

# Анализ ведущих факторов прогрессирования хронической болезни почек (Обзор литературы)

**А.Ю. Николаев**

**Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО «РМАПО» Росздрава,  
Москва**

## Prognostic factors of Chronic Kidney Disease

Review

**A. Yu. Nikolaev**

**Department of Nephrology and Haemodialysis of the Russian Academy  
of Postgraduate Medical education, Ministry of Health, Moscow**

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, микроальбуминурия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, ятрогенная.

В кратком обзоре анализировались ведущие факторы прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Продемонстрирована прогностическая роль этиологии и клинических особенностей ХБП, ятрогенных факторов, курения, наркомании. Информативность прогнозирования ХБП повышается при сопоставлении клинических симптомов с микроальбуминурией, данными о состоянии сердечно-сосудистой системы, активности хронического воспаления и уровне белкового катаболизма (белково-энергетической недостаточности).

The main prognostic factors of chronic kidney disease (CKD) are discussed briefly. An analysis of randomized controlled trials reveals prognostic role of etiology and clinical features of CKD, iatrogenic factors, smoking and drug addiction. Analysis of clinical symptoms together with microalbuminuria, signs of cardiovascular involvement, chronic inflammation and malnutrition could increase the efficiency of early prognosis of CKD.

**Key words:** chronic kidney disease, microalbuminuria, arterial hypertension, insulin resistance, chronic inflammation, iatrogenic factors.

Прогноз хронической болезни почек (ХБП) определяется как темпами утраты функции почек – скорости клубочковой фильтрации (СКФ), так и прогрессированием экстраренальной, в первую очередь сердечно-сосудистой, патологии. При ХБП ассоциация процесса нефросклероза с формированием генерализованного атеросклероза обусловлена общностью многих патогенетических механизмов гломерулосклероза и атерогенеза, установленной в ряде исследований последних 20 лет. Как при гломерулосклерозе, так и при атеросклерозе выявляются общие механизмы повреждения эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов (VSMC), мезангиальных клеток, связанные с артериальной гипертензией (АГ), активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС), инсулино-резистентностью (ИР), дислипидемией, хроническим воспалением. При этом сегодня затруднительно прогнозировать, будет ли ХБП 1–2-й стадии у конкретного больного прогрессировать в терминальную уремию (5-ю стадию ХБП) или ее исходом станет тяжелая сердечно-сосудистая патология с гибелью от острого инфаркта миокарда (ОИМ), сердечной недостаточности или ОНМК на 3–4-й стадии ХБП.

### Умеренное снижение СКФ (до 60–50 мл/мин) как фактор прогрессирования ХБП

При метаанализе более чем 80 публикаций установлено, что риск сердечно-сосудистой смертности и исхода в терминальную уремию при ХБП высок уже при СКФ на уровне 60 мл/мин и нарастает по мере дальнейшего ее снижения. По данным 3-летнего наблюдения за больными ХБП с ИБС, смертность на 1-м году после перенесенного ОИМ коррелировала со стадией ХБП. Каждое снижение СКФ на 10 мл/мин сопровождалось увеличением кардиальной смертности на 33% [77].

С другой стороны, если, по данным R. Vanholder и соавт. [77], сердечно-сосудистая смертность повышается в 3-й стадии ХБП, то согласно другим исследователям, при изолированном снижении СКФ до уровня 45–59 мл/мин не отмечается нарастания сердечно-сосудистой смертности, и возможна длительная стабилизация СКФ [37]. Дополнительные трудности диагностики и прогноза связаны с тем, что значимость снижения СКФ < 60 мл/мин различна при разной этиологии нефропатии. Так, прогноз указанного снижения СКФ хуже при диабете и генерализованном атеросклерозе, чем при мочекамен-

**Адрес для переписки:** 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20, кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО «РМАПО» Росздрава

