

surgery: a prospective cohort study // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 1597–1605.

11. Ostermann M, Taube D, Morgan CJ, Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture // Intensive Care Med. 2000. Vol. 26. P. 565–571.

12. Thakar CV, Liangos O, Yared J-P, et al. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: validation and re-definition of a risk stratification algorithm // Hemodial Int. 2003. Vol. 7. P. 143–147.

13. Thakar CV, Worley S, Arrigain S. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function // Kidney Int. 2005. Vol. 67. P. 1112–1119.

14. Vives M, Monedero P, Perez-Valdivieso JR, et al. External validation and comparison of three scores to predict renal replacement therapy after cardiac surgery: A multicenter cohort // Int. J. Artif. Organs. 2011. Vol. 34 (4). P. 329–338.

15. Zarragoikoetxea Jauregui I, Aguero Ramon-Llin J, Almenar Bonet L, et al. Major complications in the recovery unit following heart transplant: incidence and risk factors // Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. 2008. Vol. 55 (9). P. 535–540.

Дата получения статьи: 17.06.11

Дата принятия к печати: 5.10.11

## Профиброгенные цитокины и состояние внутрипочечного кровотока у больных системной красной волчанкой с вторичным антифосфолипидным синдромом

**К.А. Нагорнова<sup>1</sup>, О.В. Бугрова<sup>1</sup>, Е.Н. Столярова<sup>2</sup>, Н.А. Овчинникова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»

<sup>2</sup> ГУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»

<sup>3</sup> ООО «Клиника промышленной медицины Оренбурггазпром», г. Оренбург

## Profibrogenic cytokines and intrarenal blood flow in patients with systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome

**K.A. Nagornova<sup>1</sup>, O.V. Bugrova<sup>1</sup>, E.N. Stolyarova<sup>2</sup>, N.A. Ovchinnikova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Orenbourg State Medicine Academy

<sup>2</sup> Orenbourg Regional Clinical Hospital

<sup>3</sup> «Clinic of Industrial Medicine Orenbourgazprom» Ltd., Orenbourg city

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, вторичный антифосфолипидный синдром, моноцитарный хемотаксический протеин-1, коллаген IV типа, внутрипочечная гемодинамика.

Сцелью изучения профиброгенных цитокинов – моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta_1$ ) и коллагена IV типа в моче, параметров внутрипочечной гемодинамики, у больных системной красной волчанкой (СКВ) при наличии вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) обследован 91 больной достоверной СКВ, из них у 27 отмечался АФС. Содержание MCP-1 в сыворотке и моче, TGF- $\beta_1$  и коллагена IV типа в моче определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов; исследование внутрипочечной гемодинамики проводили методом ультразвукового сканирования артерий (УЗДГ) почек с использованием импульсно-волнового доплеровского режима и в режиме доплеровского картирования на аппарате TOSHIBA. У больных СКВ с АФС наблюдалось преимущественно увеличение маркеров фиброобразования – TGF- $\beta_1$  и коллагена IV типа в моче, при меньшем уровне цитокина воспаления и фиброобразования – MCP-1 по сравнению с больными СКВ без АФС. Имелась достоверная взаимосвязь повышенного содержания коллагена IV типа мочи с наличием АФС. Внутрипочечный кровоток по сегментарным и паренхиматозным сосудам у больных АФС характеризовался снижением скоростных параметров, неравномерностью его с увеличением, либо падением сосудистого сопротивления. Отмечалась взаимосвязь скоростных параметров кровотока и индексов сосудистого сопротивления с уровнем креатинина крови, СКФ и коллагена IV типа в моче.

Адрес для переписки: 460048, Оренбург, ул. Салмышская, д. 39/1, кв. 80

Телефон: +7-906-833-48-77. Бугрова О.В.

E-mail: bugrov@pochta.ru

**In order to study profibrogenic cytokines – monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), transforming growth factor (TGF- $\beta_1$ ) and type IV collagen in urine, the parameters of intrarenal hemodynamics in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in the presence of a secondary antiphospholipid syndrome (APS) 91 patient with SLE have been examined. APS was found in 27 of them. The content of MCP-1 in serum and urine, TGF- $\beta_1$  and type IV collagen in urine were measured by ELISA using commercial kits. Intrarenal hemodynamic study was performed by an ultrasound scan of the arteries with a Toshiba apparatus. In SLE patients with APS we observed higher levels of fibrosis markers: TGF- $\beta_1$  and type IV collagen in urine and lower levels of inflammation and cytokine fibrosis (estimated by MCP-1) compared to SLE patients without APS. A statistically significant correlation of collagen type IV in urine with the presence of APS was found. Intrarenal blood flow in segmental and parenchymal vessels in patients with APS was characterized by lower blood speed, its unevenness, increased or decreased vascular resistance. There is significant correlation between blood flow velocity and vascular resistance vs. blood creatinine levels, GFR, and type IV collagen in urine.**

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, secondary antiphospholipid syndrome, monocyte chemotactic protein-1, type IV collagen, intrarenal hemodynamics.

