

© А.А.Галушкин, М.М.Батюшин, В.П.Терентьев, Ю.Ю.Горблянский, 2013
УДК 616.61-036.12-02:616.1

А.А. Галушкин¹, М.М. Батюшин², В.П. Терентьев¹, Ю.Ю. Горблянский³

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ РИСКА, КАК ИНСТРУМЕНТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

A.A. Galushkin, M.M. Batjushin, V.P. Terentyev, U.U. Gorbljansky

COMPLEX ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, AS INSTRUMENT OF PROGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE DEVELOPMENT

Государственное бюджетное образовательное учреждение «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ¹кафедра внутренних болезней №1, ²кафедра внутренних болезней №2, ³кафедра профессиональных болезней

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: разработка прогностической модели развития гипертонической нефропатии (ГН) путем комплексной оценки сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** в исследование было включено 330 пациентов с АГ, не имеющих хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе, из них 303 (91,8%) больных составляли мужчины, 27 (8,2%) больных – женщины. У всех пациентов детально анализировался анамнез, производились антропометрические измерения, исследовались основные биохимические показатели крови, производился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определялась микроальбуминурия (МАУ), измерялось офисное артериальное давление (АД), проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ультразвуковое исследование сердца. ГН диагностировалась при наличии альбуминурии более 15 мг/сут и/или снижении СКФ ниже 60 мл/мин. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ГН достоверно выше был уровень глюкозы в крови натощак, общего холестерина, триацилглицеридов и частота сердечных сокращений. Кроме того, выявлено, что факт достижения целевого уровня АД снижает риск развития ГН на 12% ($p=0,03$), а увеличение индекса массы тела от нормальных значений до III степени ожирения повышает риск развития ГН на 31% ($p=0,03$). По данным СМАД, одним из самых мощных факторов, влияющих на риск развития ГН, оказался показатель процента эпизодов гипертонии по САД. Метаболический синдром (МС) является самостоятельным фактором риска развития ГН. У пациентов с МС частота встречаемости ГН была достоверно выше по сравнению с больными с артериальной гипертензией без МС – 35,2 и 16,7% ($p=0,02$) соответственно. **ВЫВОДЫ:** использование комплексной оценки факторов риска и определения риска развития ГН является первоочередной задачей у пациентов с артериальной гипертензией. Все это позволяет определить необходимую тактику дальнейших лечебных мероприятий, направленных на профилактику возникновения гипертонической нефропатии на самых ранних этапах.

Ключевые слова: гипертоническая нефропатия, расчет риска.

ABSTRACT

THE AIM: consideration of predictive model of hypertensive nephropathy (HN) development by a complex assessment of cardiovascular risk factors at hypertensive patients. **MATERIALS AND METHODS:** 330 hypertensive patients without chronic kidney disease were included in research (male – 303 (91,8%) female – 27 (8,2%). At all patients was interview and physical examination, determine standard serum measurement, calculate glomerular filtration rate (GFR) and microalbuminuria (MAU), was defined office blood pressure (BP) and 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography. MAU more 15 mg/days and/or GFR lower than 60 ml/min was markers of HN. **RESULTS:** At patients with HN was significantly increased level of serum glucose, cholesterol, triglycerides and heart rate. Normal BP and BMI reduce risk of development of HN by 12%. ($p=0,03$), and 31% ($p=0,03$), respectively. According to 24 hour blood pressure monitoring data one of the most powerful factors which influence at risk of HN development is hypertension episodes percentage factor. The Metabolic Syndrome (MetS) is independent risk factor of development of HN. At patients with MetS the frequency of occurrence of HN was authentically higher in comparison with patients with hypertension without MetS – 35,2% and 16,7% ($p=0,02$). **CONCLUSION:** use of a complex assessment of risk factors and definition of risk of development of HN is a priority at patients with hypertension. All this allows defining necessary tactics of the further medical actions directed on prevention of emergence of a HN at the early stages.

