

## ФАКТОРЫ РИСКА УСКОРЕННОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК В СТАДИИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Г.М. Орлова

(Иркутский государственный медицинский университет ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

**Резюме.** Исследованы факторы риска ускоренного течения хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных с 6 различными заболеваниями почек. Установлены факторы, ассоциированные с активностью, тяжестью и осложнениями нефропатии; а также универсальные, свойственные всем болезням, факторы (тяжелая АГ, суточная протеинурия больше 1 г, снижение антиокислительной активности крови в начальный период ХПН). Определено, что скорость прогрессирования ХПН после достижения креатининемии выше 0,5 ммоль/л одинакова при всех нефропатиях.

**Ключевые слова:** почечная недостаточность хроническая, факторы риска прогрессирования.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — симптомокомплекс, обусловленный постепенной и необратимой потерей функционирующей почечной ткани, характеризующийся нарастанием азотемии и другими гомеостатическими нарушениями. Морфологическим эквивалентом ХПН является нефросклероз.

Многочисленные исследования последних десятилетий позволили установить не только механизмы нефросклероза, связанные с самой «причинной» патологией почек, но и т.н. неспецифические, универсальные для всех нефропатий (табл. 1).

Таблица 1

Механизмы и факторы прогрессирования хронических болезней почек (цит. по А.Ю. Николаеву и соавт., 1999)

|      |                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I.   | Активность и характер почечного заболевания                                                                                                                                                                                           |
| II.  | Неспецифические универсальные факторы:<br>1. Внутр клубочковая гипертензия и гиперfiltrация<br>2. Протеинурия<br>3. Системная артериальная гипертензия<br>4. Гиперлипидемия<br>5. Гиперурикемия и гиперурикозурия<br>6. Курение и др. |
| III. | Усугубляющие факторы:<br>1. Интеркуррентная инфекция<br>2. Лекарственная токсичность<br>3. Дегидратация<br>4. Мочевая обструкция и др.                                                                                                |

Вышеперечисленные механизмы и факторы способствуют прогрессированию нефропатий на этапе течения почечного заболевания до появления азотемии. Можно предположить, что они сохраняют свое влияние на темпы прогрессирования нефросклероза и на более поздних этапах болезни, при явной почечной недостаточности. Важно также подтвердить универсальность неспецифических гемодинамических и метаболических факторов, обнаружив их действие не только при различных гломерулопатиях (гломерулонефрит, диабетическая нефропатия и др.), но и при малоизученных в этом отношении т.н. урологических нефропатиях (мочекаменная болезнь, патология единственной почки и др.). Кроме того, нельзя считать решенной проблему прогнозирования течения ХПН, определения срока наступления терминальной стадии почечной недостаточности у конкретного больного.

Таким образом, представляется весьма актуальным выявление факторов, ускоряющих течение уже развившейся ХПН при наиболее распространенных нефрологических и урологических заболеваниях почек. Уточнение этих факторов позволит прогнозировать темпы прогрессирования ХПН, осуществлять индивидуальную лечебную помощь, в конечном счете, влиять на продолжительность жизни пациентов с ХПН.

### Материалы и методы

С целью установления факторов риска ускоренного течения хронической почечной недостаточности было проведено наблюдательное исследование течения почечной недостаточности у 189 больных, достигших терминальной стадии ХПН и страдающих 6 наиболее частыми «причинными» заболеваниями почек: гломерулонефритом (50 пациентов), диабетической нефропатией (34), мочекаменной болезнью (28), артериальной гипертензией с почечным поражением (27), патологией единственной почки (28) и поликистозом почек (32). Пациенты разделились на 2 группы: основную группу составили больные с ускоренным прогрессированием почечной недостаточности, группу сравнения — с обычным течением ХПН. Ускоренное течение ХПН устанавливалось в тех случаях, когда средний ежемесячный прирост креатинина крови превышал средний показатель в группе больных с соответствующей патологией + 2σ. Для выявления факторов риска ускоренного прогрессирования ХПН группы подвергнуты сравнительному анализу с помощью метода «случай — контроль». В дальнейшем для выявления независимых предикторов ускоренного прогрессирования был применен метод пропорциональных интенсивностей Кокса — вариант регрессионного анализа, адаптированного к оценке влияния данных с цензурированными случаями на развитие временных событий. Случаи с ускоренным прогрессированием ХПН рассценивались как полные наблюдения, случаи с неускоренным течением ХПН — как цензурированные.

Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Расчеты выполнялись с помощью программы Биостатистика, версия 4.03 и SPSS, версия 10.5.

Среди факторов с возможным влиянием на ско-

рость прогрессирования ХПН была изучена антиокислительная активность некоторых ферментов крови. С этой целью применен метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), основанный на явлении резонансного поглощения электромагнитных волн веществами, имеющими неспаренные электроны, — парамагнитными центрами.

Запись спектров ЭПР производилась на радиоспектрометре «Рубин» отечественного производства. Концентрация парамагнитных центров (ПМЦ) крови определялась по способам, предложенным Р.Г. Сайфутдиновым (1983). Исследованы ПМЦ, принадлежащие супероксиддисмутазе (СОД) и глутатионредуктазе (ГР) эритроцитов, а также церулоплазмину (ЦП) плазмы.

Парамагнитные центры (ПМЦ) крови были изучены у 29 пациентов с ХПН вследствие хронического гломерулонефрита (ГН).

### Результаты и обсуждение

При изучении скорости прогрессирования ХПН у пациентов с 6 наиболее распространенными нефропатиями были оценены 2 взаимосвязанных показателя: продолжительность ХПН (от момента диагностики азотемии и до развития терминальной стадии почечной недостаточности) и средний ежемесячный прирост креатининемии.

Оказалось, что быстрее всего ХПН прогрессирует при ГН, самое медленное течение имеет ХПН при патологии единственной почки (ЕП). Примерно одинаковые темпы прогрессирования и продолжительность ХПН при мочекаменной болезни (МКБ) и поликистозе почек (ПП); также одинаковой, но значительно более низкий показатель продолжительности ХПН при диабетической нефропатии (ДН) и артериальной гипертензии (АГ). Эти результаты согласуются с данными других исследователей.

При сравнительном анализе кривых выживаемости больных с ХПН, страдающих различными почечными заболеваниями и имеющих разный исходный уровень креатинина крови, получены интересные закономерности. При этом выживаемость рассчитана как сочетанный показатель летальности от уремии и перехода на диализ («почечная смерть»). Так, существуют достоверные различия кривых выживаемости больных с исходным уровнем креатинина крови 0,14 — 0,2 ммоль/л, страдающих гломерулярными (ГН, ДН, АГ) и урологическими (МКБ, патология ЕП, ПП) нефропатиями (рис.1). Выживаемость больных с исходным уровнем креатинина крови 0,21 — 0,49 ммоль/л при различных заболеваниях отличается в меньшей степени (рис. 2). А кривые выживаемости больных с исходным уровнем креатинина крови 0,5 — 0,7 ммоль/л приблизительно одинаковы при всех нефропатиях (рис. 3).

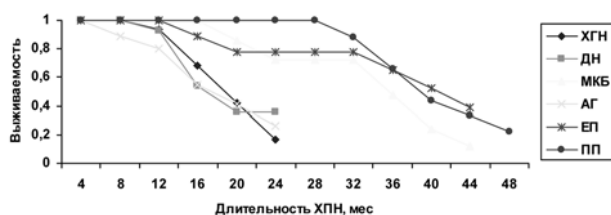


Рис. 1. Кривые выживаемости больных с ХПН вследствие различных нефропатий при исходном уровне креатинина крови 0,14 — 0,2 ммоль/л.

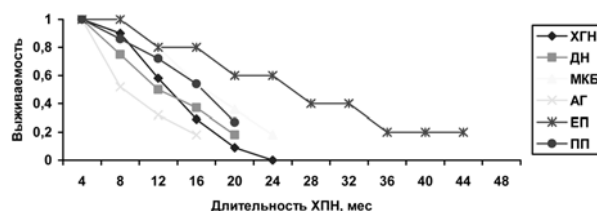


Рис. 2. Кривые выживаемости больных с ХПН вследствие различных нефропатий при исходном уровне креатинина крови 0,21 — 0,44 ммоль/л.