**Телефон:** (495) 653-16-42. Николаев Алексей Юрьевич

**E-mail:** nephrology@mail.ru

Прогностическая значимость факторов прогрессирования ХБП

Факторы	Прогностическая значимость			
	+	++	+++	++++
СКФ < 60	Возраст > 60, ИМП, МКБ	Недиабетические нефропатии	Диабет, генерализованный атеросклероз с АГ	Растущая МА, стойкая протеинурия; ГЛЖ
АГ	Систолическая, сочетание систолической АГ с курением	Ночная (non-dippers), АГ с синдромом ночного апноэ	Резистентная, с активацией симпатической НС гиперренинемией и концентрической ГЛЖ	С МА (протеин-урией) – маркером поражения других органов-мишеней, включая почки, сердце, ЦНС
Ожирение	С АГ, дислипидемией, гиперурикемией, гипергомоцистеинемией	С ИР и АГ – метаболический синдром	С повышением СРБ, ADMA, МА, дефицитом адипонектина, растущей ГЛЖ	С АГ с гиперсимпатикотонией и гиперренинемией, КМП, ИБС, артериокальцинозом
ИНСД	СД > 5 лет, ожирение, АГ, HbA1c > 8%, анемия	СД > 10 лет, ночная АГ, (non-dippers), ИР, дислипидемия, повышение AGE-продуктов	Нейроретинопатия, полинейропатия, курение, МА, ГЛЖ, повышение Hsu, кальциноз артерий	Повышение СРБ, ADMA, ИБС, КМП, растущая МА, протеинурия, аккумуляция AGE-продуктов
Хроническое воспаление	Системные, вирусные болезни: активация PASC, TLR-зависимая активация макрофагов, ИР, иммунодефицит	Оппортунист. атерогенные инфекции: с экспрессией СРБ и МА, ИР, кальцинозом и атеросклерозом	Формирование БЭН: гипоальбуминемия, резкое повышение СРБ, цитокинов, дислипидемия, оксид. стресс	Развернутый БЭН: АГ, кальциноз артерий с ИБС, ЭПО-резистентная анемия, ГЛЖ (ишемическая КМП), тяжелый иммунодефицит
Ятрогенные факторы	Салуретики, ГКС, цикло-спорин А	Ненаркотические анальгетики, НПВС	Антиретровирусная терапия СПИДа	Наркотики: опиоиды, кокаин, галлюциногены

ADMA – асимметричный диметил аргинин; БЭН – белково-энергетическая недостаточность; ИР – инсулинорезистентность; КМП – кардиомиопатия; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ГКС – глюкокортикостероиды; Hsu – гомотеин; TLR – Toll-like receptors; AGE – продукты неферментативного гликирования; HbA1c – гликолизированный гемоглобин A1c; НС – нервная система.

ной болезни (МКБ), инфекции мочевыводящих путей (ИМП), в старческом возрасте, а также у родственного донора почки после нефрэктомии (табл.).

Риск прогрессирования ХБП при указанном уровне СКФ как при ДН, так и при недиабетических нефропатиях повышается при обнаружении микроальбуминурии (МА) или стойкой протеинурии. МА является универсальным интегрирующим биомаркером ранней стадии поражения не только почек, но и других органов-мишеней (сердца, ЦНС, сосудов) и фактором неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Частота обнаружения МА в общей популяции составляет в среднем 10–15% [58]. С одной стороны, имеется зависимость между величиной МА и особенностями АГ и нарушениями гемодинамики (симпатическая нервная система, почечная PASC, гипертрофия миокарда левого желудочка – ГЛЖ). С другой стороны, показатель МА коррелирует с выраженностью метаболических факторов риска (индексом массы тела – ИМТ, гиперинсулинемией и ИР, дислипидемией, гиперурикемией, гипергомоцистеинемией) [6]. В 30% случаев, когда МА сочетается с депрессией СКФ, прогноз неблагоприятен. В остальных 60% случаях, когда при наличии СКФ < 60 мл/мин МА отсутствует, риск сердечно-сосудистой и общей смертности не превышает таковой у лиц без снижения СКФ [35].

### Артериальная гипертензия как фактор прогрессирования ХБП

При популяционных исследованиях больных АГ в 1–2-й стадии ХБП было установлено, что выраженность систолической АГ обратно коррелирует с СКФ как у мужчин, так и у женщин [70, 72]. У мужчин пороговую

роль играло повышение систолического АД > 170 мм рт. ст., у женщин – > 130 мм рт. ст. [34, 42] (табл.).

Риск прогрессирования ХБП увеличивается при сочетании систолической АГ с курением, а также при нарушении циркадного ритма АД и синдроме ночного апноэ. Курение индуцирует дисфункцию эндотелия (ДЭ) и вызывает оксидативный стресс, пролиферацию VSMC, усугубляет АГ, повышая тонус симпатической нервной системы. При гипертонической болезни (ГБ) курение, коррелируя с экскрецией с мочой трансформирующего фактора роста (TGF-β), резко ускоряет формирование гломерулосклероза и артериолосклероза с исходом в терминальную уремию [76]. Степень нарушений циркадного ритма АД (ночная гипертензия) коррелируют со снижением СКФ и сердечно-сосудистой смертностью [2]. У больных ХБП non-dippers по сравнению с дипперами темп снижения СКФ значительно выше. При увеличении стадии ХБП растет удельный вес non-dippers и синдрома ночного апноэ, достигающий в 3–4-й стадии ХБП 60–80% [17]. Почечная гиперсимпатикотония играет важную роль в формировании солезависимости с объемом-натрийзависимой АГ, резистентной АГ, а также АГ при абсолютной олигонефронии [19] (табл.). Гиперсимпатикотония, ассоциированная с почечной гиперпродукцией ренина, является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности и влияет на выраженность гломерулосклероза, активируя адренорецепторы подоцитов [1]. Еще более неблагоприятен прогноз ХБП при АГ, ассоциированной с МА, ГЛЖ [10, 20, 22]. При метаанализе 11 многоцентровых исследований было показано, что МА у больных ГБ является маркером поражения органов-мишеней (в первую очередь почек, сердца и ЦНС) и ранним предиктором исхода в терминальную