Key words: hypertensive nephropathy, risk calculation.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижение значительных успехов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), распространенность болезней органов кровообращения остается крайне высокой [1, 2]. В 2008 году в мире от ССЗ погибло 17 миллионов человек, что составило 48% от всех случаев смерти (официальный сайт Всемирной организации здравоохранения – www.who.int). Положение в Российской Федерации (РФ) не отличается от общемирового. В 2010 году 26,1 человек на 1000 населения нашей страны страдали от болезней органов кровообращения (Российский статистический ежегодник, 2010, официальный сайт Федеральной службы государственной статистики РФ – gks.ru).

Среди болезней органов кровообращения преобладают заболевания, связанные с повышением артериального давления (АД). Кроме того, отмечается неуклонный рост данной патологии. По данным популяционных исследований, в мире в 2000 году распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляла 25%, а к 2025 году прогнозируется увеличение числа больных с повышенным АД до 60% [3]. В РФ в 2000 году количество пациентов с АГ составляло 298,7 человек на 100 000 населения, а уже к 2010 году данный показатель увеличился до 609,2 человек на 100 000 населения, т.е. более чем в два раза (Российский статистический ежегодник, 2010). На сегодняшний день среди взрослого мужского населения распространенность АГ составляет 39,2% и 41,1% – среди женского [4].

АГ является важной проблемой современного здравоохранения, так как это независимый фактор развития большинства клинически манифестированных ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и её осложнений – инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий [5].

Наряду с сердцем и сосудами головного мозга, при АГ наиболее часто поражаются почки. В США в списке причин развития терминальной почечной недостаточности АГ стоит на втором месте после сахарного диабета. Ежегодно в США насчитывается около 30 тыс. новых случаев развития терминальной почечной недостаточности по причине повышенного АД. В РФ АГ занимает шестое место в структуре причин терминальной почечной недостаточности и составляет 3,8% от всего числа пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) [6]. Данный факт свидетельствует о слабой диагностике гипертонической нефропатии (ГН) в российской популяции.

Таким образом, разработка мер борьбы с осложнениями АГ, в частности, предупреждение развития поражения почек, является приоритетным направлением здравоохранения. Лидирующие позиции должны занять меры первичной и вторичной профилактики поражения почек, характеризующейся наибольшей эффективностью. Система мер по прогнозированию риска развития ГН является стратегической основой для разработки системы профилактики.

Цель исследования – разработка прогностической модели развития ГН путем комплексной оценки сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 330 пациентов с АГ, не имеющих хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе, из них 303 (91,8%) больных составляли мужчины, 27 (8,2%) больных – женщины.

У всех пациентов детально анализировался анамнез, производились антропометрические измерения, включающие определение роста, массы тела, с расчетом индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ) с расчетом отношения ОТ к ОБ (ОТ/ОБ). Проводилось трехкратное измерение АД с расчетом среднего гемодинамического артериального давления (СГАД). Кроме того, 206 (64,4%) пациентам выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с расчетом основных параметров. У всех пациентов исследовались основные биохимические параметры венозной крови: уровень мочевого кислоты, глюкозы натощак (ГЛЮтощ.), креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, липидограмма с определением уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триацилглицеридов (ТАГ)), анализ мочи на наличие микроальбуминурии (МАУ).

Ультразвуковое исследование сердца (ЭХО КГ) с определением основных параметров было выполнено 161 (48,8%) пациенту. ГН диагностировали при наличии альбуминурии более 15 мг/сут и/или снижении СКФ ниже 60 мл/мин [7, 8]. ГН была выявлена у 94 обследованных (28,5%).

Метаболический синдром (МС) диагностировали на основании критериев, предложенных экспертами ВНОК по диагностике и лечению МС (2009) [9]. МС был выявлен у 210 (63,6%) пациентов.

Антигипертензивную терапию получали 76,6% пациентов. В том числе, блокаторы ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – 59,7% юольных. Целевой уровень АД был достигнут лишь у 14,9% в целом и у 16,7%, получающих антигипертензивную терапию больных. Между группами пациентов с ГН и без ГН не было выявлено достоверных различий в проводимой терапии.

