

Факторы ухудшения функционального состояния почек у больных с артериальной гипертензией

И.М. Фуштей, С.Л. Подсевахина, О.В. Ткаченко, А.И. Паламарчук, Е.С. Чабанная

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Цель исследования: исследовать факторы, влияющие на ухудшение функционального состояния почек у больных с гипертонической болезнью.

Материалы и методы. Обследованы 52 пациента в возрасте $65,8 \pm 1,2$ года с гипертонивной нефропатией со скоростью клубочковой фильтрации $65,8 \pm 1,2$ мл/мин. Исследование проводили исходно, через 3 и 12 мес лечения, а также через 12 мес амбулаторного лечения. Всем пациентам измеряли артериальное давление (АД), пульсовое давление, микро- и макроальбинурию, уровень мочевой кислоты, креатинина, скорость клубочковой фильтрации. В качестве гипотензивной терапии использовали лозартан в дозе 100 мг в сутки.

Результаты. Через 3 мес лечения антагонистом рецепторов ангиотензина II лозартаном отмечено достоверное снижение АД, через 12 мес антигипертонивный эффект усилился. На фоне лечения лозартаном регистрировали положительную динамику функционального состояния почек. Через 12 мес амбулаторного лечения было отмечено, что уровень АД у больных практически вернулся к исходным значениям, поскольку пациенты лечились неэффективно. Дестабилизация АД у пациентов сопровождалась значительным ухудшением функции почек. К концу исследования отмечено, что факторами, влияющими на прогрессирование поражения почек у больных с гипертонивной нефропатией, является исходное функциональное состояние почек, содержание мочевой кислоты и уровень пульсового давления.

Заключение. Использование антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана способствует замедлению прогрессирования гипертонического поражения почек, а неэффективная антигипертонивная терапия приводит к потере ренопротекторного эффекта. Темпы снижения функции почек связаны с исходным уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ), степенью урикемии и уровнем пульсового давления.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонивная нефропатия, функциональное состояние почек, антагонист рецепторов ангиотензина II.

У больных с артериальной гипертензией (АГ) почки не только оказывают значительное влияние на развитие и прогрессирование заболевания, но также являются органом-мишенью, частота поражения которого вследствие повышенного артериального давления (АД) постоянно растет в последние годы [4]. По данным Американского национального почечного фонда гипертоническая болезнь (ГБ) занимает второе место после сахарного диабета (СД) среди причин развития хронической почечной недостаточности – около 30% всех случаев [8]. Учитывая растущую распространенность хронического поражения почек, у больных с ГБ важно, прежде всего, оценивать их функциональное состояние и определять факторы развития и прогрессирования гипертонивной нефропатии.

Масштабные долговременные исследования (MRFIT, Hypertension Detection and Follow-up Programme и др.) доказали важную роль повышения систолического артериального давления (САД) в развитии хронической почечной недоста-

точности. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) САД определял уровень креатинина в крови по данным пятилетнего наблюдения у пациентов пожилого возраста с ГБ [11].

Пульсовое давление (ПД), отражая эластические свойства магистральных сосудов и функцию левого желудочка сердца, представляет собой важнейший параметр гемодинамики. Исследования последнего десятилетия убедительно продемонстрировали неблагоприятное прогностическое значение периферического ПД в увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [5]. Это позволило экспертам Европейского общества по АГ (ESH) в 2007 г. впервые отнестись высокому ПД к факторам риска неблагоприятного прогноза у больных с АГ старшего возраста [6]. Влияние ПД на функциональное состояние почек изучали в немногочисленных работах, и полученные результаты требуют дальнейшего уточнения. Также недостаточно изучено значение факторов сердечно-сосудистого риска для прогрессирования гипертонического поражения почек. Единичные работы указывают на связь инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии с поражением почек у больных с ГБ.