уремии [35, 63] (табл.). При исследовании больных в 3–5-й стадии ХБП выявлена прямая зависимость между степенью ГЛЖ и риском сердечно-сосудистой и общей смертности [62]. При выраженной ГЛЖ смертность увеличивается в 4 раза, риск ОИМ – в 3–6 раз, что связано с нестабильностью гемодинамики, с высоким риском острого коронарного синдрома, острой и хронической сердечной недостаточности и ОНМК. В-тип предсердного натриуретического атриопептида является биомаркером ГЛЖ и острого коронарного синдрома. А-тип натриуретического пептида и адреномедуллин, синтезируемые как в сердце, так и в почечных канальцах, являются предикторами прогрессирования ХБП, по данным исследования MMKD [15].

### Ожирение и метаболический синдром (МС)

Морбидное ожирение (ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>) ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистой смертности и является предиктором терминальной стадии ХБП, увеличивая риск ее развития более чем в 2 раза [74]. Прогностическое значение ожирения увеличивает АГ с нарушениями пуринового и липидного обмена (табл.) [61]. По данным ряда исследований, повышение уровня мочевой кислоты крови на 1 мг/дл увеличивает риск сердечно-сосудистых событий на 10%, является предиктором общей смертности [69]. Дислипидемия является предиктором атеросклероза, более чем в 5 раз повышая риск развития ОИМ при ХБП. Прогностическое значение имеют как гипертриглицеридемия, так и увеличение соотношения ЛПНП/ЛПВП. Lp[a], являющийся независимым фактором риска атерогенеза, повышается на ранней стадии ХБП, индуцирует дисфункцию эндотелия (ДЭ) с экспрессией провоспалительных цитокинов, пролиферацию VSMC, кальциноз коронарных артерий и коррелирует с выраженностью гипоальбуминемии [61, 73].

Умеренно выраженное повышение в крови гомоцистеина (Hcy) рассматривается как предиктор ХБП и играет роль в патогенезе атеросклероза. Hcy, накапливающийся в крови при снижающейся СКФ, индуцирует ремоделирование и фиброз миокарда с исходом в ГЛЖ, а также, нарушая минерализацию костной ткани, способствует кальцинозу артерий. По данным Nomenclature Studies Collaboration [32], повышение уровня Hcy крови на 3 мкмоль/л увеличивает риск ОИМ на 10%, а ОНМК – на 20%. Сосудистые эффекты Hcy реализуются путем повреждения эндотелия вследствие генерации свободных радикалов с ингибированием синтеза оксида азота. У реципиентов почечного трансплантата сочетание гипергомоцистеинемии с высоким уровнем СРБ крови расценивается как предиктор хронической трансплантационной нефропатии и сердечно-сосудистой смертности [80].

Еще более значимо при ХБП сочетание ожирения с ИР, свидетельствующее о формировании метаболического синдрома (МС) [11] (табл.). ИР, обнаруживаемая почти у 1/3 больных с ожирением без диабета, является независимым фактором риска терминальной уремии и сердечно-сосудистой смертности. Активация РАС в жировой ткани индуцирует секрецию асимметричного диметиларгинина (ADMA) и снижает синтез адипонектина [64]. Наличие МС с поражением органов-

мишеней проявляется МА и стойким повышением СРБ крови. При популяционных исследованиях у мужчин с МС была выявлена зависимость между маркерами ИР (окружность талии, повышение (первый раз надо расшифровать сокращение) АП, дефицит адипонектина) и выраженностью МА, АГ, атеросклероза и кальциноза аорты. Низкий уровень адипонектина с нарастанием СРБ и ADMA в крови является предиктором сердечно-сосудистой смертности и исхода в терминальную стадию ХБП [59, 71].

Наибольший риск сердечно-сосудистой смертности характерен для морбидного ожирения III степени с гиперсимпатикотонией и гиперренинемией (табл.). Выявлена прямая зависимость между ИР с гиперинсулинемией, с одной стороны, и повышением тонуса симпатической нервной системы и тяжестью АГ и ГЛЖ – с другой [8, 10].

