

© И.В.Мухин, 2007
УДК 616.611-002-036.12:616.839.1]-036.8

И.В. Мухин

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИИ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МЕЗАНГИАЛЬНЫМ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

I.V. Mukhin

RESULTS OF PROSPECTIVE INVESTIGATION OF THE PROGNOSTIC VALUE OF HYPERSYMPATHICOTONIA FOR NORMOTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC MESANGIAL PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ заключалась в оценке прогностического значения симпатической гиперактивности у нормотензивных больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом (МП ХГН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование было отобрано 23 пациента с МП ХГН. При включении в исследование всем пациентам была выполнена пункционная биопсия почки. На этапе включения в исследование, а в последующем ежегодно на протяжении 5 лет исследовали: клинический анализ крови и мочи, суточную протеинурию, по формуле Cockcroft-Gault подсчитывали СКФ, выполняли холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. Конечными точками считали: возникновение АГ, появление признаков ХПН, развитие острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с гиперактивностью симпатической нервной системы, артериальная гипертензия развивалась не только в среднем на один год раньше, но и частота формирования ее на четвертый год наблюдения в 3 раза (27,3% против 8,3%) превосходила аналогичный показатель в группе сравнения. Суммарная частота гипертензии к концу пятилетнего наблюдения у лиц с симпатической гиперактивностью составила 72,7%, тогда как в группе сравнения – лишь 46,7%. При наличии симпатической гиперактивации наблюдалось более раннее, чем в группе сравнения, снижение функции почек (18,2% против 8,3%). Суммарная частота хронической почечной недостаточности у лиц с гиперсимпатикотонией по истечении 5-летнего наблюдения составила 36,4%, тогда как в группе сравнения – только 8,3%. Частота смертельного инфаркта миокарда в группе больных с наличием симпатической гиперактивности оказалась выше, чем без таковой (9,1% против 0%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наличие ГНС у нормотензивных пациентов с МП ХГН потенциально способствует развитию кардиоваскулярных нарушений и более быстрому прогрессированию развития почечной дисфункции.

Ключевые слова: хронический мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, гиперактивность симпатической нервной системы, прогностическое значение.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to assess the prognostic significance of sympathetic hyperactivity in normotensive patients with mesangial proliferative glomerulonephritis (MP CGN). **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 23 patients with MP CGN. Puncture biopsy of the kidney was fulfilled in all the patients at inclusion in the investigation. At this stage and later annually during 5 years the following parameters were studied: clinical analysis of blood and urine, daily proteinuria, GFR was calculated by the Cockcroft-Gault formula, Holter monitoring of ECG was fulfilled with an analysis of the heart rate variability. The end points were considered to be: emergence of AH, appearance of CGN symptoms, development of acute cardiovascular and cerebrovascular events. **RESULTS.** In patients with hyperactivity of the sympathetic nervous system arterial hypertension was developing on average not only one year earlier, but also the frequency of its formation in the fourth year of observations was 3 times as high (27.3% against 8.3%) as the same index in the group of comparison. By the end of the fifth year of observations the summary frequency of hypertension in patients with sympathetic hyperactivity was 72.7%, while in the group of comparison it was as low as 46.7%. In patients with sympathetic hyperactivity the decreased function of the kidneys (18.2% against 8.3%) was observed earlier than in the group of comparison. The summary frequency of chronic renal failure in patients with hypersympathicotonia was 36.4% by the end of the fifth year of observation, while in the group of comparison it was only 8.3%. The incidence of lethal myocardial infarction in patients with sympathetic hyperactivity proved to be higher that without it (9.1% against 0%). **CONCLUSION.** The presence of HSHS in normotensive patients with MP CGN potentially facilitates the development of cardiovascular disorders and more rapid progression of the development of renal dysfunction.

Key words: chronic mesangial proliferative glomerulonephritis, hyperactivity of the sympathetic nervous system, prognostic value.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты, страдающие хроническими формами гломерулонефрита (ХГН) составляют от 40 до

70% больных нефрологических центров [1]. Удельный вес ХГН в структуре хронической почечной недостаточности (ХПН) достигает 55%, «конку-

рируя» с диабетической нефропатией [2].

