

# Предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією

Л.А. Міщенко, Є.П. Свіщенко, В.Б. Безродний

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, артеріальний тиск

За даними Американської національної ниркової фундації, гіпертонічна хвороба (ГХ) посідає друге місце після цукрового діабету серед причин розвитку хронічної ниркової недостатності – близько 30 % усіх випадків [5]. З огляду на зростаючу поширеність хронічного ураження нирок, у хворих на ГХ важливо, насамперед, оцінювати їх функціональний стан та визначати чинники розвитку та прогресування гіпертензивної нефропатії.

Масштабні довготривалі дослідження (MRFIT, Hypertension Detection and Follow-up Programme та ін.) довели важливу роль підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) у розвитку хронічної ниркової недостатності. У SHEP САТ визначав рівень креатиніну в крові за даними п'ятирічного спостереження у пацієнтів похилого віку з ГХ [8]. На основі цих результатів можна вивчати можливу роль пульсового артеріального тиску (ПАТ) у прогресуванні гіпертензивної нефропатії.

Недостатньо вивчено значення факторів серцево-судинного ризику для прогресування гіпертензивного ураження нирок. Поодинокі роботи вказують на зв'язок інсулінорезистентності, дисліпідемії, гіперурикемії з ураженням нирок у хворих на ГХ.

Мета роботи – дослідити динаміку і виявити предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією.

## Матеріал і методи

Упродовж п'яти років (2002–2008) проводили лікування 57 хворих на ГХ зі зниженою функцією нирок. Середній вік пацієнтів на мо-

мент залучення у дослідження становив  $(62,4 \pm 8,8)$  року, тривалість захворювання на ГХ – у середньому  $(13,7 \pm 6,3)$  року.

Дослідження мало чотири етапи: I – первинне обстеження, II – лікування лозартаном протягом 12 міс, III – лікування під наглядом дільничного лікаря або самостійно протягом 48 міс, IV – повторне обстеження.

На I етапі дослідження (2002–2003) було обстежено 57 пацієнтів з ГХ (28 чоловіків і 29 жінок) зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) – 30–89 мл/хв. У дослідження не включали хворих на цукровий діабет і/або хронічні захворювання нирок. Біохімічні дослідження крові (вміст креатиніну, калію, натрію, глюкози, загального холестерину, сечової кислоти) та сечі (вміст креатиніну) проводили за загальноприйнятими методиками. Для визначення функціонального стану нирок обчислювали ШКФ за методом Реберга – Тареева:

$$\text{ШКФ} = U_c \cdot V / U_k$$

де  $U_c$  – концентрація креатиніну в сечі,  $V$  – швидкість сечовиділення,  $U_k$  – концентрація креатиніну в крові.

Дослідження проводили до початку лікування та через 3 і 12 міс терапії лозартаном (козаар, MSD, США) у дозі 100 мг на добу. Для досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) – менше 140/90 мм рт. ст. – за необхідністю до лозартану додавали фуросемід, середня доза якого наприкінці лікування становила  $(34,8 \pm 2,1)$  мг на добу.

На III етапі (2004–2007) хворі переходили під нагляд дільничного лікаря або лікувалися самостійно. У цей період вони, як правило, внаслідок економічних причин, припиняли лікування лозартаном і переходили на терапію іншими

Таблиця 1

Динаміка АТ під впливом антигіпертензивного лікування лозартаном упродовж 5 років у хворих на ГХ з гіпертензивним ураженням нирок (n=47)

Показник	Величина показника (M±m)			
	до лікування	через 3 міс	через 12 міс	через 60 міс
САТ, мм рт. ст.	160,0±1,9	133,8±2,5*	132,1±2,2*	158,8±2,5*
ДАТ, мм рт. ст.	98,5±1,1	84,1±1,5*	81,9±1,2*	92,8±2,5**
ПАТ, мм рт. ст.	62,0±1,7	51,0±1,9*	50,0±1,4*	66,0±2,4*

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування: \* – P<0,001; \*\* – P<0,01.

антигіпертензивними засобами (70 % хворих продовжували приймати інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або почали лікування блокаторами рецепторів ангіотензину II, інші пацієнти відмовилися від інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту на користь антагоністів кальцію і/або β-адреноблокаторів).