## Введение

Проблема прогрессирования почечного поражения при системной красной волчанке (СКВ) является одной из весьма актуальных, поскольку исход нефрита во многом определяет прогноз болезни. Тубулоинтерстициальное повреждение, с которым тесно коррелирует снижение почечной функции, ассоциируется с продукцией медиаторов воспаления, обеспечивающих приток лейкоцитов и моноцитов и формирование воспалительного инфильтрата [3, 7, 23, 24].

Важнейшим фактором, приводящим к накоплению в очаге воспаления иммунокомпетентных клеток и поддерживающим интерстициальное воспаление, является моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), который экспрессируют клетки тубулярного эпителия [21, 24]. С другой стороны, MCP-1 оказывает профиброгенное действие вследствие стимуляции секреции им основного профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), что влечет синтез экстрацеллюлярного матрикса коллагена IV типа, и, как следствие, развитие гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [2, 22, 23].

Показано, что уровни MCP-1 и TGF- $\beta_1$  у больных СКВ коррелируют с активностью волчаночного нефрита (ВН), тяжестью морфологических изменений в почечной ткани [1, 10]. Важность роли коллагена IV типа в изменении структуры и функции клубочков и развитии гломерулосклероза при СКВ была определена только в экспериментальных работах [9]. Ранее не проводившаяся оценка цитокинов и коллагена IV типа представляется весьма интересной у больных СКВ при наличии вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС), в связи с возможным развитием тромботической микроангиопатии почечных сосудов, что приводит и к более раннему и тяжелому развитию тубулоинтерстициального фиброза [5]. Представляется также актуальным сопоставление профиброгенных факторов почечного поражения для выявления их прогностической значимости у этой категории больных с параметрами внутривисцеральной гемодинамики, оцениваемой методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), ранее продемонстрировавшим возможности в диагностике ишемического характера поражения почек [4, 12].

## Материалы и методы

С целью оценки профиброгенных цитокинов и состояния внутривисцерального кровотока у больных системной красной волчанкой с вторичным анти-

фосфолипидным синдромом обследован 91 больной с достоверной СКВ, большинство составляли женщины – 84 (92,3%), средний возраст  $37,35 \pm 11,99$  года, с давностью болезни  $9,47 \pm 8,1$  года, преимущественно хроническим течением – 48 (52,7%) и II степенью активности – 54 (59,3%).

Контрольную группу составили 30 человек, относительно здоровых, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами СКВ.

Не включались в исследование (основную и контрольную группы) лица с наличием сахарного диабета и иным поражением почек (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, поликистоз почек). Диагноз СКВ устанавливали на основании критериев ACR (1997).

Оценка клинической активности СКВ проводилась по критериям В.А. Насоновой (1972), в баллах по шкалам SLEDAI-K2 и SLAM, повреждения – по шкале SLICC/ACR. Наличие АФС устанавливали в соответствии с критериями г. Саппоро, 1999, уточненными в г. Сиднее, 2006 [16].

Средние значения индексов активности SLEDAI-K2 и SLAM у пациентов СКВ составили –  $12,05 \pm 7,78$  и  $10,6 \pm 4,7$ , повреждения (SLICC/ACR) –  $2,6 \pm 1,7$ . У 27 (30%) выявлен вторичный АФС: у 11 отмечались венозные тромбозы, у 7 – артериальные, у 2 – их сочетание, у 5 – акушерская патология в сочетании с тромбозами. Антифосфолипидные антитела в диагностических титрах с интервалом в 12 недель [15] выявлены: волчаночный антикоагулянт (ВА) – у 3, антикардиолипиновые (АКЛ) – у 3, их сочетание – у 14, к  $\beta_2$ -гликопротеину I и ВА – у 3, сочетание ВА, АКЛ и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину I – у 2.

Поражение почек диагностировано у 63 пациентов с СКВ (69,2%): в виде ВН – у 60 (92,3%); активные варианты с нефротическим синдромом (НС) – у 27 (52,9%), с выраженным мочевым синдромом (ВМС) – у 24 (47,1%), неактивный нефрит (НН) – у 9 (15,3%). У 3 пациентов из 63 выявлены клинико-лабораторные изменения в виде скудного мочевого осадка, не удовлетворяющего критериям ВН, тяжелая артериальная гипертония (АГ) и снижение СКФ, которые были расценены как признаки возможной АФС-ассоциированной нефропатии (АФСН) [5, 11].

Безусловно, неспецифичность данных симптомов делает это суждение при отсутствии морфологической верификации только предположительным, однако при отсутствии других причин (вторичного характера и злокачественной эссенциальной АГ, хронического пиелонефрита, мочекаменной болезни, поликистоза почек, сахарного диабета) представлялось возможным.