Цель исследования: исследовать факторы, влияющие на ухудшение функционального состояния почек у больных с ГБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были включены 52 пациента (21 женщина и 31 мужчина) с ГБ II–III стадии, АГ 1–2-й степени и дисфункцией почек, СКФ в среднем составила $65,8 \pm 1,2$ мл/мин, в возрасте 48–73 года (в среднем $65,8 \pm 1,2$ года). Длительность заболевания ГБ в среднем составила $10,7 \pm 1,3$ года. Критериями включения были вторичная АГ, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², воспалительные процессы почек, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, СД, некомпенсированные заболевания печени и другие заболевания, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

Пациентов обследовали исходно, через 3 и 12 мес лечения, а также через 12 мес после самостоятельного и амбулаторного лечения. Весь период наблюдения составил 24 мес. Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, офисное измерение АД, рассчитывали ПД, определяли микро- (МАУ) и макроальбинурию, уровень общего холестерина (ОХС), мочевой кислоты и креатинина по общепринятым методикам. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли прямым методом клиренс эндогенного креатинина и расчетным методом по формуле Кокрофта–Голта.

В качестве гипотензивной терапии использовали антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан в дозе 100 мг в сутки. Для достижения целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. при необходимости к лозартану добавляли индапамид в дозе 2,5 мг/сут.

На амбулаторном этапе больные находились под наблюдением участкового врача или лечились самостоятельно. В этот период большинство пациентов по различным причинам прекращали лечение лозартаном и принимали другие антигипертонивные средства (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и/или β -адреноблокаторы). Через 24 мес было проведено заключительное обследование пациентов.

Таблица 1

Динамика АД, ПД и функции почек на фоне антигипертензивной терапии в течение 24 мес у больных с ГБ, М±т

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес	Через 24 мес
Возраст, лет	65,7±1,4	65,7±1,4	66,2±1,2	67,9±1,5
Длительность АГ, лет	10,7±1,3	10,7±1,3	11,4±1,2	12,8±1,4
Рост, м	1,65±0,13	1,65±0,13	1,65±0,14	1,65±0,14
ИМТ, кг/м ²	28,53±0,43	28,53±0,43	27,25±0,13	28,64±0,52
САД, мм рт.ст.	159,2±6,8	135,4±3,8*	133,6±2,7*	152,4±4,2*
ДАД, мм рт.ст.	96,8±4,1	82,3±4,8*	79,4±3,5*	92,6±4,3*
ПД, мм рт.ст.	63,4±2,1	52,7±3,4*	53,6±2,9*	68,7±3,1*
ЧСС в 1 мин	84,60±3,21	79,60±3,21	78,23±4,17	80,58±4,56
СКФ, мл/мин	65,8±1,2	65,1±1,7	64,5±2,6	62,6±1,7
Креатинин, мкмоль/мин	108,3±7,5	97,8±6,9	88,5±6,3*	109,4±5,9
ОХС, ммоль/л	5,10±0,11	4,91±0,21	4,85±0,14*	5,01±0,24
Мочевая кислота, мкмоль/мин	392,5±9,6	381,5±8,4	377,5±9,2	396,3±8,6
МАУ, мг/сут	91,28±4,71	74,36±4,12*	65,2±5,34*	95,26±3,87

Примечание: * – достоверность изменения показателей по сравнению с исходными при P<0,05–0,001.

Таблица 2

Факторы снижения СКФ по данным однофакторного регрессионного анализа

Показатель	r	P
Возраст, лет	-0,238	0,205
Длительность заболевания, лет	-0,253	0,235
САД, мм рт. ст.	-0,054	0,083
ДАД, мм рт. ст.	-0,361	0,085
ПД, мм рт. ст.	-0,476	0,015
Мочевая кислота, мкмоль/мин	-0,452	0,021
Холестерин, ммоль/л	0,257	0,312
Глюкоза крови, ммоль/л	0,045	0,165
МАУ, мг/сут	-0,069	0,019
СКФ, мл/мин	0,612	0,001

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы SPSS. Проверку нормальности распределения переменных автоматически осуществляли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. В условиях нормального распределения оценку различий между двумя зависимыми выборками проводили с использованием t-теста. Корреляционный анализ в случае нормального распределения переменных выполняли с помощью метода Пирсона, в случае ненормального использовали метод Спирмена. Прогностическую значимость показателей устанавливали с использованием регрессионного (однофакторного) анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика исследованных показателей на протяжении всего периода наблюдения представлена в табл. 1.