Статическая обработка полученных результатов проводилась с помощью набора прикладных программ «Microsoft Office 2007» for Windows XP и пакета прикладных статистических программ «STATISTICA 8.0». Отбор материала осуществляли, исходя из принципов достоверности и всесторонности освещения событий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования было выявлено, что не все клинико-лабораторные показатели одинаково влияют на риск развития поражения почек у больных с повышенным АД. У пациентов с ГН достоверно выше были уровень ГЛЮтощ. (соответственно $5,25 \pm 0,18$ и $4,88 \pm 0,08$ ммоль/л), ОХС (соответственно $5,76 \pm 0,11$ и $5,35 \pm 0,07$ ммоль/л), ТАГ (соответственно $1,55 \pm 0,10$ и $1,16 \pm 0,04$ ммоль/л) и частота сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с пациентами без ГН (соответственно $80,0 \pm 1,5$ и $74,7 \pm 0,9$ уд/мин), $p < 0,05$. Кроме того, выявлено, что факт достижения целевого уровня АД снижает риск развития ГН на 12% ($p = 0,03$), а увеличение ИМТ от нормальных значений до III степени ожирения повышает риск развития ГН на 31% (ОШ=1,38, 95% ДИ 1,05–1,82).

Необходимо отметить, что риск развития ГН у пациентов с АГ выше при развитии в более молодом возрасте. Так, при развитии АГ в возрасте 30 лет риск развития ГН составляет 35,4%, тогда как при развитии АГ в 70-летнем возрасте данный показатель составляет 10% (ОШ=1,33, ДИ 1,02–2,1).

Одним из самых мощных факторов влияющих на риск развития ГН, оказался показатель процента эпизодов гипертонии по САД (ПЭгипер. САД). Риск развития ГН у пациентов с высоким процентом эпизодов гипертонии по САД составлял 34,4% и был достоверно выше по сравнению с пациентами, имевшими нормальный показатель (17,8%) (ОШ=1,9, ДИ 1,21–2,87).

МС является самостоятельным фактором риска

развития ГН. У пациентов с МС частота встречаемости ГН была достоверно выше по сравнению с больными с артериальной гипертензией без МС: соответственно 35,2 и 16,7%, $p = 0,02$.

В зависимости от количества дополнительных критериев МС достоверно увеличивается риск развития ГН, данные зависимости выражаются следующим уравнением логистической регрессии:

Риск ГН = $\exp(-1,4 + 0,28 \times \text{крМС}) / (1 + \exp(-1,4 + 0,28 \times \text{крМС}))$, $\chi^2 = 18,1$, $p < 0,001$, где

крМС = 0 – МС отсутствует;

крМС = 1 – 1 основной признак + 1 дополнительный признак МС;

крМС = 2 – 1 основной признак + 2 дополнительных признака МС;

крМС = 3 – 1 основной признак + 3 дополнительных признака МС;

крМС = 4 – 1 основной признак + 4 дополнительных признака МС.

Таблица наглядно показывает возрастание процента риска развития ГН в зависимости от количества критериев МС.

Учитывая все вышеперечисленные результаты, регрессионный линейный анализ позволяет нам создать комплексную таблицу расчета риска развития ГН, которая проста в обращении, что позволяет использовать её в практическом здравоохранении (рисунок).

Таблица основана на формуле:

ГН (%) = $[-0,71 \times + (0,102) \times \text{Длит. АД} + (0,04) \times \text{достижение ЦУ АД} (0/1) + (0,05) \times \text{ИМТ} + (0,128) \times \text{ГЛЮтощ.} + (0,05) \times \text{ОХС} + (0,183) \times \text{ТАГ} + (0,241) \times \text{ЧСС} + (0,082) \times \text{вариабельность АД} (0/1)]$

$R^2 = 0,16$, $F = 3,59$, $p = 0,05$, где

достижение ЦУ АД = 0 – АД меньше 130/80 мм рт. ст.;

достижение ЦУ АД = 1 – АД больше или равно 130/80 мм рт. ст.;

вариабельность АД = 0 – нормальная вариабельность АД (т.е не превышающая 15% по САД и ДАД в дневное и ночное время по данным СМАД);

вариабельность АД = 1 – повышенная вариабельность АД (т.е более 15% по САД и ДАД в дневное или ночное время по данным СМАД).