Оценивали уровень креатинина сыворотки крови, суточной экскреции белка с мочой, отнесенной к массе

тела в килограммах, осадок мочи, пробу Зимницкого, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD [14]. Клинические варианты ВН определяли по классификации И.Е. Тареевой (1995); активность ВН – по шкале SLICC RA/RE [18]. Оценку МСР-1 в сыворотке и моче проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора human МСР-1, TGF- $\beta_1$  и коллагена IV типа в моче – методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью наборов для количественного определения human МСР-1, TGF- $\beta_1$  и Biotrin Urinary Collagen IV EIA (США). 80 обследованным проводилось исследование внутрпочечной гемодинамики методом ультразвукового сканирования артерий (УЗИ) почек с использованием импульсно-волнового доплеровского режима и в режиме доплеровского картирования (ЦДК) на аппарате TOSHIBA. Слева и справа на уровне устья, ствола почечной артерии, сегментарных и паренхиматозных артерий верхнего, среднего и нижнего сегментов почки, что соответствует междольевым, дуговым и междольковым артериям, оценивали показатели: систолическую (Vs), диастолическую (Vd) скорости кровотока, индексы резистивности (RI) и пульсаторности (PI).

Полученные материалы были подвергнуты статистической обработке в программе Statistika 6.0 (фирмы StatSoft Inc.) методами вариационной статистики (средний показатель – M, стандартное отклонение – SD). Использовались стандартные параметрические (критерий Стьюдента) методы при нормальном распределении выборки на гистограмме частот и непараметрические методы (критерий Манна–Уитни) при асимметрии – при проверке достоверности показателей разницы. В случае малого числа наблюдений применяли точный критерий Фишера. Различия средних величин, коэффициенты корреляции признавались статистически значимыми (достоверными) при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика по давности, активности, течению СКВ 27 (30%) больных с вторичным АФС была сопоставима с 63 (70%) пациентами без АФС, в связи с чем объем иммуносупрессивной терапии был в этих группах сопоставим. Поражение почек диагностировано у 18 из 27 пациентов с АФС (66,7%), причем у 13 из 18 (72,2%) были клинические признаки активных вариантов ВН (8 – с НС, 5 – с ВМС), у 2 из 18 (11,1%) – неактивного ВН с ММС. У больных с ВН и АФС суточная протеинурия оказалась достоверно выше; имелась тенденция к снижению СКФ и росту уровня креатинина сыворотки (табл. 1).

Еще у 3 пациентов из 18 с АФС (16,7%) выявлены клинические признаки возможной АФС-ассоциированной нефропатии (АФСН). Особенностей клинического течения СКВ у этих пациентов не отмечалось. Для этой подгруппы в сравнении с АФС без признаков АФСН было характерно достоверное повышение уровня антител к кардиолипину ( $94,1 \pm 118,5$  и  $26,2 \pm 48,9$  ЕД/л соответственно,  $p < 0,05$ ), АД, креатинина крови ( $104,3 \pm 27,0$  и  $94,9 \pm 101,3$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), снижение СКФ ( $58,1 \pm 4,8$  и  $91,44 \pm 36,1$  мл/мин,  $p < 0,05$ ) при наличии скудного мочевого осадка.

Содержание МСР-1, TGF- $\beta_1$  и коллагена IV типа в моче у больных АФС и без АФС было значимо выше, чем в контроле. Содержание МСР-1 в сыворотке при наличии АФС было сопоставимо, а у лиц без АФС – значимо выше контроля (табл. 2). Уровни МСР-1 в моче оказались значимо ниже, а коллагена и TGF- $\beta_1$  – выше в группе с АФС, чем без АФС. Имелась достоверная взаимосвязь повышенного содержания коллагена IV типа мочи с наличием АФС ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,04$ ).

В группе ВН с АФС уровни МСР-1 в сыворотке и моче были достоверно ниже, чем при ВН без АФС. Уровни TGF- $\beta_1$  и коллагена IV типа в обеих подгруппах были значимо выше контроля, но в подгруппе ВН с АФС их содержание оказалось выше, чем в подгруппе ВН без АФС (табл. 3). У 3 пациентов с возможной АФСН наблюдалось значимое возрастание профибробенных цитокинов (МСР-1 сыворотки –  $494,7 \pm 461,6$ , мочи –  $229,0 \pm 148,2$  пг/мл, TGF- $\beta_1$  в моче –  $1020,0 \pm 572,4$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) по сравнению с подгруппой больных с АФС ( $389,0 \pm 511,1$ ;  $197,48 \pm 163,84$  и  $926,4 \pm 333,97$  пг/мл соответственно). Уровень коллагена IV типа в моче был сопоставим в обеих подгруппах (АФСН –  $6,1 \pm 6,86$  и АФС –  $6,3 \pm 9,52$  мкг/мл).

Таблица 1

### Некоторые клинико-лабораторные особенности у больных активным ВН с АФС

Параметр	ВН без АФС (n = 38)	ВН с АФС (n = 13)	Контроль (n = 30)
Креатинин, мкмоль/л	96,97 ± 72,76*	114,62 ± 135,58*	67,43 ± 8,29
СКФ по формуле MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	84,04 ± 39,76	82,58 ± 43,19	94,9 ± 17,0
Суточная протеинурия, г/л в сутки	0,83 ± 1,77* #	2,14 ± 2,98** #	0
САД, мм рт. ст.	128,24 ± 21,47**	135,77 ± 23,97***	116,73 ± 6,81
ДАД, мм рт. ст.	82,45 ± 11,03**	84,23 ± 11,52**	75,9 ± 5,04

Примечание. \* – достоверное изменение показателя –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с контролем; # – достоверное изменение показателя –  $p < 0,05$  по сравнению с группой ВН без АФС.

