

Р.Л. Кулинич, Р.А. Сычев

Изменение функционального состояния почек при гипертонической болезни

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: функциональный почечный резерв, гиперфилтрация, внутрисекундарная гипертензия, микроглобулинурия.

У больных с ГБ по мере роста «гипербарической нагрузки» по данным СМАД, длительности заболевания, и, в меньшей степени, в зависимости от тяжести АГ (офисные величины) и выраженности инверсии суточного профиля АД, наблюдается прогрессивное нарушение функционального состояния почек, на что достоверно указывает закономерное повышение уровня экскреции микропротеинов с мочой, патологические изменения СКФ (как снижение, так и проявления гиперфилтрации), нарушение интратенальной гемодинамики с повышением васкулярной резистивности сосудов почечного русла и снижением физиологического резерва филтрации.

Зміни у функціональному стані нирок при гіпертонічній хворобі

Кулинич Р.Л., Сычев Р.А.

У хворих з ГХ у міру зростання виразності «гіпербаричного навантаження» за даними ДМАТ, тривалості захворювання, і, в меншій мірі, залежно від тяжкості АГ (офісні величини) та інверсії добового профілю АД, спостерігається прогресивне порушення функціонального стану нирок, на що достовірно вказує закономірне підвищення рівня екскреції мікропротеїнів з сечею, патологічні зміни ШКФ (як зниження, так і прояви гіперфільтрації), порушення інтратенальної гемодинаміки з підвищенням васкулярної резистивності судин ниркового русла та зниженням фізіологічного резерву фільтрації.

Ключові слова: функціональний нирковий резерв, гіперфільтрація, внутрішньоклубочкова гіпертензія, мікроглобулінурія.

Патологія. – 2010. – Т. 7., №1. – С.

Kidneys functional state changes in hypertension

Kulynych R.L., Sychov R.A.

There was progressive violation of kidneys functional state in EH (increase of urine microproteins excretion, pathological changes in GFR (as reduced, and a hyperfiltration), impairment of intrarenal hemodynamics with increasing of resistive index of renal vessels and reduced physiological reserve of filtration depending on enhancement of «hyperbaric load» (ABPM data), EH duration, and to a lesser extent, depending on the severity of AH degree (office measurement) and the daily blood pressure profile inversion.

Key words: renal functional reserve, hyperfiltration, intraglomerular hypertension, microglobulinuria.

Pathologia. 2010; 7(1):

Длительное повышение артериального давления (АД) приводит к поражению органов-мишеней у больных гипертонической болезнью (ГБ), прежде всего сердца, мозга, сосудов и почек, причем одними из первых в патологический процесс вовлекаются именно почки, которые играют ключевую роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ): с одной стороны, происходит их поражение с формированием нефроангиосклероза и развитием хронической почечной недостаточности (ХПН), а с другой – с дебюта заболевания они принимают участие в стабилизации и прогрессировании АГ при ГБ [1-3]. Важно подчеркнуть, что возникновение даже субклинических признаков нарушения функции почек критически повышает риск развития не только ХПН, но и сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Это было причиной того, что на кардиологических форумах последних лет, на основании результатов проспективных наблюдений и клинических исследований, подчеркивают: «Тreat the kidney to cure your heart!» «Лечите почку, чтобы вылечить сердце» [6]. Однако, все многообразие патоморфоза гипертонического поражения почек у больных ГБ до сих пор представляет очевидный интерес, так как сам факт наличия поражения почек, как

органа-мишени, с формированием почечной дисфункции или ХПН, является одним из звеньев кардиоренального континуума, обуславливающего высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смертности [7]. Таким образом, рассматриваемая проблема не нова, однако ее актуальность на современном этапе несомненна и обусловлена, в первую очередь, отсутствием единого взгляда и общепринятой точки зрения не только относительно характера и направленности ассоциативных изменений параметров системной гемодинамики, нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия с динамикой показателей почечного кровотока, процессов, характеризующих тубулярную дисфункцию и изменением экскреции уропротеинов в зависимости от клинических особенностей заболевания [8], но и касательно методов, которые позволяют выявить указанные субклинические патологические изменения в почках в процессе формирования гипертонической нефропатии (НП).