### Сахарный диабет как фактор прогрессирования ХБП

Риск развития ХБП коррелирует с длительностью течения диабета. Прогрессирование ХБП, характерное для неполной компенсации ИНСД (HbA1c > 8%) и рано развивающейся анемии, ускоряется при наличии АГ с нарушениями циркадного ритма (табл.) [65, 75]. Риск развития диабетической нефропатии (ДН) при АД, превышающем 130 и 85 мм рт. ст., увеличивается в 2–3 раза, а при АД более 160 и 100 мм рт. ст. становится 30-кратным [40]. Увеличение отношения ночного диастолического АД к дневному коррелирует с нарастанием МА [17]. К предикторам прогрессирования ДН и атеросклероза относятся курение, пролиферативная ретинопатия, кальциноз сонных и коронарных артерий, нарастающая МА, дислипидемия, увеличение в крови СРБ, ADMA, продуктов гликирования (AGE-продуктов) [47, 49, 73]. У диабетиков-курильщиков без признаков гломеруло-склероза и в отсутствие протеинурии по сравнению с некурящими больными диабетом ежегодная скорость снижения СКФ сохраняется постоянной независимо от типа диабета, несмотря на контроль за гликемией, АГ и применение блокаторов РАС [60]. Установлена важная роль курения в патогенезе формирования атеросклероза почечных артерий при диабете. Признаки прогрессирования ХБП выявляются при стойкой МА более чем у 30% больных СД [36] (табл.). При наблюдении за больными ИЗСД со стойкой МА у 80% из них через 10 лет развилась терминальная уремия. При ИНСД МА расценивается как независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности и одновременно коррелирует с риском удвоения креатинина крови и прогрессированием ХБП. При протеинурии > 2 г/сут у больных ИНСД риск прогрессирования ДН в терминальную стадию ХБП увеличивается почти в 7 раз, при анемии и при гипертриглицеридемии – в 5 раз [41, 81]. Проспективные исследования при диабете выявили зависимость между величиной МА (протеинурии), с одной стороны, и степенью коронарного кальциноза – с другой [24, 27, 44].

При диабете ускорение темпов снижения СКФ обратно пропорционально концентрации ЛПВП крови и прямо пропорционально уровню ЛПНП и аполипопротеина В. Важную нефропатогенную роль

играет полиморфизм гена аполиipoproteина E, повышающего риск развития ДН [45, 46]. Атерогенное и тромбогенное действие гипергомоцистеинемии при ДН связано с окислением ЛПНП и агрегацией тромбоцитов, а также с ускорением кальциноза артерий. Обмен Hcy тесно связан с метаболизмом ADMA, дефицитом поступления с пищей фолиевой кислоты, витаминов B<sub>12</sub> и B<sub>6</sub>, а также мутацией гена, кодирующего 5-метилентетрагидрофолат-редуктазу. Сосудистые механизмы Hcy, связанные с вазоконстрикцией, способствуют гипертрофии и пролиферации мезангия с последующим фокальным гломерулонефросклерозом.

AGE-продукты являются ранним ключевым фактором прогрессирования нефросклероза, атеросклероза и тяжести микро- и макроангиопатии. Они аккумулируются в зонах сосудистых поражений и увеличивают протеинурию. AGE-продукты являются индукторами ДЭ, эндотелиально-мезенхимальной трансдифференциации, оксидативного стресса [39]. Степень повышения ADMA крови коррелирует с величиной МА (протеинурии), ведет к вазоконстрикции, тубулярной реабсорбции натрия, ИР с неконтролируемой АГ, тяжелой ГЛЖ (кардиомиопатией) со снижением коронарного и церебрального кровотока и сердечного выброса, и поэтому ассоциирована с 6–7-кратным увеличением риска развития сердечно-сосудистой смертности [9] (табл.).

### Воспалительные факторы прогрессирования ХБП

Системные заболевания соединительной ткани и «медленные» вирусные инфекции (HCV, HBV, HIV) проявляются, помимо прогрессирующей нефропатии, поражением сердечно-сосудистой системы и иммунодефицитом, усугубляемым длительной терапией (иммуносупрессивной, противовирусной), активирующим оппортунистические инфекции.

Ускоренное прогрессирование ИБС с повышенной сердечно-сосудистой смертностью наблюдается при ревматоидном артрите, СКВ, системных васкулитах, первичном АФС, хроническом отторжении трансплантата (табл.) [12, 26, 68, 80].

Связь инфекции с хроническим воспалением с последующим формированием АГ с атеросклерозом и нефросклерозом во многом реализуется посредством Toll-like-рецепторов (TLR). Инфекционные (бактериальные и вирусные) антигены после взаимодействия с мембранным белком CD14 активируют клеточные TLR с индукцией лейкоцитарного ядерного фактора κB. Однако причиной TLR-зависимой активации макрофагов являются также неинфекционные факторы опасности паренхиматозного повреждения: DAMP-молекулы (белки теплового шока, связывающие хроматин-протеины, фибронектин, гепарансульфат) и метаболические факторы (индуцированный гипоксией фактор-1 альфа, лептин, мочевиная кислота, глюкоза) [3, 7, 62].