Результат: менее 19,1 – низкий риск, 19,1–23,4 – средний риск; 23,5–27,9 – высокий риск; 28 и более – очень высокий риск;

Риск развития ГН в зависимости от количества критериев МС

Критерии МС	МС отсутствует	МС (1 осн. критерий + 1 доп.)	МС (1 осн. критерий + 2 доп.)	МС (1 осн. критерий + 3 доп.)	МС (1 осн. критерий + 4 доп.)
Риск развития ГН, %	19,8**	24,6	30,2	36,4*	43,1**

* $p = 0,05$, ** $p = 0,03$.

АД более/равно 130/80 мм рт.ст. – **0,04 балла**

АД менее 130/80 мм рт.ст. – **0 баллов**

Повышенная вариабельность АД – **0,08 баллов**

Нормальная вариабельность АД – **0 баллов**

Длит. АД, (года)	5	10	15	20	25	30	35	40		
Баллы	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0		
ИМТ, (кг/м ²)	20	25	30	35	40	45				
Баллы	1	1,25	1,5	1,75	2	2,25				
ОХС (ммоль/л)	3	4	5	6	7	8	9	10		
Баллы	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5		
ТАГ (ммоль/л)	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4		
Баллы	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8		
ГЛЮтощ. (ммоль/л)	3	4	5	6	7	8				
Баллы	0,38	0,51	0,65	0,76	0,9	1,02				
ЧСС (уд./мин.)	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Баллы	13,3	14,5	15,7	16,9	18,1	19,3	20,5	21,7	22,9	24,1

Рисунок. Таблица расчета риска развития гипертонической нефропатии – для определения результата от полученной суммы баллов необходимо отнять 0,71 (согласно уравнению линейной регрессии).

АД – артериальное давление; Длит. АД – длительность артериальной гипертензии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – концентрация общего холестерина сыворотки крови; ТАГ – концентрация триацилглицеридов сыворотки крови; ГЛЮтощ. – концентрация глюкозы сыворотки крови натощак; ЧСС – частота сердечных сокращений; МС – метаболический синдром.

Градации риска основана на частоте встречаемости ГН в исследуемой группе при определенном значении баллов. Так, среди пациентов с баллом ниже 19,1 ГН встречалась менее чем в 10% случаев, тогда как среди больных с суммой баллов более 28 данный показатель превышал 50%.

При сравнении групп по основным клинико-лабораторным показателям было выявлено, что пациенты с очень высоким риском развития ГН достоверно отличаются от больных с более низкой вероятностью возникновения поражения почек по метаболическим показателям (ОХС, ХС ЛПНП, ТАГ, ИМТ, ОТ/ОБ), а также гемодинамическим показателям [систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), СГАД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, время утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, процент эпизодов гипертонии по САД, ЧСС].

МС у пациентов с низким риском развития ГН встречался в 24% случаев (все пациенты имели 1 основной и 2 дополнительных критерия МС), тогда как среди пациентов с очень высоким риском данный показатель составлял 95,6% ($p < 0,01$) с преобладанием пациентов с 1 основным и 3–4 дополнительными критериями (30% обследованных).

У пациентов очень высокого риска было более выражено ремоделирование миокарда (увеличение толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) – $12,2 \pm 0,4$ мм по сравнению с пациентами низкого риска – $10,8 \pm 0,3$ мм, соответственно,

$p < 0,05$, также преобладание пациентов с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка – 73,9% в группе с очень высоким риском по сравнению с группой низкого риска – 48% соответственно ($p < 0,05$).

Кроме того, у 6,7%* больных очень высокого риска развивались сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда или мозговой инсульт), тогда как данный показатель среди пациентов с низким, средним и высоким риском составлял 2,7%, 3,6%, 3,3% (* $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

К факторам риска в настоящее время относят ряд факторов внешней и внутренней среды, которые:

- Ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний, по данным одномоментных популяционных исследований.
- Увеличивают риск развития заболевания, по данным проспективных популяционных исследований.
- Их устранение или коррекция способствуют снижению риска развития заболевания или предупреждению обострений.