Через 3 мес лечения лозартаном показатели АД существенно снизились: САД – на 17,1%, ДАД – на 14,9%, через 12 мес антигипертензивный эффект несколько усилился. На фоне лечения лозартаном наблюдали положительную динамику показателей функционального состояния почек. Через 3 мес отмечали тенденцию к уменьшению креатинина и МАУ, через 12 мес эти показатели достоверно отличались от исходных. СКФ в течение периода лечения лозартаном оставалась практически неизменной.

Через 12 мес амбулаторного лечения было отмечено, что уровень АД у больных практически вернулся к исходным значениям, хотя все пациенты принимали антигипертензивные препараты достаточно регулярно, но лечились неэффективно, поскольку терапию считали эффективной при АД 140/90 мм рт.ст.

Дестабилизация АД у пациентов сопровождалась значимым ухудшением функции почек: содержание креатинина в крови и МАУ увеличились. Повышение уровня креатинина и МАУ ассоциировались с достоверным снижением СКФ (P<0,001 по сравнению с показателем за 12 мес лечения лозартаном).

Таким образом, терапия лозартаном на фоне адекватного контроля АД привела к стабилизации показателей функционального состояния почек. СКФ за первые 12 мес снизилась на 1,3 мл/мин в год, что несколько превышает физиологические темпы снижения почечной функции, которые составляют в среднем 1 мл/мин в год. Период неконтролируемого и неэффективного лечения в течение последующих 12 мес характеризовался дестабилизацией АД и значительным ускорением прогрессирования почечной дисфункции: уменьшение СКФ составило 1,9 мл/мин в год. Наши результаты совпадают с результатами другого исследования. Так, в исследовании AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) снижение СКФ под влиянием рамиприла у афроамериканцев с гипертензивной нефропатией составило 2,07 мл/мин в год (период наблюдения – в среднем 37 мес) [10].

Для определения факторов, влияющих на прогрессирование нарушения функции почек у больных с ГБ, был проведен однофакторный регрессионный анализ. Как факторы прогрессирования рассматривали: возраст, длительность заболевания, уровень САД, ДАД, ПД, содержание мочевой кислоты, ОХС, глюкозы в крови, МАУ. Результаты анализа показали, что у обследованных пациентов предикторами прогрессирования гипертензивной нефропатии является исходная СКФ, уровень мочевой кислоты, САД и ПД (табл. 2). Все остальные исследу-

емые показатели не были связаны со степенью снижения функции почек в течение периода наблюдения.

Учитывая прогностическую значимость урикемии, было рассчитано отношение шансов для снижения СКФ в зависимости от исходного уровня мочевой кислоты в крови. Было принято ее среднее значение в группе больных в начале лечения (376,9 мкмоль/л). Оказалось, что отношение шансов прогрессирования гипертензивной нефропатии составляет 4,04 (95% доверительный интервал 1,1–15,4), $\chi^2=4,4$, $P=0,03$, то есть риск снижения СКФ в 4 раза выше у больных с высоким исходным содержанием мочевой кислоты, чем у пациентов с уровнем урикемии ниже среднего значения в исследуемой группе. Это свидетельствует о большей вероятности прогрессирования гипертензивной нефропатии у больных ГБ с высоким уровнем мочевой кислоты в крови. Также отмечено, что у пациентов с исходно более выраженным уровнем мочевой кислоты отмечали более высокие уровни креатинина и МАУ. Данные немногочисленных экспериментальных наблюдений также указывают на то, что уровень мочевой кислоты является фактором риска развития и прогрессирования поражения почек [7]. Результаты клинических исследований касательно роли мочевой кислоты в развитии и прогрессировании поражения почек неоднозначны. Так, при исследовании пациентов с недиабетической хронической болезнью почек со значительным снижением СКФ (3-й и 4-й стадии) гиперурикемия была независимым предиктором прогрессирования заболевания [2], тогда как результаты другого исследования указывают на прогностическую роль содержания мочевой кислоты при снижении функции почек [1].