Экспрессия в почечных воспалительных инфильтратах активированными макрофагами АП, СРБ провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул приводит к генерализованной ДЭ – ключевому звену патогенеза как атеросклероза, так и гломерулосклероза [66]. Универсальная роль хронического воспаления

проявляется экспрессией TLR в эндотелии сосудов в области формирования атеросклеротических бляшек, а также участием в формировании бляшек активированных иммунных клеток, продуцирующих цитокины, СРБ и факторы роста [50, 68]. Гиперпродукция СРБ является важным условием реализации нефропатогенного и атерогенного эффекта АП.

При инфицировании HBV, HIV и HCV одновременно с развитием хронических нефропатий и системных васкулитов [51] пролонгируется хроническое воспаление с ИР, дислипидемией, гиперпродукцией СРБ, цитокинов, медиаторов оксидативного стресса. При этом формируется АГ и повышается риск атеросклероза и сердечно-сосудистой смертности [5, 43]. ИР индуцируется как ожирением и метаболическим синдромом, так и персистирующей вирусной инфекцией (HCV, CMV, HIV). Так, у больных СПИДом, в отличие от неинфицированных ВИЧ больных ГБ, ассоциация АГ с протеинурией встречается в 4 раза чаще, а ИБС – в 8–10 раз чаще [25, 55]. Другими факторами сердечно-сосудистого риска у больных СПИДом являются резистентность к антиретровирусной терапии (HAART) при мутации HIV-1 или инфицировании другим подвидом вируса (HIV-2). Репликация HIV в почечной паренхиме сопровождается ДЭ, которая приводит к активации почечной РАС с повышением в крови уровня АПФ, поэтому при гипертензивном ангионеврозе у больных СПИДом величина МА коррелирует с уровнем HIV РНК крови [67].

Для ранней стадии ХБП типичны низкоактивные оппортунистические инфекции (CMV, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides gingivalis*), ускоряющие атеросклероз, способствующие ИР, ДЭ, кальцинозу сосудов и повышающие уровень СРБ крови, а также МА [57] (табл.).

Персистирующее воспаление по мере снижения СКФ, прогрессирования ренального гиперпаратиреоза с дефицитом кальцитриола и метаболическим ацидозом может приводить к хроническому оксидативному стрессу с гиперкатаболизмом (с неуклонным повышением СРБ и ИР, снижением ИМТ, альбумина и лимфоцитов крови) и клинически проявляется белково-энергетической недостаточностью (БЭН) [30] (табл.).

Развернутая стадия БЭН у больных ХБП отличается наиболее неблагоприятным прогнозом: максимально высоким риском смертности от сердечно-сосудистых осложнений и оппортунистических инфекций. Характерны растущий дефицит массы тела вплоть до кахексии, анорексия, трудноконтролируемая АГ, нестабильная ИБС с трансформацией ГЛЖ в ишемическую кардиомиопатию, резистентная к препаратам эритропоэтина тяжелая анемия и часто рецидивирующие острые оппортунистические инфекции – бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные [38].

### Ятрогенные факторы прогрессирования ХБП

Неконтролируемое применение салуретиков осложняется поражением почек вследствие нефрокальциноза, почечной задержки мочевиной кислоты, а также гиперсимпатикотонией с активацией РАС (феномен «рикошета»), гиперальдостеронизмом, диабетогенным эффектом, нарушениями коагуляции и липидного об-

мена [48]. Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус), ненаркотические анальгетики, НПВС вследствие таких побочных эффектов, как почечная вазоконстрикция, ИР, задержка выведения натрия и мочевой кислоты, тубулоинтерстициальный фиброз, рецидивирующий некротический папиллит, чаще приводят к прогрессирующей утрате СКФ [4, 29, 33, 53] и могут ускорить развитие атеросклероза и усугубить АГ [52, 56, 78] (табл.). Длительное применение неселективных иммунодепрессантов – глюкокортикостероидов (ГКС) может осложниться оппортунистической инфекцией мочевыводящих путей (ИМП), резистентной к стандартным уроантисептикам, особенно при присоединении стероидного диабета.

Однако индуцированное ГКС ухудшение прогноза ХБП чаще обусловлено стероидным синдромом Иценко–Кушинга. Такие проявления медикаментозного кушингоида, как ожирение с ИР (ИНСД), объем-натрий-зависимая АГ, дислипидемия, кальциноз и атеросклероз артерий на фоне гиперкоагуляции увеличивают риск сердечно-сосудистой смертности при ХБП и после пересадки почки [54].