В последние годы сформулирована концепция хронической болезни почек (ХБП) и разработаны базисные подходы ренопротекции [1, 3, 4]. В настоящее время прогрессия ХБП рассматривается с позиции многофакторности. Наиболее изученными из них являются гемодинамические, аутоиммунные и метаболические [5]. Одним из недостаточно изученных факторов прогрессии ХБП является гиперактивность симпатической нервной системы (ГСНС), роль которой доказана в поражении почек при эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) [4, 6, 7].

Целью работы заключалась в оценке прогностического значения ГСНС у нормотензивных больных мезангиальным пролиферативным гломеруло-нефритом (МП ХГН).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлен на рис. 1. В исследование было отобрано 23 пациента МП ХГН. Критериями включения в исследование служили: ГСНС, не нефротический уровень протеинурии, МП ХГН, нормальные цифры артериального

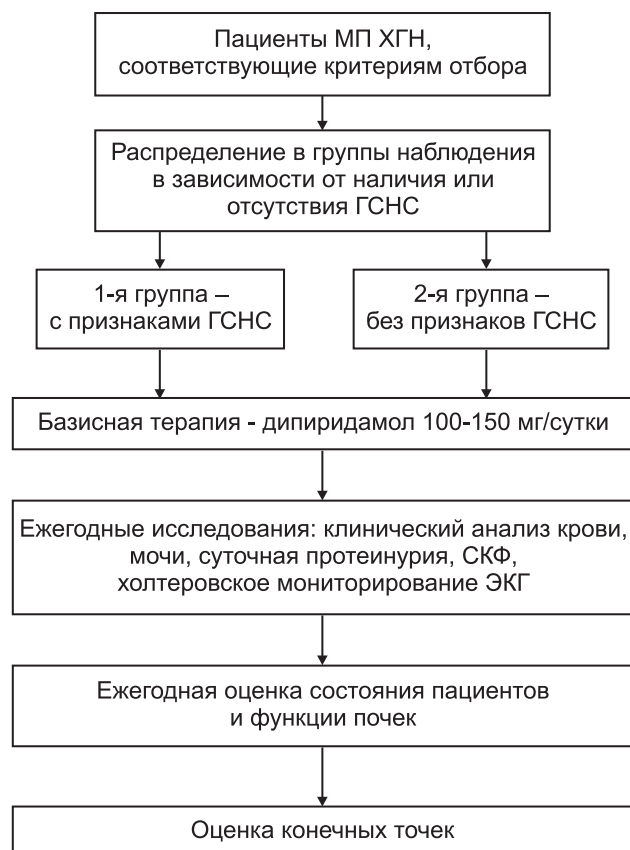


Рис. 1. Дизайн исследования.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Характеристика	Группы больных	
	1-я (n=11)	2-я (n=12)
Средний возраст больных, ($\bar{X} \pm m$, лет)	36,5 $\pm$ 1,25	35,8 $\pm$ 2,09
Пол (м / ж), абс.	7 / 4	8 / 5
Критерий достоверности различий (χ^2) и доверительный уровень (p)	$\chi^2=0,1$, p=0,7	
Средний возраст в начале заболевания, ($\bar{X} \pm m$, годы)	31,2 $\pm$ 2,08	30,5 $\pm$ 1,95
Средняя продолжительность заболевания, ($\bar{X} \pm m$, годы)	5,4 $\pm$ 0,92	6,2 $\pm$ 0,16
Гематурия, (абс., %)	3 (27,3%)	5 (41,7%)

Примечания: различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп больных статистически не достоверны.

давления (АД). Критериями исключения были: нефротический синдром, АГ, хроническая почечная недостаточность (ХПН), другие морфологические варианты ХГН, наличие в анамнезе или статусе острой или хронической сердечно-сосудистой либо цереброваскулярной патологии. В исследование не включали пациентов, получавших глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, антикоагулянты – препараты, которые могли бы оказывать влияние на темпы прогрессирования ХГН.

О наличии ГСНС судили на основании: клинических проявлений, величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показателей вариабельности сердечного ритма (снижение SD, RSSD, HF и индекса Баевского), определяемых посредством мониторирования ЭКГ (холтеровский монитор «Cardiotens», Венгрия).

Характеристика больных представлена в табл. 1. Распределение в группы наблюдения проводили по принципу максимальной однотипности. Все пациенты получали только дипиридамолом 100-150 мг/сутки.