У 2007 р. було розпочато IV етап дослідження (через 48 міс, у середньому через 3,8 року, після закінчення I етапу), і хворим було запропоновано пройти повторне обстеження. Від участі у дослідженні відмовилися 5 пацієнтів, 3 хворих померли, у 2 – діагностовано цукровий діабет 2-го типу. Таким чином, IV етап дослідження охопив 47 пацієнтів (з них 44 % чоловіки), у цілому період спостереження, від первинного обстеження до початку IV етапу, становив 4,9 року.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програми SPSS. Нормальність розподілення змінних автоматично оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. За умов нормального розподілення оцінку відмінностей між двома залежними вибірками проводили з використанням t-тесту для залежних вибірок. Кореляційний аналіз у разі нормального розподілення змінних здійснювали за допомогою методу Пірсона, у разі ненормального – за методом Спірмена. Прогностичну значущість показників встановлювали з використанням регресійного (однофакторного) аналізу.

## Результати та їх обговорення

Помірне зниження ШКФ (60–89 мл/хв) спостерігали у 34 (74 %) хворих, зниження середнього ступеня (30–59 мл/хв) – у 13 (26 %).

Через 3 міс лікування лозартаном АТ суттєво знизився: САТ – на 16,8 %, діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – на 15,2 %, через 12 міс антигіпертензивний ефект дещо посилювався (табл. 1).

На тлі лікування лозартаном реєстрували позитивну динаміку показників функціонального стану нирок. До початку терапії в середньому по групі рівень креатиніну становив (117,0±6,9) мкмоль/л, через 3 міс спостерігали тенденцію до його зменшення до (112,0±6,8) мкмоль/л, через рік показник достовірно не змінився порівняно з початковим рівнем і становив (118,0±7,9) мкмоль/л. ШКФ протягом періоду лікування лозартаном залишалася незмінною – відповідно (67,4±2,3), (67,4±3,4) та (65,70±3,07) мл/хв (рисунок).

У 2007 р. під час повторного обстеження було виявлено, що рівень АТ у хворих практично повернувся до початкових значень: САТ становив (158,8±2,5) мм рт. ст., ДАТ – (92,8±2,5) мм рт. ст. Необхідно зазначити, що всі пацієнти приймали антигіпертензивні препарати регулярно (більше 9 міс на рік), але лікувалися неефективно (терапію вважали ефективною у разі АТ ≤ 140/90 мм рт. ст. при обстеженні через 60 міс). Дестабілізація рівня АТ у пацієнтів супроводжувалася значним погіршенням функції нирок: вміст креатиніну в крові збільшився до (125,0±10,8) мкмоль/мл (P<0,05 порівняно з вихідним показником). Підвищення рівня креатиніну асоціювалося із значним і достовірним зниженням ШКФ до (54,7±3,5) мл/хв (P<0,001 порівняно з показником через 1 рік лікування лозартаном).

Таким чином, терапія лозартаном на тлі адекватного контролю АТ привела до стабілізації показників функціонального стану нирок: ШКФ протягом року знизилася на 1,6 мл/хв на рік, це дещо перевищує фізіологічні темпи зниження ниркової функції, які становлять у середньому 1 мл/хв на рік [5]. Період неконтрольованого і неефективного лікування протягом 4 років призвів до дестабілізації рівня АТ і значного прискорення прогресування ниркової дисфункції: зменшення ШКФ становило 2,9 мл/хв на рік.

Таблиця 2

Чинники зниження ШКФ за даними однофакторного регресійного аналізу

Показник	$\beta$	P
Вік	-0,218	0,204
Тривалість захворювання	-0,247	0,214
САТ	-0,051	0,080
ДАТ	-0,342	0,081
ПАТ	-0,467	0,014
Сечова кислота	-0,448	0,019
Холестерин	0,229	0,250
Тригліцериди	0,224	0,262
Глюкоза	0,057	0,178
Вихідна ШКФ	0,589	0,001

Для визначення факторів впливу на прогресування порушення ниркової функції у хворих на ГХ провели однофакторний регресійний аналіз. Як предиктори розглядали вік, тривалість захворювання, рівень САТ, ДАТ, ПАТ, вміст сечової кислоти, холестерину, тригліцеридів, глюкози в крові, ШКФ. Результати аналізу показали, що в обстежених хворих предикторами прогресування гіпертензивної нефропатії є вихідна ШКФ, рівень сечової кислоти та ПАТ (табл. 2). Усі інші досліджувані показники не були пов'язані зі ступенем зниження функції нирок впродовж періоду спостереження.

