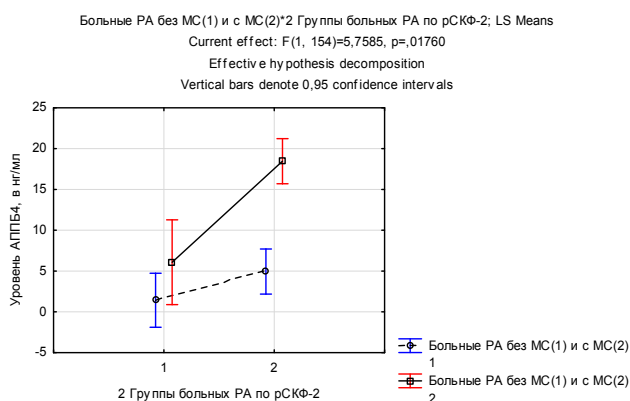


Рис. 3. Зависимость АППБ4 от наличия почечной дисфункции у больных РА без/с МС

Из графика видно (рис. 3), что у больных РА с сохраненной функцией почек наличие МС

не сказывается на АППБ4; снижение почечной функции сопровождается достоверным ростом АППБ4, наиболее заметном в группе больных РА с МС.

Примечательно, что на содержание АППБ4 у больных РА непосредственное влияние оказывают два фактора – почечная дисфункция и наличие МС, – способные более чем в 30 % случаев описать изменчивость данного признака. Квадрат множественного коэффициента корреляции ( $R^2$ ) в данной модели равен 0,33.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническое ревматоидное воспаление, сочетание РА с МС потенцируют развитие почечной дисфункции, отмеченное по нашим данным у 78,5 % пациентов, и сопровождаются увеличением содержания АППБ 3-го и 4-го типов в крови больных РА. АППБ 4-го типа следует рассматривать в роли ключевого фактора, связывающего развитие почечной дисфункции и метаболические изменения, вызванные ревматоидным воспалением. Лучшее понимание действий и механизмов АППБ может иметь первостепенное значение для разработки эффективных методов лечения, позволяющих снизить прогрессирование артрита, метаболического синдрома и кардио-ренальных осложнений, тем самым улучшая качество жизни больных РА.

## ЛИТЕРАТУРА

- Александров В.А., Орлов А.А., Александров А.В. и др. Выбор метода определения расчетной скорости клубочковой фильтрации у женщин с ревматоидным артритом // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29893> (дата обращения: 01.07.2020). – <https://doi.org/10.17513/spno.29893>.
- Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В. и др. Взаимосвязь между иммунологическими и традиционными маркерами воспаления у пациентов с ревматоидным артритом // Вятский медицинский вестник. – 2018. – № 4 (60). – С. 4–7.
- Оранский С.П., Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Давыдова А.Ф. Поражение почек при ревматоидном артрите: связь с факторами сердечно-сосудистого риска // Нефрология. – 2017. – № 5 (21). – С. 42–47. – URL: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-44-53>.
- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. – 2012. – № 1 (16). – С. 89–115. – URL: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>
- Трубникова Н.С., Шилова Л.Н., Александров А.В. Проблемы коморбидного фона у пациентов с ревматоидным артритом // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 2. – С. 12–16. – URL: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2\(70\)-12-16](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-12-16).
- Akbal N., Aydin K., Tezcan M.E. Metabolic syndrome is not uncommon in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients // Neth. J. Med. – 2019. – Vol. 77, no. 6. – P. 204–209.

7. Ferraz-Amaro I., González-Juanatey C., López-Mejias R., et al. Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis // Mediators of Inflammation. – 2013. – Article ID 710928. – P. 11. – URL: <https://doi.org/10.1155/2013/710928>

8. Hallajzadeh J., Safiri S., Mansournia M.A., et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, no. 3. – e0170361. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170361>

#### REFERENCES

1. Aleksandrov V.A., Orlov A.A., Aleksandrov A.V., et al. Vybor metoda opredelenija raschetnoj skorosti klubochkovej fil'tracii u zhenshhin s revmatoidnym artritom [Choice of the method for determining the glomerular filtration rate in women with rheumatoid arthritis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2020, no. 3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id = 29893> (date of viewing: 01.07.2020). <https://doi.org/10.17513/spno.29893>. (In Russ.; abstr. in Engl.)

2. Ahverdjan Ju.R., Zavodovskij B.V., Poljakova Ju.V., Sivordova L.E., Papichev E.V. Vzaimosvjaz' mezhdu immunologicheskimi i tradicionnymi markerami vospalenija u pacientov s revmatoidnym artritom [The relationship between immunological and traditional markers of inflammation in patients with rheumatoid arthritis]. *Vjatskiy medicinskiy vestnik* [Vyatka medical bulletin], 2018, no 4 (60), pp. 4–7. (In Russ.; abstr. in Engl.)

3. Oranskij S.P., Eliseeva L.N., Kurinnaja V.P., Davydova A.F. Porazhenie pochek pri revmatoidnom artrite: svjaz' s faktorami serdechno-sosudistogo riska [Kidney injury

in rheumatoid arthritis: relationship with cardiovascular risk factors]. *Nefrologija* [Nephrology], 2017, no. 5 (21), pp. 42–47. URL: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-44-53>. (In Russ.; abstr. in Engl.)

4. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., et al. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaja bolezn' pochek: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniju [National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches]. *Nefrologija* [Nephrology], 2012, no. 1 (16), pp. 89–115. URL: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>. (In Russ.; abstr. in Engl.)

5. Trubnikova N.S., Shilova L.N., Aleksandrov A.V. Problemy komorbidnogo fona u pacientov s revmatoidnym artritom [Comorbid problems in patients with rheumatoid arthritis]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of Volgograd State Medical University], 2019, no. 2, pp. 12–16. URL: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2\(70\)-12-16](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-12-16). (In Russ.; abstr. in Engl.)

6. Akbal N., Aydin K., Tezcan M.E. Metabolic syndrome is not uncommon in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients. *Neth J Med.*, 2019, vol. 77, no. 6, pp. 204–209.

7. Ferraz-Amaro I., González-Juanatey C., López-Mejias R., et al. Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis. Mediators of Inflammation, 2013, Article ID 710928, p. 11. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/710928>.

8. Hallajzadeh J., Safiri S., Mansournia M.A., et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2017, vol. 12, no. 3, e0170361. Published 2017 Mar 23. URL: <https://doi:10.1371/journal.pone.0170361>.

#### Контактная информация

**Александров Владислав Андреевич** – ассистент кафедры госпитальной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: [alexandrow666@mail](mailto:alexandrow666@mail)