Таблица 2

### Профибробенные цитокины у больных СКВ с АФС

Параметр	АФС (n = 28)	Без АФС (n = 52)	Контроль (n = 30)
МСР-1 в сыворотке, пг/мл	400,32 ± 499,1	547,35 ± 622,98*	338,7 ± 81,93
МСР-1 в моче, пг/мл	200,86 ± 159,96***	381,7 ± 530,52***	88,05 ± 48,48
TGF- $\beta_1$ в моче, пг/мл	936,43 ± 352,53***	843,8 ± 247,45***	687,0 ± 69,59
Коллаген IV типа в моче, мкг/мл	6,28 ± 9,17**	2,35 ± 2,14***	1,07 ± 0,38

Примечание. \* – достоверное изменение показателя –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с контролем.



Таблица 3  
Профиброгенные цитокины у больных СКВ с ВН  
в зависимости от наличия АФС

Параметр	ВН с АФС (n = 15)	ВН без АФС (n = 45)	Контроль (n = 30)
МСР в сыворотке, пг/мл	319,2 ± 173,13#	618,13 ± 692,41***# p = 0,05	338,7 ± 81,93
МСР в моче, пг/мл	190,2 ± 171,6***#	471,83 ± 599,74*** # p = 0,04	88,05 ± 48,48
TGF-β <sub>1</sub> в моче, пг/мл	977,33 ± 409,42***	848,61 ± 272,59***	687,0 ± 69,59
Коллаген IV типа в моче, мкг/мл	5,64 ± 9,38***#	2,42 ± 2,43**# p = 0,03	1,07 ± 0,38

Примечание. \* – достоверное изменение показателя –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с контролем, # – достоверное изменение показателя при сравнении между подгруппами –  $p < 0,05$ .

Анализ состояния внутриспочечного кровотока у больных с наличием и отсутствием вторичного АФС достоверной разницы параметров не обнаружил (табл. 4). На уровне паренхиматозных артерий всех сегментов отмечалось падение скоростных параметров кровотока, значимое – в паренхиматозных артериях среднего и нижнего сегментов слева по сравнению с контролем.

Индексы сосудистого сопротивления были значимо выше, чем в контроле. На уровне сегментарных артерий при АФС отмечалось повышение систолической скорости и снижение диастолической по сравнению с контролем, но не достоверно. Все параметры кровотока были сопоставимы в целом с группой без АФС, выявлена тенденция к некоторому снижению индекса пульсативности в группе с АФС. У пациентов с ВН при наличии и отсутствии АФС сохранялась аналогичная динамика показателей, без достоверной разницы, но с тенденцией к снижению скоростных показателей и росту индексов сопротивления на уровне паренхиматозных артерий в подгруппе АФС.

Полученные данные подтверждались достоверной отрицательной корреляцией систолической и диастолической скоростей во внутриспочечных артериях с индексом клинической активности волчаночного нефрита SLICC RA/RE ( $V_s$ ,  $r = -0,31$ ,  $V_d$ ,  $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ).

При качественном анализе пациентов из группы АФС было обнаружено, что у 4 пациентов отмечалась «мозаичность» – чередование участков обеднения и усиления кровотока – с резким падением индексов сосудистого сопротивления при относительно неизменных скоростных показателях на уровне мелких внутриспочечных сосудов. Изменения внутриспочечной гемодинамики в виде выраженной неравномерности кровотока были у пациентов с признаками АФСН: на уровне сегментарных и паренхиматозных артерий верхнего сегмента все показатели оказались сниженными.

Индексы сосудистого сопротивления оказались в целом выше в группе АФСН (табл. 5). Полученные данные подтверждались достоверной отрицательной корреляцией индексов сосудистого сопротивления при АФС во внутриспочечных сосудах с уровнем суточной протеинурии ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$ ) и СКФ ( $r = -0,26$ ,  $p <$

Таблица 4  
Состояние гемодинамики во внутриспочечных  
артериях у больных СКВ с АФС