В концептуальной модели ХБП принято выделять факторы риска:

- повышающие восприимчивость почечной паренхимы к повреждающим агентам;
- инициации, повреждения почечной ткани;

- прогрессирования почечного повреждения;
 - терминальной почечной недостаточности, которые имеют значение для профилактики осложнений у больных, получающих заместительную почечную терапию.

Однако, с практической точки зрения, более рационально говорить о факторах риска развития прогрессирования ХБП, подразделяя их на немодифицируемые и потенциально модифицируемые [10].

Известно, что различные сердечно-сосудистые факторы риска ХБП выступают как инициальные, а также усиливающие негативное воздействие, факторы прогрессирования и факторы, увеличивающие возможность смертельного исхода, развитие терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН).

В нашем исследовании показано, что важную роль в развитии почечного повреждения в рамках повышенного АД играют такие потенциально модифицируемые факторы риска, как нарушения липидного обмена [повышение уровня ОХС, ТАГ, ХС ЛПНП, снижения ХС ЛПВП, нарушения углеводного обмена (повышение уровня ГЛЮтощ.), ожирение (повышение ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), активация симпатической нервной системы (повышение ЧСС), а также воздействие повышенного АД (достижение ЦУ АД)].

В настоящее время доказано отрицательное влияние МС на почечную функцию и развитие ХБП. Данное влияние реализуется посредством нескольких патофизиологических механизмов, основным из которых является эндотелиальная дисфункция.

Помимо рутинных методов исследования, в систему прогнозирования ХБП было включено СМАД. Как предполагалось ранее, офисное измерение АД не может давать точную картину вероятности поражения органов мишеней при АГ, особенно в том случае, если речь идет о прогнозе развития микрососудистых осложнений, таких как ГН. Обнаружена важная роль величины процента эпизодов гипертонии по САД, вариабельности АД на развитие ХБП.

Не только сердечно-сосудистые факторы риска влияют на формирование ХБП, но и снижение почечной функции приводит к увеличению степени поражения сердечно-сосудистой системы, а также развитию осложнений (инфаркту миокарда и мозговому инсульту), которые, в свою очередь, приводят к прогрессивному снижению почечной функции. Все это формирует кардиоренальный континуум – патофизиологический «порочный»

круг, включающий в себя совокупность почечных и сердечно-сосудистых факторов риска и событий, влияющих друг на друга [11].

В своей статье А.В. Смирнов [12] указывает: «Медицина в целом, и надо думать нефрология как ее часть, станет: персонализированной (personalized), предсказательной (predictive), превентивной (preventive) и партнерской (participatory), т.е. приобретет формат П4». Предложенная нами методика может способствовать развитию трех из этих направлений: персонализированному предсказательному и превентивному, так как позволяет, с одной стороны, сделать профилактику и лечебные мероприятия индивидуальными для конкретного пациента группы риска, а с другой стороны – прогнозировать их эффективность.

ВЫВОДЫ

Развитие поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией является важным звеном кардио-ренального континуума, способствующим формированию и прогрессированию почечного повреждения, а также развитию сердечно-сосудистых осложнений. Использование комплексной оценки факторов риска и определения риска развития ГН является первоочередной задачей у пациентов с артериальной гипертензией. Расчет риска развития хронической болезни почек способствует разделению пациентов на группы риска уже на этапе первичного обращения за медицинской помощью или на этапе скрининговых обследований. Все это позволяет определить необходимую тактику дальнейших лечебных мероприятий, направленных на профилактику возникновения гипертонической нефропатии на самых ранних этапах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Оганов РГ. Школа здоровья: Артериальная гипертония: руководство для врачей. Медицина, М.: 2008: 192
2. Bombardieri A, Bakris G. Chronic kidney disease and hypertension essentials 2011 – USA.: Jones & Bartlett learning, 2011: 148
3. Kearney PM. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223
4. Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (1):9-13
5. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005; 46(2):280–286
6. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) *Нефрология и диализ* 2009; 11(3):144-233
7. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney

disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 suppl 1): 1-266

8. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115

9. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Доктор.ру* 2010; 3: 15-18

10. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция

факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7-13

11. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3):7-15

12. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2): 11-19

Поступила в редакцию 07.06.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.