З огляду на прогностичну значущість урикемії, було розраховано відношення шансів щодо

зниження ШКФ залежно від вихідного рівня сечової кислоти в крові. За межу було прийнято її середнє значення в групі хворих на початку лікування (390 мкмоль/л). Виявилось, що відношення шансів прогресування гіпертензивної нефропатії становить 4,04 (95 % довірчий інтервал 1,1–15,4),  $\chi^2=4,4$ ,  $P=0,03$ , тобто ризик зниження ШКФ у 4 рази вищий у хворих із високим вихідним вмістом сечової кислоти, ніж у пацієнтів з рівнем урикемії, нижчим за середнє значення в досліджуваній групі.

Це свідчить про більшу вірогідність прогресування гіпертензивної нефропатії у хворих на ГХ з високим рівнем сечової кислоти в крові. Слід також відзначити, що в групі хворих з більш вираженою урикемією був достовірно вищим вміст креатиніну до початку терапії – (139,6±11,2) проти (104,3±7,2) мкмоль/л ( $P=0,01$ ), але ШКФ достовірно не відрізнялася – (61,3±5,3) проти (70,9±3,4) мл/хв ( $P=0,11$ ). Порівняльний аналіз показав, що при схожій динаміці АТ протягом періоду спостереження приріст креатиніну та швидкість зниження ниркової функції були дещо більшими у хворих з вищим рівнем урикемії, але ця різниця була достовірною лише для показника приросту креатиніну за рік (табл. 3).

Аналіз ризику прогресування гіпертензивної нефропатії залежно від величини ПАТ (за межу було прийнято середній ПАТ 62 мм рт. ст. у групі хворих на початку лікування) показав, що

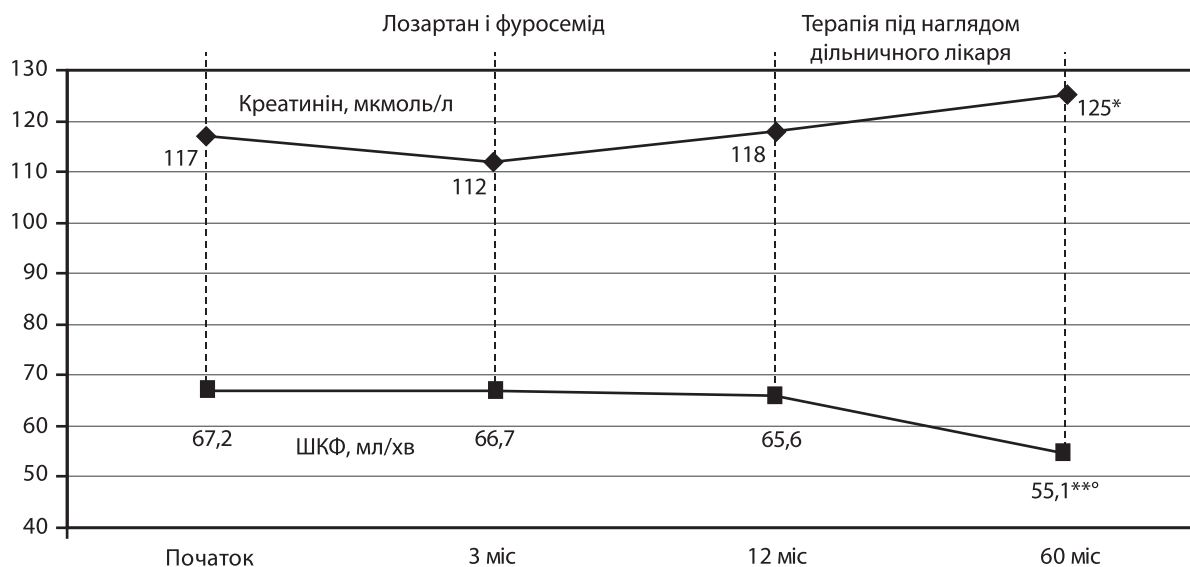


Рисунок. Динаміка показників функціонального стану нирок упродовж 5 років у хворих на ГХ. Достовірність порівняно з початковими показниками: \* –  $P<0,05$ , \*\* –  $P<0,001$ ; з показниками, зафіксованими через 12 міс: ° –  $P<0,001$ .