Благодаря успехам активной комбинированной антиретровирусной терапии (НААРТ) нередко достигается ремиссия ВИЧ-ассоциированных нефропатий [13]. Однако частота исхода в терминальную уремию у ВИЧ-инфицированных лиц продолжает увеличиваться, поскольку в эру НААРТ в структуре причин HIV-ассоциированной ХБП на первый план вышли гипертензивный ангионевроз и лекарственный ХТИН (хронический тубулоинтерстициальный нефрит). Длительное лечение ингибиторами вирусной протеазы и ингибиторами транскриптазы, индуцируя почечную вазоконстрикцию, МА и кристаллурию с тубулоинтерстициальным поражением, нередко осложняется ХТИН [67] и сердечно-сосудистой патологией [28, 31]. АГ, как правило, осложняющая применение НААРТ больным СПИДом, в 30% сочетается с протеинурией и становится определяющим независимым фактором формирования и прогрессирования ХБП, а также причиной высокой сердечно-сосудистой смертности вместе с другими проявлениями ассоциированного с НААРТ метаболического синдрома: ИР, дислипидемии, ожирения со снижением синтеза витамина D, кальциноза артерий, гиперурикемии) [21] (табл.).

Крайне неблагоприятное течение ХБП у больных с наркоманией обусловлено тем, что у наркоманов, по сравнению с лицами, не употребляющими наркотики, риск развития ХБП с исходом в терминальную стадию ХБП повышен в 10–30 раз. Героин-ассоциированная нефропатия, морфологически характеризующаяся у афроамериканцев картиной коллаптоидного варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза, у лиц белой расы – мезангиокапиллярным нефритом I типа, отличается резистентностью к иммуносупрессивной терапии и быстрым прогрессированием в терминальную стадию ХБП [14] (табл.).

Кокаин, амфетамины и галлюциногены (марихуана, гашиш) вследствие гипертензивного эффекта способствуют формированию ХБП и повышают риск сердечно-сосудистой смертности (ОИМ, нарушения ритма, ОНМК). В США более чем у 20% больных тяжелой АГ установлен факт регулярного употребления

кокаина или галлюциногенов. Кокаин, индуцирующий констрикцию и гипертрофию афферентной артериолы клубочка, особенно часто вызывает гипертензивный ишемический нефросклероз с прогрессирующей ХБП; удельный вес кокаиновых наркоманов среди больных в диализной стадии ХБП необычно высок [16, 79].

## Выводы

1. Прогнозирование развития ХБП может быть более успешным при индивидуальном подходе с комплексным анализом клиники, лабораторных и инструментальных данных.

2. Необходимо установление этиологии ХБП и выявление ятрогенных факторов (полипрагмазии) и вредностей (курения, наркомании).

3. Важен клинический анализ факторов прогрессирования, в первую очередь АГ.

4. Перспективно сопоставление клинических симптомов с биохимическими маркерами (МА, протеинурией, HbA1c и Hsu крови, ИР, нарушениями липидного и пуринового обмена), с тяжестью сердечно-сосудистого поражения (атеросклероза и кальциноза артерий, степенью и формой ГЛЖ), а также с признаками БЭН (дефицитом массы тела, гипоальбуминемией, лимфопенией, уровнем СРБ, резистентной к ЭПО анемией).

## Литература

1. *Abiko H, Konta T, Hao Z.* Factors correlated with plasma renin activity in general Japanese population // *Clin. Exp. Nephrol.* 2009. Vol. 13. P. 130–137.
2. *Agarwal R, Andersen MJ.* Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with CKD // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 406–411.
3. *Akira S, Takeda K.* Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 4. P. 499–511.
4. *Ando N, Bennet WM, et al.* Chronic Cyclosporine A nephrotoxicity // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998. Vol. 7. P. 265–270.
5. *Barsom RC.* Hepatitis C virus: from entry to renal injury – facts and potential // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 1840–1848.
6. *Basi S, Lewis JB.* Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcome // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. P. 927–946.
7. *Bianchi ME.* DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // *J. Leukoc. Biol.* 2007. Vol. 81. P. 1–5.
8. *Burke SL, Evans RG, Moretti JL.* Levels of renal and extrarenal sympathetic drive in AII-induced hypertension // *Hypertension.* 2008. Vol. 51. P. 878–883.
9. *Calgar K, Vilmaz MI, Sonmer A.* ADMA, proteinuria and insulin resistance in non-diabetic stage I CKD // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 781–787.
10. *Calhoun DA, Jones D, Textor S.* Resistant Hypertension: diagnosis, evaluation and treatment // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 510–526.
11. *Chen J, Muntner P, Hamm LL.* The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 140. P. 167–174.
12. *Chung CP, Oeser A, Avalos I.* Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with SLE // *Lupus.* 2006. Vol. 15. P. 562–569.
13. *Daugas E, Rougier JP, Hill G.* HAART-related nephropathies in HIV-infected patients // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 393–403.
14. *Detmeyer RB, Reuss J, Wollersen H.* Heroin-associated nephropathy // *Expert Opin. Drug Safety.* 2005. Vol. 4. P. 19–28.
15. *Dieplinger B, Mueller T, Kollerits B.* Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predicts progression of CKD // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. P. 408–414.
16. *Dunea G, Arruda JAL, Bakir AA.* Role of cocaine in ESRD in some hypertensive African-Americans // *Am. J. Nephrol.* 1995. Vol. 15. P. 5–9.
17. *Elving-Jensen T, Starmadgaard S, Kamper A-L.* Longitudinal observations on circadian BP variation in CKD stages 3–5 // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 2873–2878.