При индивидуальном исследовании было установлено, что СКФ напрямую связана с САД ($r=-0,268$, $p<0,01$). Это может свидетельствовать о повреждающем действии повышенного АД на почки, которое проявляется в замедлении СКФ. Анализ риска прогрессирования гипертензивной нефропатии в зависимости от величины ПД (было принято среднее значе-

ние ПД – $63,4\pm 2,1$ мм рт.ст. в группе больных в начале лечения) показал, что отношение шансов составляет 3,89 (95%, доверительный интервал 1,1–13,9), $\chi^2=4,6$, $P=0,04$. Следовательно, у больных с высоким ПД вероятность уменьшения СКФ более чем в три раза выше, чем у пациентов с условно нормальным уровнем ПД. За последнее десятилетие ПД было идентифицировано как весомый предиктор сердечно-сосудистых осложнений у лиц старше 50 лет. Средний возраст больных на момент включения в наше исследование составлял 65,8 года, что, вероятно, и объясняет ведущую роль ПД в прогрессировании потери функции почек [9].

Таким образом, лечение лозартаном способствует замедлению прогрессирования гипертензивного поражения почек, а неэффективная антигипертензивная терапия приводит к потере достигнутого ренопротекторного эффекта. Темпы снижения функции почек связаны с исходным уровнем СКФ, степенью урикемии и уровнем ПД.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, оказывающими влияние на прогрессирование поражения почек у больных с гипертензивной нефропатией, являются исходное функциональное состояние почек, зависящее от уровня систолического давления, содержание мочевой кислоты и уровень пульсового давления.

2. Прогрессирование гипертензивной нефропатии у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) не зависит от возраста, длительности заболевания, показателей липидного и углеводного обмена.

3. Применение антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана способствует достоверному снижению артериального давления и замедлению прогрессирования гипертензивной нефропатии, в то время как неэффективная антигипертензивная терапия приводит к потере достигнутого ренопротекторного эффекта у больных ГБ с гипертензивной нефропатией.

Чинники погіршення функціонального стану

нирок у хворих з артеріальною гіпертензією
I.M. Fushtey, S.L. Podsevahina, O.V. Tkachenko,
O.I. Palamarchuk, O.S. Chabanna

Мета дослідження: дослідити фактори, що впливають на погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріали та методи. Обстежені 52 пацієнти віком $65,8\pm 1,2$ року з гіпертензивною нефропатією зі швидкістю клубочкової фільтрації $65,8\pm 1,2$ мл/хв. Дослідження проводили початково, через 3 і 12 міс лікування, а також через 12 міс амбулаторного етапу лікування. Усім пацієнтам вимірювали артеріальний тиск (АТ), пульсовий тиск, мікро- і макроальбумінурію, рівень сечової кислоти, креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації. В якості гіпотензивної терапії використовували лозартан у дозі 100 мг на добу.

Результати. Через 3 міс лікування антагоністом рецепторів ангиотензину II лозартаном відзначено достовірне зниження АТ, через 12 міс антигіпертензивний ефект посилюється. На тлі лікування лозартаном реєстрували позитивну динаміку функціонального стану нирок. Через 12 міс амбулаторного лікування було визначено, що рівень АТ у хворих практично повернувся до початкових значень, оскільки пацієнти здебільшого лікувалися неефективно. Дестабілізація АТ у пацієнтів супроводжувалася значним погіршенням функції нирок. До завершення дослідження відзначено, що факторами, які впливають на прогресування ураження нирок у хворих на гіпертензивну нефропатію є вихідний функціональний стан нирок, вміст сечової кислоти і рівень пульсового тиску.

Заключення. Використання антагоністу рецепторів ангиотензину II лозартана сприяє уповільненню прогресування гіпертонічного ураження нирок, а неефективна антигіпертензивна терапія призводить до втрати ренопротекторного ефекту. Темпи зниження функції нирок пов'язані з вихідним рівнем СКФ, ступенем урикемії і рівнем пульсового тиску.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертензивна нефропатія, функціональний стан нирок, антагоніст рецепторів ангиотензину II.