Цель работы: изучить особенности изменения функционального статуса почек в зависимости от клинических особенностей заболевания у больных ГБ.

Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения

за 129 больными с ГБ обоего пола в возрасте от 33 лет до 71 года (средний возраст $50,5 \pm 0,11$), со II стадией заболевания без хронических заболеваний почек или почечных сосудов. 24-часовое амбулаторное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью аппарата «CARDIOTENS» (Венгрия) по стандартному протоколу. Величину альбуминурии (АУ) и β_2 -микроглобулинурии (МГУ) исследовали иммуноферментным методом, используя наборы фирмы ORGenTec GmbH (Германия), согласно прилагаемой инструкции. Рассчитывали функциональный почечный резерв (ФПР), величину соотношения альбумин-креатинин утренней порции мочи (А/К) и индекс клубочковой проницаемости (ИКП). Изучали состояние почечной гемодинамики в горизонтальном положении больного на аппарате «Sonoline Versa Plus» (SIEMENS, Германия) с применением цветового доплеровского картирования и импульсной волновой доплерографии конвексным датчиком на базе кафедры внутренних болезней №2 ЗГМУ. Кровоток в почечных артериях исследовали на уровне основного ствола, сегментарных и междольевых ветвей почечных артерий (СВПА и МДВПА) в спектральном доплеровском режиме. Вычисления резистивности почечных сосудов проводились автоматически при обработке доплерографических кривых. СКФ рассчитывали по формуле Cooft-Gault (так как MDRD формула может занижать СКФ в популяции при СКФ >60 мл/мин.). Использовали процедуру однофакторного дисперсионного анализа с последующим использованием Newman-Keuls, непараметрические U-критерий Mann-Whitney для 2-х несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H с дальнейшим сравнением по Games-Howell («STATISTICA 6.1» № AXXR712D833214FAN5), «SPSS 15».

Результаты и их обсуждение

Важно отметить, что при определении ФПР путем оценки прироста СКФ после проведения пероральной нагрузочной пробы в целом по группе больных с ГБ отмечено статистически значимое изменение отмеченного показателя в сравнении с группой контроля. Так, ФПР у больных ГБ ($6,75 \pm 0,79\%$) оказался достоверно ниже на $68,92\%$ в сравнении с практически здоровыми лицами ($21,72 \pm 1,57\%$), при этом базальная СКФ_{MDRD} в этих группах достоверно не отличалась. Этот факт указывает на то, что нефроны функционируют на грани своих возможностей и дополнительная физиологическая стимуляция путем приема высокобелковой пищи не приводит к повышению уровня гломерулярной фильтрации. Более того, наличие среди пациентов с ГБ достоверно большего количества людей с повышением клиренса креатинина указывает на наличие такого патологического процесса как гиперфильтрация, что наряду с внутривенной гипертензией, является универсальным механизмом формирования нефросклероза ($\chi^2=7,73$, $p=0,005$). Примечательно, что среди общей популяции пациентов с ГБ сохраненный ФПР был отмечен почти у половины больных ($48,09\%$), в других случаях регистрировалась

та или иная степень его снижения. Так, 32 пациента характеризовались недостаточным приростом СКФ после проведения пробы, а у 37 больных разница между стимулируемой и базальной СКФ не превышала 5%. При этом следует отметить, что у 16 обследованных пациентов регистрировался отрицательный ФПР, то есть у этих больных стимулируемая СКФ оказалась даже ниже, чем исходная.