18. Eriksen B.O., Ingebretsen O.S. et al. The progression of CKD: a 10-year population-based study of the effect of gender and age // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 375–382.
19. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines in the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.
20. Farbom P., Wahlstrand B., Almgren P. Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: NORDIL study // *Hypertension.* 2008. Vol. 52. P. 115–122.
21. Fontas E., van Leth F., Sabin C.A. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving HAART // *J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 189. P. 1056–1074.
22. Forman J.P., Brenner B.M. Hypertension and microalbuminuria: the bell tolls for thee // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 22–28.
23. Fox C.S., Larson M.G., Leip E.P. Predictors of new-onset kidney disease in community-based population // *JAMA.* 2004. Vol. 291. P. 844–850.
24. Furth M., Kiechl S., Mair A. Urinary albumin excretion is independently associated with carotid and femoral artery atherosclerosis in the general population // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 279–286.
25. Gazzaruso C., Bruno R., Gazzaniti A. Hypertension among HIV-infected patients and relationship to insulin resistance and metabolic syndrome // *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21. P. 1377–1382.
26. Giles J.T., Post M., Blumenthal R.S. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006. Vol. 2. P. 320–329.
27. Goodman W.G., London G. Vascular calcification in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43. P. 572–579.
28. Gupta S.K., Parker R.A., Robbins G.K. The effect of HAART on albuminuria in HIV-infected persons: result from randomized trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 2237–2242.
29. Hermann M., Ruschitzka F. Novel anti-inflammatory drugs in hypertension // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 859–864.
30. Himmelfarb J., Stevinkel J., Ikizler T.A. The elephant of uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. P. 1524–1528.
31. Holmberg S.P., Moorman A.C., Williamson J.M. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1 // *Lancet.* 2002. Vol. 360. P. 1747–1748.
32. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // *JAMA.* 2002. Vol. 288. P. 2015–2022.
33. Horakova M., Charvat J., Hasa J. Life-threatening renal failure caused by vasomotor nephropathy associated with NSAID // *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 2005. Vol. 24. P. 117–122.
34. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Darbinian J. Elevated BP and risk of ESRD in subjects without baseline kidney disease // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 923–928.
35. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. Progression of CKD: the role of blood pressure control, proteinuria and ACE inhibition: a patient-level meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139. P. 244–252.
36. Jones C.A., Francis M.E., Eberhardt M.S. Microalbuminuria in the US population // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. 445–459.
37. de Jong P.E., Gansevoort R.T. et al. Fact or fiction of the epidemic of CKD – let us not squabble about estimated GFR only, but also focus on albuminuria // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 1092–1095.
38. Kalantar-Zadeh K., Ikizler T.A., Block G. Malnutrition-Inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequence // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 53. P. 864–881.
39. Kankova K., Stejskalova A., Hertlova M. Haplotype analysis of the RAGE gene: identification of the haplotype marker for diabetes nephropathy in type 2 diabetes mellitus // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 1093–1102.
40. Keane W.F., Zhang Z., Lyle P.A. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 761–767.
41. Kovacs C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 560–564.
42. Kronborg J., Solbu M., Njolstad I. Predictors of change of estimated GFR: a population-based 7-year follow-up from Tromso study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 2818–2826.
43. Lai F.M., To K.F., Wang A.Y. Hepatitis B virus-related nephropathy and lupus nephritis // *Mod. Pathol.* 2000. Vol. 13. P. 166–172.
44. Lewellyn D.E., Garsia-Puig J. How different urinary albumin excretion rates can predict progression to nephropathy and the effect of the treatment in hypertensive diabetes // *J. Renin Angiotensin Aldosterone System.* 2004. Vol. 5. P. 141–145.
45. Liberopoulos E., Siamopoulos K., Elisaf M. Apolipoprotein E and renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43. P. 223–233.
46. Lin J., Hu F.B., Rifai N. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type 2 diabetes mellitus // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 336–342.
47. Locatelli F., Canaud B., Eckardt K.-U. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 1716–1725.
48. Lopez B., Gonzalez A., Hermida N. Myocardial fibrosis in CKD: potential benefits of torsemide // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. Suppl. 111. S19–S23.
49. Menon V., Greene T., Wang X. C-Reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in CKD // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. 766–772.
50. Methe H., Weis M. et al. Atherogenesis and inflammation – was Virchow right? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 1823–1827.
51. Meyers C.M., Seef L.B., Stehman-Breen C.O. Hepatitis C and renal disease: an update // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. P. 631–657.
52. Meyrier A., Noel L.U., Aurich P. Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome // *Kidney Int.* 1994. Vol. 45. P. 1446–1456.
53. Molzahn M., Pommer W., De Broe M.E. Analgesic nephropathy / Oxford textbook of Clinical Nephrology; edit. A.M. Davison, J.S. Cameron, J.P. Grunfeld. 1998. P. 1129–1146.
54. Moreland L.W., O'Dell J.R. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis. Back to the future // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 2553–2663.
55. Morse C.G., Kovacs J.A. Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success // *JAMA.* 2006. Vol. 296. P. 844–854.
56. Mukherjee D., Nissen S.E. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // *JAMA.* 2001. Vol. 286. P. 954–959.
57. Nishimura M., Hashimoto T., Kobayashi H. Close association of Chlamydia pneumoniae IgA seropositivity by ELISA with the presence of coronary artery stenosis in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 1944–1950.
58. Nuankoo E., Bello A.K., El Nabas A.M. Chronic Kidney Disease: stemming the global tide // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 45. P. 201–208.
59. Odamaki M., Furuya R., Kunimura Y. Association between plasma adiponectin and visceral fat accumulation in hemodialysis patients // *Nephron.* 2006. Vol. 102. P. 8–13.
60. Orth S.R., Schroeder T., Ritz E. Effect of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 2414–2419.
61. Ozsoy R.C., van der Steeg W.A., Kastelein J.Y.P. Dyslipidaemia as predictor of progressive renal failure and the impact of treatment with atorvastatin // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 1578–1586.
62. Pauleto P., Rattazzi M., et al. Inflammation and hypertension: the search for a link // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 850–853.
63. Pontremoli R., Leoncini G., Ravera M. Microalbuminuria, cardiovascular and renal risk in primary hypertension // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. Suppl. 3. S169–S172.
64. Ravani P., Tripepu G., Mallberti F. ADMA predicts progression to dialysis and death in patients with CKD: a competing risks modeling approach // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 2449–2455.
65. Remakaran R., Cull C.A., Thorne K.L. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK prospective diabetes study // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. P. 1832–1839.
66. Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 260–263.
67. Røling J., Schmidt H., Fischreder M. HIV-associated renal disease and HAART-induced nephropathy // *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol. 42. P. 1488–1495.
68. Sberer Y., Shoenfeld I. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases // *Nat. Clin. Pract.* 2006. Vol. 2. P. 99–106.
69. Short R.A., Johnson R.J., Tuttle K.R. Uric acid, microalbuminuria and cardiovascular disease in high-risk patients // *Am. J. Nephrol.* 2005. Vol. 25. P. 36–44.
70. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis // *Lancet.* 2001. Vol. 358. P. 1305–1315.
71. Stenvinkel P. C-reactive protein – does it promote vascular disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 2718–2720.
72. Stewart J.H., McCredie M.R., Williams S.M. The enigma of hypertensive ESRD: observations on incidence and trends in 18 European, Canadian and Asian-Pacific populations, 1998 to 2002 // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48. P. 183–191.