Параметр		АФС (n = 25)	Без АФС (n = 55)	Контроль (n = 25)
Сегментарные артерии	Vps, см/с	45,02 ± 13,33	41,69 ± 10,47	41,0 ± 7,86
	Ved, см/с	15,33 ± 6,24	14,54 ± 4,51**	17,56 ± 4,58
	Vmean, см/с	26,14 ± 9,09	24,01 ± 5,72	26,26 ± 4,75
	PI	1,18 ± 0,23***	1,15 ± 0,28***	0,89 ± 0,01
	RI	0,66 ± 0,07***	0,65 ± 0,07***	0,57 ± 0,06
S/D	3,1 ± 0,66	3,09 ± 0,85	2,39 ± 0,35	
Паренхиматозные артерии в/с	Vps, см/с	20,82 ± 5,22	22,64 ± 5,31	24,56 ± 4,21
	Ved, см/с	7,65 ± 2,12**	8,3 ± 2,11*	9,62 ± 1,12
	Vmean, см/с	12,28 ± 3,2**	13,24 ± 2,97*	15,02 ± 1,84
	PI	1,06 ± 0,19	1,1 ± 0,25*	0,99 ± 0,12
	RI	0,63 ± 0,06	0,64 ± 0,06*	0,61 ± 0,04
S/D	2,75 ± 0,5	2,8 ± 0,6	2,76 ± 0,29	
Паренхиматозные артерии с/с	Vps, см/с	21,46 ± 5,82***	22,12 ± 5,02***	26,28 ± 3,84
	Ved, см/с	7,84 ± 2,48***	8,2 ± 2,24***	11,22 ± 1,34
	Vmean, см/с	12,72 ± 3,49**	13,1 ± 3,15**	17,0 ± 1,84
	PI	1,08 ± 0,26**	1,09 ± 0,26**	0,89 ± 0,14
	RI	0,63 ± 0,08***	0,63 ± 0,07***	0,57 ± 0,05
S/D	2,88 ± 0,76	2,82 ± 0,59	2,37 ± 0,28	
Паренхиматозные артерии н/с	Vps, см/с	21,9 ± 6,55***	20,92 ± 4,39***	26,18 ± 5,3
	Ved, см/с	7,71 ± 2,31***	7,61 ± 1,8***	11,1 ± 2,55
	Vmean, см/с	12,76 ± 3,98**	11,97 ± 2,64**	16,96 ± 3,76
	PI	1,1 ± 0,19***	1,11 ± 0,24***	0,89 ± 0,08
	RI	0,64 ± 0,06***	0,63 ± 0,07***	0,58 ± 0,03
S/D	2,88 ± 0,48	2,82 ± 0,52	2,38 ± 0,19	

Примечание. PI – пульсаторный индекс, RI – индекс резистивности; \* – достоверное изменение показателя –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с контролем; в/с – верхний сегмент, с/с – средний сегмент, н/с – нижний сегмент паренхиматозных почечных артерий.

0,05). В целом по группе СКВ имелась обратная взаимосвязь скоростных параметров кровотока во внутриспочечных артериях с уровнем креатинина крови ( $V_s$   $r = -0,39$ ,  $V_s$   $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем коллагена IV типа в моче ( $V_s$   $r = -0,28$ ,  $V_d$   $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ).

Учитывая данные корреляционного анализа, мы проанализировали состояние внутриспочечного кровотока у больных с АФС и без него, имевших достоверно повышенный и нормальный уровень коллагена IV типа в моче. Во всех 4 подгруппах у большинства больных отмечался ВН. В соответствующих подгруппах с повышенным уровнем коллагена IV типа (табл. 6) имелась явная тенденция к уменьшению скоростей кровотока и индексов сосудистого сопротивления, однако у больных при наличии АФС в подгруппе высокого коллагена

**Таблица 5**  
**Индексы сосудистого сопротивления**  
**во внутривисцеральных артериях у больных**  
**СКВ с АФСН**

Артерии	Параметр	АФСН (n = 3)	Без АФСН (n = 22)	Контроль (n = 25)
Сегментарные	PI	1,43 ± 0,13***	1,15 ± 0,22***	0,89 ± 0,01
	RI	0,74 ± 0,05***	0,65 ± 0,07***	0,57 ± 0,06
Паренхиматозные в/с	PI	1,13 ± 0,28	1,05 ± 0,18*	0,99 ± 0,12
	RI	0,65 ± 0,06	0,62 ± 0,06*	0,61 ± 0,04
Паренхиматозные с/с	PI	1,4 ± 0,52**	1,04 ± 0,18**	0,89 ± 0,14
	RI	0,72 ± 0,1***	0,62 ± 0,07***	0,57 ± 0,05
Паренхиматозные н/с	PI	1,28 ± 0,2***	1,08 ± 0,18***	0,89 ± 0,08
	RI	0,7 ± 0,03***	0,64 ± 0,06***	0,58 ± 0,03

Примечание. PI – пульсаторный индекс, RI – индекс резистивности; \* – достоверное изменение показателя –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с контролем; в/с – верхний сегмент, с/с – средний сегмент, н/с – нижний сегмент паренхиматозных почечных артерий.

эта разница оказалась более значительна. Именно у этой категории больных мы отмечали и наиболее значительные визуальные признаки обеднения кровотока.