Renal function deterioration factors

in patients with arterial hypertension
I.M. Fushtey, S.L. Podsevahina, O.V. Tkachenko,
A.I. Palamarchuk, E.S. Chabanna

The objective: to investigate the factors affecting renal function deterioration in patients with essential hypertension.

Patients and methods. 52 patients at the age of ($65,8\pm 1,2$) years with hypertensive nephropathy with glomerular filtration rate $65,8\pm 1,2$ ml/min were examined. The study was conducted at the basic state, after 3 and 12 months of treatment and after 12 months of outpatient treatment stage. All patients were examined as follows: blood pressure measurement and pulse pressure assessment, micro- and macroalbuminuria, uric acid, creatinine, glomerular filtration rate were also investigated. As the antihypertensive therapy, losartan was administered at 100 mg per day.

Results. After 3 months of treatment with angiotensin II receptor antagonist losartan a significant decrease in blood pressure and antihypertensive effect increasing at 12 months were revealed. Against the background of treatment with losartan we noted positive dynamics of renal functional state.

After 12 months of outpatient treatment, it was noted that the level of blood pressure in patients returned to the basic values as patients were treated inefficiently. Blood pressure destabilization in patients was accompanied by a significant deterioration of renal function. By the end of the study it was noted that the factors influencing the progression of renal disease in patients with hypertensive nephropathy are – the initial renal function state, uric acid levels, and pulse pressure levels.

Conclusion. The use of angiotensin II receptor antagonist losartan slows hypertensive renal damage progression and ineffective antihypertensive therapy led to leveling of the achieved renoprotective effect. The rate of renal function decreasing is associated with baseline eGFR and pulse pressure levels.

Key words: arterial hypertension, hypertensive nephropathy, renal functional state, angiotensin II receptor antagonist.

Сведения об авторах

Фуштей Иван Михайлович – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера 20; тел.: (0612) 24-20-75. E-mail: i_fushtey@ukr.net

Подсевахина Светлана Леонтьевна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (0612) 32-60-09. E-mail: leo_1968@ukr.net

Паламарчук Александр Иванович – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (067) 779-76-30. E-mail: nz_palamarchuk@ukr.net

Чабанная Елена Сергеевна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (095) 392-85-80. E-mail: elsk08@mail.ru

Ткаченко Ольга Витальевна – Кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (0612) 24-09-03. E-mail: tkachenovt@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коломієць М.В. Фактори, які впливають на розвиток порушень обміну ксантинів у хворих на хронічну серцеву недостатність з та без супутньої хронічної хвороби нирок / М.В. Коломієць // Експериментальна і клінічна медицина: науково-практичний журнал. – 2013. – № 4. – С. 72–75.
2. Ларина В.Н. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый континуум / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, В.Г. Ларин, А.С. Донсков // Клиническая медицина. – 2013. – № 1 (Т. 91). – С. 11–15.
3. Міщенко Л.А. Предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією / Л.А. Міщенко, Є.П. Свіщенко, В.Б. Безродний // Український кардіологічний журнал. – № 1. – 2012. – С. 8–11
4. Сіренко Ю.М. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегічні підходи до лікування. Частина I / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Граніч // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 4. – С. 10–18.
5. Benetos A. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population / A. Benetos, M. Safar [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 30. – P. 1410?1415.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105–1187.
7. Mazzali M. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure – independent mechanism / M. Mazzali, J. Kanellis, L. Han [et al.] // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 991–997.
8. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Amer. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43 (Suppl. 1). – P. 1–290.
9. Williams B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213–1225.
10. Wright J.T. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease / J.T. Wright, G. Bakris, T. Green [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2421–2431.
11. Young J.H. Blood pressure and decline of kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / J.H. Young, M.G. Klag, P. Muntner [et al.] // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13. – P. 2776–2782.

Статья поступила в редакцию 22.04.2016