При включении в исследование всем пациентам была выполнена пункционная биопсия почки. На этапе включения в исследование, а в последующем ежегодно на протяжении 5 лет исследовали: клинический анализ крови и мочи, суточную протеинурию, по формуле Cockcroft-Gault подсчитывали СКФ, выполняли холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца.

Конечными точками считали: возникновение АГ, появление признаков ХПН, развитие острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.

Подсчитывали критерии Стьюдента и хи-квадрат (χ^2). Статистически значимые различия определяли при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как следует из табл. 1, группы больных статистически не различались ни по возрасту и полу, ни по длительности заболевания и среднему возрас-

Таблица 2
Частота клинических проявлений ГСНС у пациентов 1-й группы

Клинические проявления ГСНС	Частота
Повышенная физическая активность	3(27,3%)
Холерический тип нервной деятельности	2(18,2%)
Дизсомния	3(27,3%)
Ночной храп	2(18,2%)
Синдром ночного апноэ	1(9,1%)
Патологическая утомляемость	1(9,1%)
Сниженная толерантность к холоду	3(27,3%)
Дизритмия мочеиспусканий	5(45,5%)
СКФ > 125 мл/минуту	11(100%)

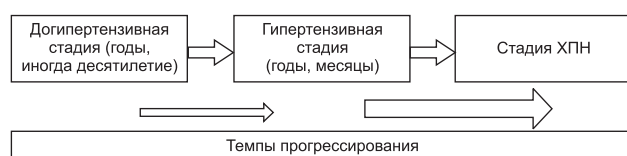


Рис. 2. Схематичное представление естественного стадийного течения МП ХГН.

ту в дебюте заболевания, ни по частоте микрогематурии.

В табл. 2 приведена частота клинических проявлений ГСНС, из которой следует, что наиболее частыми проявлениями ГСНС были: дизритмия мочеиспусканий и СКФ более 125 мл/минуту.

На рис. 2 представлена схема стадийного те-

Таблица 3
Сроки развития конечных точек

Конечные точки	Группы больных	
	1-я (n=11)	2-я (n=12)
Развитие АГ, абс(%):		
Через 1 год	-	-
Через 2 года	1(9,1%)	-
Через 3 года	1(9,1%)	1(8,3%)
Через 4 года	3(27,3%)	1(8,3%)
Через 5 лет	3(27,3%)	3(25,0%)
Появление ХПН, абс(%):		
Через 1 год	-	-
Через 2 года	-	-
Через 3 года	-	-
Через 4 года	2(18,2%)	-
Через 5 лет	2(18,2%)	1(8,3%)
Не фатальный инфаркт миокарда, абс(%):		
Через 1 год	-	-
Через 2 года	-	-
Через 3 года	-	-
Через 4 года	-	1(8,3%)
Через 5 лет	1(9,1%)	-
Фатальный инфаркт миокарда, абс(%):		
Через 1 год	-	-
Через 2 года	-	-
Через 3 года	-	-
Через 4 года	-	-
Через 5 лет	1(9,1%)	-
ТИА, абс(%):		
Через 1 год	-	-
Через 2 года	-	-
Через 3 года	-	-
Через 4 года	-	-
Через 5 лет	1(9,1%)	1(8,3%)

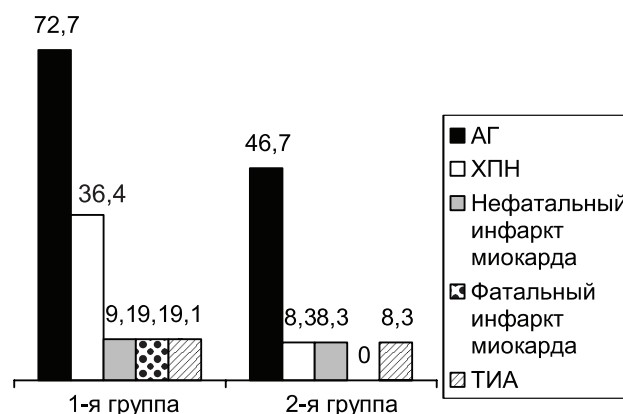


Рис. 3. Суммарная частота конечных точек (%).

чения МП ХГН, позволяющая понять появление «новых» симптомов заболевания по мере прогрессирования ХГН.