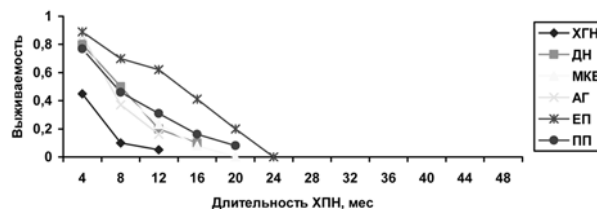


Рис. 3. Кривые выживаемости больных с ХПН вследствие различных нефропатий при исходном уровне креатинина крови 0,45 — 0,7 ммоль/л.

Полученные результаты позволяют предположить, что течение ХПН после достижения креатининемии выше 0,5 ммоль/л мало зависит от вида и характера причинной нефропатии. Вероятно, в этот период прогрессирование ХПН при любой патологии определяется в большей степени уменьшением функционирующей почечной ткани и гемодинамическим ремоделированием клубочков, и почечная недостаточность имеет неуклонное течение с приблизительно одинаковыми темпами прогрессирования при всех нефропатиях.

Сравнительный анализ двух групп больных позволил установить, что при хроническом гломерулонефрите фактором риска ускоренного течения ХПН является сочетанное воздействие следующих факторов: возраст больного с ХПН младше 40 лет, возраст в момент диагностики ГН младше 20 лет, нефротический синдром в период ХПН и диастолическое АД (ДАД) 120 мм рт. ст. и выше.

При диабетической нефропатии независимыми предикторами (т.е. действующими самостоятельно, независимо от сочетания с какими — либо другими факторами) ускоренного течения ХПН являются: возраст больных с ХПН младше 20 лет (сахарный диабет 1 типа), младше 50 лет (сахарный диабет 2 типа), перенесение различных хирургических операций в период ХПН. Кроме того, высокий риск ускоренного течения ХПН определяется и при сочетании действия трех факторов: сахарный диабет 1 типа; возраст в момент диагностики ХПН младше 40 лет; нефротический синдром в период ХПН.

Независимыми предикторами ускоренного прогрессирования ХПН при урологических заболеваниях являются факторы, связанные с характером, тяжестью и активностью почечной патологии: при мочекаменной болезни — наличие гидронефроза, при патологии единственной почки — часто — или непрерывно — рецидивирующее течение мочевой инфекции в период ХПН, при поликистозе почек — эпизоды макрогематурии.

При анализе факторов риска ускоренного прогрессирования ХПН при различных нефропатиях, помимо воздействий, специфических для данного заболевания, оценивался и ряд универсальных воздействий: пол; возраст больного; возраст начала

почечного заболевания; возраст начала ХПН; место жительства; наличие, тяжесть и длительность артериальной гипертензии; наличие и выраженность различных метаболических сдвигов и т.д.

Подтверждено универсальное, свойственное всем нефропатиям, значение для определения риска ускоренного прогрессирования ХПН таких факторов, как суточная протеинурия больше 1 г (табл. 2), ДАД выше 120 мм рт. ст. (табл. 3).

Таблица 2

Относительный риск (rr) ускоренного прогрессирования ХПН в зависимости от наличия протеинурии больше 1 г в сутки

| Патология | ХГН | ДН  | МКБ  | АГ  | Патология единств. почки | ПП  | Σ    |
|-----------|-----|-----|------|-----|--------------------------|-----|------|
| rr        | 0,4 | 1,5 | 11,3 | 2,1 | 14,4                     | 7,9 | 2,4* |

Примечание: \* —  $\chi^2 = 5,986$ ;  $p < 0,05$  при сравнении с группой больных с неускоренным течением ХПН.

Еще один фактор риска ускоренного прогрессирования ХПН выявлен при изучении антиокислительной активности крови с помощью ЭПР — спектроскопии.

Изучены ПМЦ СОД, ГР эритроцитов и ЦП плазмы. По данным I. Fridovich (1979), I.M. Gutteridge (1980, 1983), Р.Г. Сайфутдинова (1984), по содержанию в крови парамагнитных центров супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и церулоплазмينا можно судить об антиокислительной активности этих ферментов. Церулоплазмин является основным антиокислительным ферментом плазмы, а супероксиддисмутаза — важный компонент антиоксидантной защиты клетки. Глутатионредуктаза осуществляет восстановление глутатиона, защищающего клетку от активных форм кислорода.