## Обсуждение

Учитывая общепризнанный факт взаимосвязи прогрессирования гломерулопатий, в том числе и волчаночного нефрита, с развитием тубулоинтерстициального поражения, в настоящее время большое внимание уделяется изучению роли различных медиаторов, прежде всего трансформирующего фактора роста  $\beta$ , моноцитарного хемотаксического протеина-1, под влиянием которых происходит формирование воспалительного инфильтрата в интерстиции. Была показана взаимосвязь концентрации MCP-1 и TGF- $\beta$  в моче с тяжестью ВН, MCP-1 – со снижением СКФ и степенью протеинурии, с морфологическим классом ВН; обнаружена связь с интерстициальным воспалением и фиброзом [19]. Однако в литературе нет сведений об изменениях MCP-1 и TGF- $\beta$  у больных СКВ с вторичным АФС. Роль основного молекулярного компонента фиброза – коллагена IV типа – при СКВ ранее не изучалась.

В нашем исследовании содержание MCP-1, TGF- $\beta_1$  и коллагена IV типа в моче и MCP-1 в сыворотке у больных СКВ (n = 80) оказалось значимо выше, чем в контроле, что, вероятно, может отражать как иммунное воспаление в тубулоинтерстиции, так и роль MCP-1, TGF- $\beta_1$  в патогенезе СКВ в целом, учитывая повышение изучаемых маркеров у больных вне зависимости от почечного поражения [2, 3, 12, 15, 25]. Однонаправленность изменения цитокинов MCP-1 и TGF- $\beta_1$  в моче подтверждалась в нашей работе значимой корреляцией показателей ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ). Взаимосвязи этих параметров с уровнем коллагена не было, однако в нашем исследовании повышение содержания коллагена IV коррелировало с выраженностью суточной протеинурии ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ). Как было показано в литературе, повышенная продукция и сниженная деградация коллагена IV типа может приводить к экстрацеллюлярной аккумуляции хроматина и, таким образом, к поддержанию и даже усугублению процесса отложения аутоантител на базальной мембране клубочков [17]. В связи с этим рост коллагена IV типа в моче также может отражать и активность почечного поражения при СКВ.

При наличии вторичного АФС мы отметили ряд отличий в содержании изучаемых факторов. Прежде всего у этих больных содержание MCP-1 в сыворотке было схожим с лицами без АФС, что, возможно, ожидаемо с точки зрения сопоставимости этих

**Таблица 6**  
**Состояние гемодинамики во внутривисцеральных артериях у больных**  
**СКВ с повышенным уровнем коллагена IV типа в моче**

Артерии	Контроль (n = 25)	АФС		Без АФС		
		Коллаген $\uparrow$ (n = 13)	Коллаген N (n = 11)	Коллаген $\uparrow$ (n = 23)	Коллаген N (n = 21)	
Сегментарные	Vps, мм/с	41,0 ± 7,86	44,5 ± 14,7	45,4 ± 12,7	39,4 ± 10,3	42,5 ± 10,6
	Ved, мм/с	17,56 ± 4,58	15,1 ± 6,9	15,5 ± 5,9	14,5 ± 4,7*	15 ± 4,8*
	PI	0,89 ± 0,01	1,2 ± 0,22***	1,16 ± 0,25***	1,09 ± 0,24*	1,11 ± 0,25**
	RI	0,57 ± 0,06	0,67 ± 0,06***	0,66 ± 0,08***	0,63 ± 0,07***	0,66 ± 0,06***
Паренхиматозные верхнего сегмента	Vps, мм/с	24,56 ± 4,21	19,9 ± 4,6**	21,6 ± 5,7*	21,7 ± 6,3*	23,0 ± 4,5
	Ved, мм/с	9,62 ± 1,12	7,5 ± 2,1***	7,8 ± 2,2***	8,2 ± 2,6**	8,7 ± 1,9*
	PI	0,99 ± 0,12	1,07 ± 0,18	1,06 ± 0,2	1,05 ± 0,19	1,08 ± 0,21*
	RI	0,61 ± 0,04	0,63 ± 0,06	0,63 ± 0,07	0,62 ± 0,06	0,63 ± 0,05
Паренхиматозные среднего сегмента	Vps, мм/с	26,28 ± 3,84	21,0 ± 5,6***	21,9 ± 6,2**	21,0 ± 5,3***	22,9 ± 5,0***
	Ved, мм/с	11,22 ± 1,34	7,8 ± 2,6***	7,8 ± 2,5***	7,9 ± 2,1***	8,9 ± 2,6***
	PI	0,89 ± 0,14	1,07 ± 0,35**	1,1 ± 0,17**	1,06 ± 0,2***	1,04 ± 0,24***
	RI	0,57 ± 0,05	0,62 ± 0,09*	0,64 ± 0,06**	0,62 ± 0,05***	0,62 ± 0,07***
Паренхиматозные нижнего сегмента	Vps, мм/с	26,18 ± 5,3	21,0 ± 7,4***	22,6 ± 6,0**	19,8 ± 4,7***	21,5 ± 4,4***
	Ved, мм/с	11,1 ± 2,55	7,6 ± 2,1***	7,8 ± 2,6***	7,4 ± 1,8***	7,9 ± 1,9***
	PI	0,89 ± 0,08	1,07 ± 0,23**	1,13 ± 0,15**	1,06 ± 0,18***	1,11 ± 0,23***
	RI	0,58 ± 0,03	0,63 ± 0,07*	0,66 ± 0,05**	0,62 ± 0,07***	0,63 ± 0,07***