Оказалось, что у $69,23\%$ обследованных пациентов с 1 степенью АГ ФПР трактовался как «сохраненный», у $23,08\%$ лиц – как «сниженный» и у $7,69\%$ больных прирост стимулируемой СКФ не превышал 5% от исходных данных («истощенный ФПР»). У больных со 2 степенью АГ (ФПР составил $7,25 \pm 1,13\%$) только менее, чем в половине случаев был зарегистрирован сохраненный ФПР ($45,65\%$), в последних случаях разница между базальной и стимулируемой СКФ не превышала 10%: у 12 лиц ФПР оказался «сниженным» и у 13 больных – «истощенным». Среди пациентов с 3 степенью АГ (ФПР равен $6,53 \pm 1,28\%$) упомянутые показатели были зафиксированы у $38,98\%$, $23,73\%$ и $37,29\%$ больных, причем у 4 больных ГБ отмечен практически отсутствующий или с негативными значениями ФПР, что свидетельствует о наличии избыточного гидростатического давления в капиллярах клубочков. Таким образом, можно констатировать, что даже при АГ 1 степени почти у трети больных ($30,77\%$) имеет место почечная дисфункция в виде нарушения резервной способности почек адекватно увеличивать СКФ. Следует отметить, что исходное повышение СКФ (более 140 мл/мин) регистрировалось у $32,82\%$ больных (в среднем при ГБ $106,07 \pm 2,03$ мл/мин), что указывает на наличие гиперфильтрации. Однако, тот факт, что под понятием «гиперфильтрация» понимают не только абсолютное увеличение значения базальной СКФ, но и недостаточный прирост СКФ в ответ на стимуляцию, позволил нам диагностировать более чем у половины всей обследуемой популяции больных ($52,67\%$) начальные проявления гиперперфузионного поражения почек.

Учитывая тот факт, что общепризнанные нормативы нормальных значений индексов площади АГ в настоящее время еще не выработаны, мы разделили имеющийся блок данных на тертили показателя ИПГСАДс (рассчитанные значения тертилей составили <200 , $200-400$ и >400 мм рт.ст.*ч/24ч). При рассмотрении данных о величине соотношения А/К в зависимости от «гипербарической нагрузки», под которой мы понимаем рост ИПГСАДс, различия в динамике указанного показателя по подгруппам пропорционально нарастали, достигая наибольшего значения при ИПГСАДс >400 мм рт.ст.*ч/24ч, составляя $50,38$ ($24,61$; $80,86$) мг/г креатинина, что в 4,5 и 3,2 раза превышает соответствующее значения для 1 и 2 подгрупп, а аналогичный показатель 2 подгруппы оказался достоверно выше аналогичного 1-й на $39,96\%$. Причем, важно отметить, что значения А/К мочи, сосредоточенные вблизи нижнего тертильного коридора ИПГСАДс практически соответствовали значениям группы

контроля (5,09 (2,37; 8,20) мг/г). Показатель АУ также прогрессивно увеличивался у больных по мере нарастания тяжести нагрузки давлением (2 (19,65±2,31 мг/л) и 3 подгруппы (51,12±4,16 мг/л)), достоверно отличаясь от величин, зарегистрированных в 1 подгруппе (разница в 2,2 и 5,7 раз). Между значениями показателя экскреции микроглобулина при различной выраженности гипербарической нагрузки также были получены достоверные различия, в отличие от аналогичной динамики в подгруппах в зависимости от степени АГ. Так, уровень МГУ в верхнем тертиле ИПГСАДс (3 подгруппа) в 3,1 раза и на 72,1% статистически значимо превышал аналогичные величины при ИПГСАДс <200 мм рт.ст.*ч/24ч, причем уже при сравнении 2 и 1 подгрупп по рассматриваемому показателю разница составила 75,28% (p<0,05).