Ранее нами было установлено снижение деятельности защитных ферментов в начальный период ХПН. Затем следует активизация работы антиокислительных систем под влиянием адаптивных изменений в ответ на стимуляцию свободно — радикальными формами уремиических токсинов, переходящая в период стабилизации. Терминальная ХПН характеризуется спадом активности ЦП и других защитных систем, и это,

возможно, является одной из причин дальнейшего быстрого наступления уремии.

ЭПР — спектроскопия проведена 29 больным с ХПН при уровне креатинина крови 0,3–0,4 ммоль/л, т.е. в относительно стабильный период ХПН. Оказалось, что у пациентов с ускоренным прогрессированием ХПН еще на относительно ранних этапах развития почечной недостаточности отмечается достоверно более низкая активность антиокислительных ферментов, чем у больных с обычным течением ХПН. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что состояние антиокислительных ферментных систем организма играет определенную роль в прогрессировании ХПН. Создается впечатление, что сниженная активность основных антиокислительных ферментов клетки и плазмы в начальный период ХПН предопределяет более высокие темпы прогрессирования ХПН. Сниженная антиокислительная активность не может противодействовать оксидантному стрессу, инициирующему многие механизмы нефросклероза.

При каждом из изученных заболеваний действуют факторы, ускоряющие течение ХПН и непосредственно связанные с тяжестью самого почечного поражения, его высокой активностью (при хроническом ГН и ДН — нефротический синдром в период ХПН, при патологии ЕП — часто — рецидивирующий пиелонефрит единственной почки в период ХПН) или с его осложнениями (при МКБ — гидронефроз, при АГ — выраженная недостаточность кровообращения, при ПП — эпизоды макрогематурии).

Наряду с этими ускоряющими факторами, ассоциированными с почечным заболеванием, на течение ХПН оказывают воздействие универсальные, свойственные всем нефропатиям, факторы. К последним следует отнести: возраст развития ХПН младше 40 лет (для «урологических» нефропатий и АГ), суточную протеинурию больше 1 г, ДАД 120 мм рт. ст. и выше, а также снижение активности антиокислительных ферментов крови в начальный период ХПН.

Таким образом, установленные факторы риска ускоренного прогрессирования уже имеющейся ХПН можно классифицировать следующим образом (табл. 4).

Таблица 2

Относительный риск (rr) ускоренного прогрессирования ХПН в зависимости от длительности и тяжести артериальной гипертензии (АГ)

| Патология                    | rr при воздействии факторов: |                |                               |                        |                        |
|------------------------------|------------------------------|----------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
|                              | Наличие АГ                   | АГ до азотемии | Длительность АГ больше 10 лет | Выраженность АГ        |                        |
|                              |                              |                |                               | САД выше 180 мм рт.ст. | ДАД выше 120 мм рт.ст. |
| Хронический гломерулонефрит  | 0,6                          | 1,1            | 0,3                           | 1,0                    | 2,2                    |
| Диабетическая нефропатия     | 5,4                          | 2,1            | 2,1                           | 1,6                    | 2,1                    |
| Мочекаменная болезнь         | 0,75                         | 1,0            | 3,3                           | 3,3                    | 17,0                   |
| Артериальная гипертензия     | -                            | -              | 1,1                           | 2,25                   | 4,4                    |
| Патология единственной почки | 3,15                         | 2,2            | 4,25                          | 2,7                    | 14,4                   |
| Поликистоз почек             | 0,75                         | 0,6            | 2,4                           | 1,7                    | 3,5                    |
| Σ                            | 1,5                          | 1,0            | 1,9                           | 1,6                    | 4,1*                   |

Примечание: \* —  $\chi^2 = 15,854$ ;  $p < 0,001$  при сравнении с группой с неускоренным течением ХПН.