В табл. 3 приведены средние сроки развития конечных точек. Так, при наличии ГСНС АГ возникла на год раньше, чем без таковой. Частота АГ возрастала в 1-й группе, начиная с 4-летнего этапа наблюдения. Анализ частоты возникновения и темпов формирования ХПН показал, что в 1-й группе признаки снижения функции почек появились не только раньше, но и в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (18,2% против 8,3%).

На рис. 3 изображена суммарная частота конечных точек, из которой следует, что через 5 лет от начала исследования, АГ имели 72,7% больных 1-й и 46,7% – 2-й группы (различия составили 26%). Через 5 лет от начала наблюдения, ХПН имела место у 36,4 и 8,3% (различия составили 28,1%) больных соответственно. Частота острых сердечно-сосудистых и церебральных событий в обеих группах больных оказалась примерно одинаковой, за исключением фатального инфаркта миокарда (9,1% в группе с ГСНС против 0% – в группе сравнения).

ОБСУЖДЕНИЕ

ГСНС присуща большинству хронических почечных заболеваний [8]. Появляется она уже на ранних стадиях ХБП, а частота увеличивается по мере прогрессирования болезни и снижения СКФ. ГСНС коррелирует со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и концентрацией норадреналина крови [9–12]. У больных с финальной стадией ХБП между уровнем норадреналина в крови и смертностью от сердечно-сосудистых причин установлена прямая корреляция [13].

Длительное время причины развития ГСНС оставались не изученными. В после-

дние годы было установлено, что одной из причин ГСНС является ишемия почечной ткани [14]. При этом почка является для симпатической нервной системы не только мишенью, но и сенсорным органом, который оказывает существенное влияние на функциональное состояние ее центральных структур. Аfferентная импульсация, поступающая в ЦНС, обусловлена изменением состава и гидростатического давления интерстициальной жидкости [15].

Потенциальными причинами ГСНС являются метаболические и нейрогуморальные факторы, частота которых увеличивается после развития АГ и особенно появления первых признаков ХПН. К ним относят: гиперурикемию, оксидативный стресс, угнетение синтеза оксида азота, активацию почечной ренин-ангиотензиновой системы [14–16].

В патогенезе ГСНС при ХБП принимает участие гормон жировой ткани лептин, увеличение концентрации которого в крови характерно для гипертензивных больных с ожирением [17]. Показана его способность активировать вентромедиальные ядра гипоталамуса с последующим повышением активности симпатических почечных нервов и увеличением экскреции мочой норадреналина [11]. Полагают, что прогрессирование ХБП способствует нарушению почечного метаболизма лептина, достигающее критических значений при ХПН [17, 18].

Длительно существующая ГСНС, рассматривается в настоящее время в качестве патогенетической основы возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХБП, в особенности при сниженной функции почек [18]. Следствием ГСНС является не только системная АГ, но и ускорение прогрессии хронических сердечно-сосудистых заболеваний и увеличение риска возникновения острых сосудистых катастроф [11, 19].

Гиперактивность центральных симпатических структур, ведущая к повышению периферического сосудистого сопротивления (центральный механизм) и увеличение канальцевой реабсорбции натрия (почечный механизм), являются значимыми факторами формирования системной АГ при ХБП [19].

Неблагоприятные экстраренальные последствия ГСНС включают: электрическую нестабильность миокарда, гипертрофическое ремоделирование сердца и сосудов, нарушение функции левого желудочка, эндотелиальную дисфункцию [1, 20]. Клиническими проявлениями этих процессов является возникновение аритмий, прогрессирование сердечной недостаточности и атеросклероза, развитие инфаркта миокарда и сосудистых тромбозов.

У большинства гипертензивных пациентов ХБП с ГСНС ведущую роль в развитии ХПН играет спазм выносящей артериолы клубочка с формированием внутриклубочковой гипертензии, являющейся непосредственной причиной повреждения фенестрированного эндотелия, подоцитов и мезангиальных клеток [8, 21]. Следствием этого является с одной стороны увеличение СКФ, появление (усиление) протеинурии, гиперфильтрации, а с другой – нефросклеротические процессы, приводящие к потере нефронов [22]. Внутриклубочковая гипертензия ведет к прямой «передаче» системного АД клубочковым капиллярам и оказывает дополнительное повреждающее влияние на них.