Анализ характеристик почечной гемодинамики в зависимости от длительности и выраженности АГ на протяжении суток по данным СМАД позволяют отметить, что показатели васкулярной резистивности на уровне спектра междолевых артерий (S/D, RI и PI) прогрессивно увеличивались по мере роста ИПГСАДс и достигали наибольших значений у пациентов 3 подгруппы, где указанные величины оказались достоверно выше соответствующих значений контрольной группы на 74,66%, 96,77% и 2,5 раза, и выше на 7,14% и 8,51% для S/D и PI при сопоставлении с подгруппой с минимальными значениями ИПГСАДс (2,38±0,03, 0,58±0,01 усл.ед. и 0,94±0,02 усл.ед.). Напротив, скоростные параметры и рассчитанные индексированные показатели сосудистого сопротивления (за исключением систолодиастолического соотношения) на уровне основного ствола ренальной артерии у здоровых и больных с ИПГСАДс, не достигающих 200 мм рт.ст.*ч/24ч, достоверно не изменялись.

Величина резервной фильтрационной функции почек находится в обратнопропорциональной взаимосвязи с интегральным показателем нагрузки давлением. Так, наиболее высокие значения ФПР и низкие величины ИКП были зарегистрированы у пациентов наименьшими значениями ИПСАДс (11,91±0,57% и 0,091(0,064;0,143) мг/л), причем разница наблюдалась не только по отношению к 3 (15,26% и -109,09%), но, как и в случае сравнения ИКП, и ко 2 подгруппе (-78,41%). Дальнейшее формирование стойкого гипертензивного синдрома ассоциируется с прогрессивной достоверной разнонаправленной динамикой рассматриваемых показателей: рассматриваемые значения пациентов 3 подгруппы (ФПР 1,16±0,35% и ИКП 0,440 (0,264; 0,752) мг/л) оказались достоверно ниже на 11,03% для ФПР и выше на 17,21% аналогичных для ИКП в сравнении со 2 подгруппой. Учитывая тот факт, что имеются данные про тесную корреляционную связь между ИПСАДс и индексом массы миокарда, диастолической функцией ЛЖ, размерами левого предсердия – важными детерминантами риска развития кардиоваскулярной патологии и осложнений при АГ, установленная нами ассоциация изменений ИПСАДс с ранними доклиническими маркерами почечной

дисфункции имеет важное клиническое значение.

Наиболее выраженные различия были зарегистрированы между рассматриваемыми показателями больных ГБ с длительностью АГ более 5 лет в сравнении с контрольной группой (снижение на 78,91% для ФПР (4,58±1,08%) и увеличение почти в 7 раз для ИКП (0,274 (0,118; 0,612) мг/л). Следует отметить, что рассматриваемые показатели внутригломерулярной гипертензии – ФПР и ИКП, прогрессивно изменялись в зависимости от продолжительности заболевания. Так, у пациентов с длительностью АГ более 5 и в диапазоне от момента установления/появления характерных жалоб до 5 лет (10,08±0,9% и 0,109 (0,059;0,193) мг/л), способность почек изменять скорость гломерулярной фильтрации в ответ на стимул (ФПР) и ИКП достоверно различалась на -54,56% и в 2,5 раза, соответственно. Отсутствие достоверной динамики изменения показателя СКФ у пациентов этих подгрупп связано, согласно нашим данным, с наличием у больных с длительностью АГ более 10 отдельных значений, превышающих 140 мл/мин, что, с одной стороны, характеризует наличие такого патологического состояния, как гиперфильтрация, с другой – «нивелирует» (согласно среднего значения подгруппы) проявление другого маркера почечной дисфункции, снижение клиренса креатинина.