двух групп больных в нашем исследовании по активности болезни. Однако в моче у больных АФС уровень МСР-1 оказался значимо ниже, а коллагена и TGF- $\beta_1$  – выше. Имелась также достоверная взаимосвязь коллагена IV типа мочи с наличием АФС ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,04$ ). Тенденция к росту профиброгенных факторов (TGF- $\beta_1$  и коллагена IV типа в моче) при снижении МСР-1 в сыворотке и моче проявилась и при анализе этих параметров у больных с клиническими признаками ВН на фоне АФС по сравнению с пациентами, имеющими ВН без АФС. С одной стороны, возможно, это было связано с тем, что в подгруппе пациентов с ВН и АФС уровни креатинина сыворотки крови, суточной протеинурии, средние значения АД оказались выше, и функция почек была ниже. С другой стороны, превалирование профиброгенных факторов над цитокинами активности воспаления (в данном случае – МСР-1) может отражать и иной механизм почечного поражения в условиях антифосфолипидного синдрома с ускоренным развитием нефросклероза [5, 17].

Суждение о возможности поражения почек по типу АФС-ассоциированной нефропатии было вынесено на основании клинико-лабораторных изменений [5, 11] у 3 пациентов со вторичным АФС высокопозитивных по антикардиолипидным антителам (АКЛ), имевших синдром тяжелой артериальной гипертензии, снижение СКФ и скудный мочевой осадок, не удовлетворяющий критериям ВН. G. Magoni при многофакторном анализе показала, что АКЛ-позитивность наряду с высоким уровнем сывороточного креатинина в дебюте нефропатии и морфологическим индексом склероза являются самостоятельными прогностическими факторами, предсказывающими развитие необратимого ухудшения функции почек [18]. У наших пациентов на фоне описанной клинической картины наблюдалось также значимое возрастание МСР-1 и TGF- $\beta_1$  по сравнению с контролем и подгруппой больных АФС, уровень коллагена IV типа в моче был высок и сопоставим в обеих подгруппах. Безусловно, анализ у столь малого числа пациентов без морфологического подтверждения не позволяет сделать какие-либо выводы, однако факт наибольшего роста профиброгенных цитокинов в этих случаях заслуживает внимания.

Таким образом, при наличии ВН и в трех случаях возможной тромботической микроангиопатии почечных сосудов на фоне вторичного АФС у больных СКВ по сравнению с ВН без АФС достоверно превалировали профиброгенные факторы TGF- $\beta_1$  и коллагена IV типа и снижался МСР-1, что может отражать интра-ренальный процесс фиброзной окклюзии пораженных сосудов вследствие вторичной активации ренин-ангиотензиновой системы и стимуляции синтеза факторов роста, в частности TGF- $\beta_1$ , при определенной выраженности иммуновоспалительных реакций [5, 11].

Оценка внутрисосудового кровотока в сегментарных и паренхиматозных артериях верхнего, среднего и нижнего сегментов почек продемонстрировала в среднем снижение скоростных показателей и достоверный рост индексов сопротивления, что свидетельствовало о снижении дистального кровотока при повышении сосудистого сопротивления, вероятно указывающего на вовлечение тубулоинтерстиция почки вследствие активного иммунного воспаления и сдавления сосудов

экстравазальным отеком, возможно, наличие склеротических изменений [12]. У больных АФС имелись аналогичные изменения внутрисосудового кровотока с тенденцией к ухудшению кровотока из-за падения скоростей и увеличения сопротивления сосудов, что, возможно, является следствием гиалиноза сосудов, приводящего к гломерулосклерозу и снижению клубочковой фильтрации [4, 12]. Это положение подтвердилось в нашем исследовании достоверной обратной взаимосвязью скоростных параметров кровотока во внутрисосудовых артериях с уровнем креатинина крови, а также индексов сосудистого сопротивления со значением СКФ (RI  $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ).

Однако в ряде случаев у пациентов с повышенным уровнем коллагена IV типа в моче, главным образом на фоне АФС, отмечалось обеднение кровотока вследствие падения скоростных параметров и снижения индексов сосудистого сопротивления. Аналогичное снижение кровотока и сосудистого сопротивления у больных гломерулонефритом в активный период заболевания также констатировано рядом авторов [6, 7, 13], что связывают с вовлечением в процесс тубулоинтерстициальной ткани (ТИК) либо шунтированием крови. С этим соображением, вероятно, согласуется наблюдаемый нами факт наиболее выраженных изменений внутрисосудового гемодинамики в виде выраженной неравномерности кровотока у пациентов с признаками возможной АФС-нефропатии. Возможно, шунтированию крови по мелким внутрисосудовым сосудам способствуют закономерные для АФС тромботические сосудистые изменения; маркером этих процессов может быть рост, в частности, коллагена IV типа в моче.