Длительная стимуляция симпатических терминалей клубочковых артериол приводит к активации роста, гипертрофии, миграции гладкомышечных клеток и адвентициальных фибробластов – морфологических признаков ремоделирования сосудистой стенки и активации процессов артериосклероза [21, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее частыми клиническими проявлениями ГСНС у нормотензивных пациентов МП ХГН были: увеличение СКФ более 125 мл/минуту (100%), дизритмия мочеиспусканий (45,5%), повышенная физическая активность (27,3%), дизсомния (27,3%), сниженная толерантность к холоду (27,3%).

При наличии ГСНС, АГ развивалась раньше, чем без таковой. Частота формирования АГ на 4-й год наблюдения в 3 раза (27,3% против 8,3%) превосходила аналогичный показатель у больных ХГН без ГСНС. Суммарная частота АГ к концу пятилетнего наблюдения у пациентов с симпатической гиперактивностью составила 72,7%, в группе сравнения – 46,7% (разница – 26,0%).

При наличии ГСНС наблюдалось более раннее по сравнению с группой сравнения снижение функции почек (18,2% против 8,3%). Суммарная частота ХПН у лиц с ГСНС по истечении 5 лет наблюдения составила 36,4%, в группе сравнения – 8,3% (разница – 28,1%).

Частота фатального инфаркта миокарда в группе с ГСНС оказалась выше, чем без таковой (9,1% против 0).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mashio G, Marcantoni C. Hypertension and progression of renal disease. *J Nephrol* 2000; 13: 905-918
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 6: 27-32

3. Иванов Д. Хронічне захворювання нирок. Діагностика та лікувальна тактика за даними доказової медицини. *Ліки України* 2005; 5: 19-21
4. Epstein M, Tobe S. What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression of renal disease? *Current Hypertension Reports* 2001; 3: 422-428
5. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Executive Summary. New York; 2002: 94 p
6. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ, Ландарь ЛН. Почечные механизмы эссенциальной гипертензии. *Нефрология* 2005; 9 (2): 23-29
7. Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in renal disease. *Kidney Int* 2000; 57 [Suppl 75]: S2-S6
8. Иванов ДД. Пригнічення гіперактивності симпатичної системи - шлях до гальмування прогресування хронічного захворювання нирок. *Ліки України* 2005; 9: 87-89
9. Иванов ДД. Лечение гипертензии и органопротекция. Ренальная органопротекция. *Мистецтво лікування* 2005; 9: 48-55
10. Campese VM, Krol E. Neurogenic factors in renal hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (3): 256-260
11. Erami C, Zhang H, Tanoue A et al. Adrenergic catecholamine trophic activity contributes to flow-mediated arterial remodeling. *Am J Physiol* 2005; 289 (2): H744-H753
12. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S et al. Plasma norepinephrine predict survival and incident cardiovascular events in patients with end stage renal disease. *Circulation* 2002; 105(11): 1354-1359
13. Ridao N, Luno J, Garcia de Vinuesa S et al. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; [Suppl 1]: 12-17
14. Campese VM, Shaohua Ye, Huinqin Zhong et al. Reactive oxygen species stimulate central and peripheral sympathetic nervous system. *Am J Physiol* 2004; 287(2): H695-H703
15. Eppel GA, Malpas SC, Denton KM, Evans RG. Neural control of renal medullary perfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31 (5-6): 387-396
16. Ye S, Nosrati S, Campese VM. Nitric oxide (NO) modulates the neurogenic control of blood pressure in rats with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1997; 99 (3): 540-548
17. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A et al. Interaction between leptin and human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41 (5): 1072-1079
18. Hansberg M, Kosch M, Harmelink P et al. Sympathetic nerve activity in end stage renal disease. *Circulation* 2002; 106 (15): 1974-1979
19. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J et al. Sympathetic nerve activity inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(12): 3239-3244
20. Modlinger PC, Wilcox CS, Aslam S. Nitric oxide, oxidative stress and progressive of chronic renal failure. *Semin Nephrol* 2004; 24 (4): 354-365
21. Tinucci T, Abrahao SB, Santello JL, Mion D. Mild chronic renal insufficiency induces sympathetic overactivity. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (6): 401-406
22. Ruggenti P, Perna A, Loziga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN 2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 939-946
23. Rump LC. The role of sympathetic nervous activity in chronic renal failure. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 179-181

Поступила в редакцию 20.02.2007 г.

Принята в печать 07.06.2007 г.