Длительность заболевания существенно определяла и величину различий уровня АУ и соотношения А/К. Так, у пациентов подгруппы с длительностью АГ менее 5 лет указанные показатели (18,65±2,35 мг/л и 13,74 (7,19;24,72) мг/г креатинина) были достоверно меньше на 83% и 82,61% аналогичного значения подгрупп с продолжительностью более 10 лет, в которой указанные показатели оказались в 8,26 и 4,93 раза выше показателей контроля. Также, следует отметить, что у больных с длительностью заболевания более 10 лет значения МГУ также статистически значимо превышала аналогичный показатель подгруппы с продолжительностью АГ до 5 лет в 4,5 раза, составляя 847,16±54,7 мкг/л. Уровень МГУ соотношения А/К мочи как для пациентов старшей возрастной группы, так и среди больных с ГБ до 60 лет достоверно не отличались между собой, хотя во всех указанных случаях наблюдалась тенденция к повышению в сравнении с группой в возрасте до 60 лет. Напротив, выраженность различий между подгруппами по показателю АУ оказалась достоверно (+27,51%). Вместе с тем, обращает на себя внимание снижение величин СКФ, рассчитанной по Cockcroft-Gault (90,38±5,32 мл/мин) и по MDRD (88,92±4,69 мл/мин), среди больных ГБ по мере увеличения возраста (различия для больных с возрастом до 60 лет составили 36,38% и 20,24%).

Полученные данные также позволяют отметить, что наименее выраженные изменения состояния внутригломерулярной гемодинамики были у больных ГБ в возрасте до 60 лет, причем если по таким параметрам, как ФПР (7,55±0,85%) и ИКП (0,153 (0,088;0,373) мг/л) были зарегистрированы статистически значимые различия по сравнению с группой контроля (-65,24% и +292,31%,

при $p < 0,01$, соответственно), то по величинам линейных скоростей кровотока (магистральный ствол a.renalis) различия носили статистически незначимый характер. В то же время, у более пожилых пациентов отмечена достоверная динамика показателя перепада скоростей на уровне «основной ствол ПА–сегментарные ветви» (+11,31%), что свидетельствует о неоднородности кровотока, а также наблюдается повышение соотношения скоростей и PI доплерографического спектра МДВПА (+5,46% и +4,12%, соответственно), что, возможно, связано как с формированием гипертензивных васкулопатий при ГБ, так и ассоциацией с инволютивными/атеросклеротическими изменениями в сосудистом русле почек. Важно также подчеркнуть, что у пациентов старшей возрастной категории различия с контролем были еще более выражены – величина ФПР были ниже на 80,39%, а ИКП выше в 4,4 раза, причем при попарном сравнении у более пожилых больных с ГБ различия составили 43,58% и 25,08%.

Показатель экскреции альбумина с мочой прогрессивно повышался у больных ГБ с нарушением физиологических колебаний АД за сутки, составляя $30,82 \pm 2,49$ мг/л и достоверно отличаясь от величин, зарегистрированных у здоровых лиц (в 7,46 раз). Между значениями показателя АУ больных с различными вариантами суточного профиля АД (нормальный ($22,8 \pm 2,21$ мг/л) и патологический) также была получена достоверная статистическая разница (+35,18%). Аналогичная динамика зафиксирована и для показателя соотношения А/К мочи, который в подгруппе с нарушенной суточной кривой АД ($28,98$ ($18,95$; $63,12$) мг/г) достоверно превышал аналогичный показатель группы контроля в 5,69 раз, оказываясь статистически значимо выше на 91,67% рассматриваемого показателя 1 подгруппы ($15,12$ ($9,31$; $24,13$) мг/г). Напротив, показатель МГУ у здоровых лиц и больных с нормальным профилем АД достоверно не отличался. Существенное повышение этого параметра на 30,09% было зарегистрировано лишь для больных, характеристики профиля АД которых трактовались как «non-dipper» и «night-peaker». Аналогичную динамику претерпевала и величина ФПР, регресс которой ассоциировался с нарушением ночной динамики АД: если для больных с достаточным снижением АД ночью резервная фильтрационная способность почек увеличивать гломерулярную фильтрацию (ФПР равен $9,23 \pm 0,88\%$) оказалась выше на 36,74% среднего по группе ГБ показателя ($6,75 \pm 0,79\%$), то превышение ФПР для группы с отсутствием ночного снижения АД составило уже 74,91% ($5,45 \pm 1,08\%$). В наибольшей степени нарушение ФПР отмечено у больных с отрицательными значениями суточного индекса: рассматриваемый показатель ниже на 107,91% и 50,90% ФПР пациентов, соответственно, с «dipper» и «non-dipper» профилем АД ($p < 0,05$). Таким образом, у больных с ГБ по мере нарушения ночной динамики АД имеет место диссонанс между снижением ФПР и относительно высокой экскрецией белка с