| Группа факторов                                                                 | Факторы, определяемые при следующих заболеваниях:                                                                                                             |    |                                       |             |                                                       |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                 | ГН                                                                                                                                                            | ДН | АГ                                    | МКБ         | Патология ЕП                                          | ПП                     |
| 1. Ассоциированные с активностью, тяжестью и осложнениями почечного заболевания | Нефротический синдром в период ХПН                                                                                                                            |    |                                       | Гидронефроз | Часто — рецидивирующий пиелонефрит единственной почки | Эпизоды макрогематурии |
| 2. Универсальные                                                                | Тяжелая АГ (ДАД выше 120 мм рт. ст. и выше)<br>Суточная протеинурия в период ХПН больше 1 г<br>Снижение активности антиоксидантных систем крови (ЦП, СОД, ГР) |    |                                       |             |                                                       |                        |
| 3. Дополнительные                                                               |                                                                                                                                                               |    | Возраст диагностики ХПН младше 40 лет |             |                                                       |                        |

Обнаружение в начальной стадии почечной недостаточности у пациентов «ускоряющих» факторов позволяет прогнозировать неблагоприятное, уско-

ренное течение ХПН и необходимость адекватного воздействия на факторы риска с целью замедления прогрессирования почечной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кокс Д, Оукс Д. Анализ данных типа времени жизни. Пер. с англ. М., 1988. — 191 с.
2. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. — М., 1999. — 363 с.
3. Орлова Г.М. Парамагнитные центры крови у больных с хронической почечной недостаточностью. — Дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1993. — 140 с.
4. Пилотович В.С., Сохлаков В.И. Хроническая почечная недостаточность: интеграция и дифференциация лечения — Минск, 1993. — с. 9-16.
5. Седов К.Р., Сайфутдинов Р.Г. Метод электронного парамагнитного резонанса в клинике внутренних болезней. — Иркутск, 1993. — 155 с.
6. Akagi S., Nagake Y., kasahara J. et al. Oxidative stress in patients with end stage renal failure. In: XXXVIII Congress of ERA — EDTA, June 24 — 27, 2001. — Vienna, Austria. Abstract, P.144
7. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease // Kidney Int. — 1983. — V.23. — P. 647 — 655
8. Cortes P., Riser B.L., Zhao X., Narins R.C.G. Glomerular volume expansion and mesangial cell mechanical strain mediators of glomerular pressure injury // Kidney Int. — 1994 — V.45. — P.811 — 816.
9. Nath K., Fischeder M., Hostetter T. The role of oxidant in progressive renal injury // Kidney Int. — 1994. — V. 45. — P.S111 — S115.

## RISK FACTORS OF ACCELERATED PROGRESS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AT RENAL FAILURE STAGE

G. M. Orlova

(Irkutsk State Medical University)

Retrospective analysis influence of various factors on the course of renal failure in patients with 6 kidney disease allowed us to reveal the risk factors of accelerated progress of chronic renal failure (CRF). The determining factors are those associated with the nature, severity and activity of the main kidney disease, and also universal factors: DAP > 120 mm Hg, daily proteinuria > 1 g, low antioxidant activity of blood in early period of CRF.

© ЕНИСЕЕВА Е.С., КОРНИЛОВА И.А., РЕУТ Ю.А., ХОХРИНА Т.П., МАКСЮТА Е.В. — 2006

## ОСОБЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН

Е.С. Енисеева, И.А. Корнилова, Ю.А. Реут, Т.П. Хохрина, Е.В. Максюта

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М.Орлова;

Иркутская государственная областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е.Дудин)

**Резюме.** Представлены результаты изучения клинических особенностей и факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин молодого и среднего возраста. Установлено, что при сочетанном воздействии факторов риска у женщин этих возрастных групп развивается ИБС, которая характеризуется высокой частотой атипичного болевого синдрома, отсутствием обструктивных поражений коронарных артерий у 53,7% больных, более частым развитием инфаркта без зубца Q.

**Ключевые слова.** ИБС, женщины, факторы риска.

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти у женщин в большинстве развитых стран мира [8,10]. В США более полумиллиона женщин умирает ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы и на долю ИБС приходится основная часть причин смерти. Смертность при инфаркте миокарда у женщин в 3 раза выше, чем у мужчин [5]. ИБС

у женщин развивается на 10 лет позже, чем у мужчин. Это связано с защитной ролью эстрогенов. Однако, при наличии факторов риска и их сочетанном действии возможно развитие проявлений ИБС в молодом и среднем возрасте [1,2,6,13]. Диагностика ИБС у женщин молодого и среднего возраста представляет значительные трудности [11]. Существующее убеждение, что