73. *Stuveling EM, Bakker SJL, Hillege HL*. Biochemical risk markers: a novel area for prediction of renal risk? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 497–508.
74. *Tanaka H, Sbiobira Y, Uezi Y*. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 369–374.
75. *Thomas MC*. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? // *Nat. Clin. Proc. Nephrol.* 2007. Vol. 3. P. 20–30.
76. *Tylicki L, Puttinger H, Rutkowski P*. Smoking as a risk factor for renal injury in essential hypertension // *Nephron.* 2006. Vol. 103. P. 121–128.
77. *Vanbolder R, Massy Z, Argiles A*. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 1048–1056.
78. *Vogt L, de Zeeuw D, Woittiez AJ*. Selective COX-2 inhibition reduces proteinuria in renal patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 1182–1189.
79. *Vupputuri S, Batuman V, Munmer P*. The risk for mild kidney function decline associated with illicit drugs use among hypertensive men // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43. P. 629–635.
80. *Weis M, von Scheidt W*. Coronary artery disease in the transplant heart // *Annual. Rev. Med.* 2000. Vol. 51. P. 81–100.
81. *Yokoyama H, Sone H, Oishi M*. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency in type 2 diabetes: JDDM15 study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 1212–1219.

Дата получения статьи: 24.03.11

Дата принятия к печати: 16.08.11