мочой. Примечательно, что по мере нарушения физиологичности суточного колебания АД нарастает степень выраженности гломерулярной проницаемости: различия в ИКП для подгруппы с «non-dipper» и «night-peaker», в сравнении с контролем и пациентами с нормальным профилем АД, составили 4,5 раза и 19,05%. При этом отмечается лишь тенденция к изменению васкулярной резистивности внутривисцеральных сосудов, $p < 0,05$ зарегистрирована лишь для PI МДВПА. Перспективной целью будущих исследований представляется оценка влияния противогипертензивной терапии на выявленные модифицируемые детерминанты нарушения функционального состояния почек при ГБ.

Выводы

У больных ГБ по мере роста выраженности «гипербарической нагрузки» по данным СМАД, длительности заболевания, и, в меньшей степени, в зависимости от нарастания тяжести АГ (офисные величины) и инверсии суточного профиля АД, наблюдается прогрессивное нарушение функционального состояния почек, на что достоверно указывает закономерное повышение уровня экскреции микропротеинов с мочой, изменение СКФ (как снижение, так и проявление гиперфильтрации) нарушение интратенальной гемодинамики с повышением васкулярной резистивности сосудов почечного русла и снижением физиологического резерва фильтрации.

Выявлены нарушения ФПР и МГУ, которые регистрируются уже на начальных этапах развития ГБ (уже при 1 степени АГ в 30,77% и 19,23% случаев), что позволяет рассматривать их в качестве ранних субклинических признаков ренальной дисфункции.

Литература

1. Comprehensive Public Health Strategies for Preventing the Development, Progression, and Complications of CKD: Report of an Expert Panel Convened by the Centers for Disease Control and Prevention / Levey A. S., Schoolwerth A. C., Burrows N. [et al.] // Am. J. of Kidney Diseases. – 2009. – Vol. 53. – P. 522–535
2. Свищенко Е. П. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Е. П. Свищенко, В. Н. Коваленко; под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Либідь, 2002. – 504с.
3. Garg J.P. Microalbuminuria: marker of cardiovascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease / J.P Garg, G.L. Bakris // Vasc Med. – 2002. – Vol. 7, P. 35–43
4. Мухин Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н. А. Мухин // Терапевт. арх. – 2007. – № 6. – С. 5–10
5. Пархоменко О. М. Дисфункция почек как маркер неблагоприятного течения инфаркта миокарда / О. М. Пархоменко, О. С. Гурьева // Серце та судини. – 2008. – № 3. – С. 51–59
6. Жарінов О. Й. Ризик серцево-судинних подій у хворих з артеріальною гіпертензією та ураженням нирок / О. Й. Жарінов // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 1. – С. 11–14
7. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертонии / Мухин Н. А., Фомин В. В., Моисеев С. В., Сагинова Е. А. // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 13–19
8. Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертонии / Батюшин М. М., Кутырина И. М., Моисеев С. В. [и др.] // Нефрология : национальное руководство / под. ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 434–446

Сведения об авторе:

Кулинич Р. Л., ассистент каф. фармакологии ЗДМУ.

Сычев Р. А., ассистент каф. внутренних болезней №3 ЗДМУ.

Адрес для переписки: Кулинич Роман Леонидович, 69600, Запорожье, Ореховское шоссе, 10, телефон: (066)185-24-38