## Заключение

Таким образом, у больных СКВ с вторичным антифосфолипидным синдромом наблюдается увеличение маркеров фиброобразования – трансформирующего фактора роста и коллагена IV типа в моче, при меньшем уровне цитокина воспаления и фиброобразования – моноцитарного хемотаксического протеина-1 по сравнению с больными СКВ без вторичного АФС. Имеется достоверная взаимосвязь повышенного содержания коллагена IV типа мочи с наличием АФС. Внутрисосудовый кровоток по сегментарным и паренхиматозным сосудам у больных АФС характеризуется снижением скоростных параметров, неравномерностью – с увеличением либо падением сосудистого сопротивления. Имеется взаимосвязь скоростных параметров кровотока и индексов сосудистого сопротивления с повышением уровня креатинина и содержания коллагена в моче.

## Литература

1. Арзимова Н.А. Клинико-лабораторные и иммунные особенности поражения почек у больных системной красной волчанкой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2009.
2. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В. и др. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита // Терапевтический архив. 2006. № 5. С. 9–14.
3. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Межклеточные взаимодействия в патогенезе тубулоин-

- терстициального повреждения // Нефрология и диализ. 2002. № 4 (4). С. 255–259.
4. *Кирсанова Т.В., Козловская Н.Л., Кушинир В.В. и др.* Ультразвуковая доплерография почечных сосудов в диагностике поражения почек при тромботических микроангиопатиях // Нефрология и диализ. 2008. № 3–4. Т. 10. С. 219–225.
5. *Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А. и др.* Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом // Терапевтический архив. 2006. № 5. С. 21–31.
6. *Отгева Э.Н., Глазун Л.О., Островский А.Б.* Диагностическая ценность ультразвукового исследования при волчаночном нефрите // Науч.-практ. ревматология: Тез. Всерос. конф. с междуучастием «Медико-социальные проблемы костно-мышечных заболеваний в XXI веке» 2000. № 4. С. 82.
7. *Паунова С.С.* Патогенетические основы нефросклероза // Нефрология и диализ. 2005. № 7. С. 2.
8. *Палецук Л.А.* Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек // Нефрология и диализ. 2006. № 3. Т. 8. С. 225–232.
9. *Bergijk E.C., van Alderwegen I.E., Baelde H.J. et al.* Differential expression of collagen IV isoforms in experimental glomerulosclerosis // J. Pathol. 1998. Vol. 184. P. 307–315.
10. *Chan R.W.-Y., Lai F.M.-M., Li E.K.-M. et al.* Urinary mononuclear cell and disease activity of systemic lupus erythematosus // Lupus. 2006. Vol. 15. P. 262–267.
11. *Daugas E., Nochy D., Huong D.L. et al.* Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 42–52.
12. *Krumme B.* Renal Doppler sonography – update in clinical nephrology // Nephron. Clin. Pract. 2006. Vol. 103. P. 24–28.
13. *Lee S.K., Sheu C.S., Lin M.E. et al.* Color Doppler Ultrasound evaluation of renal parenchymal diseases // Ultrasound in Med. and Biol. 1994. Vol. 20 (Suppl. 1). P. 161.
14. *Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // Ann. Intern. Med. 1999. Vol. 130. P. 461–470.
15. *Lit L.C.W., Wong C.K., Tam L.S., Li E.K.M., Lam C.W.K.* Raised plasma concentration and ex vivo production of inflammatory chemokines in patients with systemic lupus erythematosus // Annals of the Rheumatic Diseases. 2006. Vol. 65. P. 209–215.
16. *Miyakis M., Lockshin D., Atsumi T. et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J. Thromb. Haemost. 2006. Vol. 4. P. 295–306.
17. *Mjelle J.E., Rekvig O.P., Fenton K.A.* Nucleosomes possess high affinity for glomerular laminin and collagen IV and bind nephritogenic antibodies in murine lupus-like nephritis // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. P. 1661–1668.
18. *Moroni G., Ventura D., Riva P. et al.* Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis // Am. J. Kidney Dis. 2004. Vol. 43 (1). P. 28–36.
19. *Petri M., Kasitanon N., Lee S.S. et al.* Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise // Arthr. 2008. Vol. 58 (6). P. 1784–1788.
20. *Rovin B.H., Song H., Birmingham D.J. et al.* Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 467–473.
21. *Seegerer S., Nelson P., Schlondorff D.* Chemokines, Chemokine Receptors and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11. P. 152–176.
22. *Viedt C., Orth S.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17. P. 2043–2047.
23. *Wolf G.* Renal injury due to renin–angiotensin–aldosterone system activation of the transforming growth factor- $\beta$  pathway // Kidney International. 2006. Vol. 70. P. 1914–1919.
24. *Wong M.G., Suzuki Y., Tanifuji C. et al.* Peritubular Ischemia Contributes More to Tubular Damage than Proteinuria in Immune-Mediated Glomerulonephritis // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 19. P. 290–297.
25. *Zheng S.G.* Transforming Growth Factor- $\beta$  Level: Indicator for Severity of Disease and Organ Damage in Patients with Systemic Lupus Erythematosus // J. Rheumatol. 2010. Vol. 37. P. 1983–1985.

Дата получения статьи: 27.06.11  
Дата принятия к печати: 15.08.11