відношення шансів становить 3,89 (95 % довірчий інтервал 1,1–13,9),  $\chi^2=4,6$ ,  $P=0,04$ . Отже, у хворих з високим ПАТ вірогідність зменшення ШКФ більш ніж утричі вища, ніж у пацієнтів з умовно нормальним рівнем ПАТ.

Таким чином, лікування лозартаном сприяє сповільненню прогресування гіпертензивного ураження нирок, а неефективна антигіпертензивна терапія призводить до втрати досягнутого ренопротекторного ефекту. Темпи зниження функції нирок пов'язані з вихідним рівнем ШКФ, ступенем урикемії та рівнем ПАТ.

Результати проведеного довготривалого спостереження за хворими на ГХ з гіпертензивним ураженням нирок свідчать, що вихідний показник функціонального стану нирок є одним із найвагоміших факторів подальшого зниження ШКФ. Ефективний контроль АТ за допомогою лозартану сповільнює прогресування гіпертензивної нефропатії – ШКФ протягом року лікування знизилася на 1,6 мл/хв, що відповідає результатам інших довготривалих спостережень. У дослідженні AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) зниження ШКФ під впливом раміприлу в афроамериканців з гіпертензивною нефропатією становило 2,07 мл/хв на рік (період спостереження – в середньому 37 міс) [7]. У дослідженні P. Fesler та співавторів (132 нелікованих хворих на ГХ, середня тривалість спостереження – 5,8 року) зниження ШКФ на тлі ефективної антигіпертензивної терапії дорівнювало 1,72 мл/хв на рік [2]. S. Vupputuri та співавтори (722 лікованих пацієнтів з ГХ, середній період спостереження – 7 років) отримали схожі результати: зниження ШКФ за рік – 1,34 мл/хв за умов стабільного контролю АТ протягом періоду спостереження [6].

У двох останніх роботах були визначені предиктори погіршення функціонального стану нирок. Саме рівень САТ був найбільш вагомим чинником зниження ШКФ у хворих на ГХ у дослідженні S. Vupputuri та співавторів, як і в багатьох інших роботах [6]. Однак у спостереженні [2] предиктором погіршення ниркової функції був рівень ПАТ незалежно від рівня САТ, що збігається з даними нашої роботи.

За останнє десятиріччя ПАТ було ідентифіковано як найвагоміший серед показників АТ предиктор серцево-судинних ускладнень в осіб віком понад 50 років. Середній вік хворих на момент залучення в наше дослідження становив 62,4 року, що, можливо, і пояснює про-

Таблиця 3

Зміни функціонального стану нирок у хворих на ГХ залежно від вихідного рівня сечової кислоти в крові

Показник	Величина показника (М±m) у пацієнтів із рівнем СК	
	≥390 мкмоль/л (n=17)	<390 мкмоль/л (n=30)
Приріст креатиніну за 60 міс, мкмоль/л	22,0±13,7	2,1±1,6
Приріст креатиніну, мкмоль/л на рік	5,6±3,3	0,40±0,03*
Зниження ШКФ за 60 міс, мл/хв	20,9±3,8	17,1±2,7
Зниження ШКФ, мл/хв на рік	5,5±0,9	2,0±0,5

**Примітка.** СК – сечова кислота. \* – різниця показника достовірна порівняно з таким у групі із рівнем СК ≥ 390 мкмоль/л ( $P=0,05$ ).

відну роль ПАТ у прогресуванні втрати ниркової функції.

За результатами нашого дослідження, рівень сечової кислоти є предиктором погіршення функціонального стану нирок у хворих із гіпертензивною нефропатією. Дані нечисленних експериментальних спостережень також вказують на те, що рівень сечової кислоти є фактором ризику розвитку та прогресування ураження нирок. В експерименті на щурах індукована гіперурикемія спричиняла розвиток альбумінурії, прегломерулярної артеріопатії, гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціальні захворювання, тоді як зменшення гіперурикемії під впливом гіпоурикемічних засобів у цих тварин запобігало мікроvasкулярним та гістопатологічним змінам у нирках та зберігало їх функціональний резерв [4].

Результати клінічних досліджень є неоднозначними щодо ролі сечової кислоти у розвитку та прогресуванні ураження нирок. Так, за даними M. Choncol та співавторів, у пацієнтів з недіабетичною хронічною хворобою нирок із значним зниженням ШКФ (3-го та 4-го ступеня) гіперурикемія не була незалежним предиктором прогресування захворювання [1], тоді як результати дослідження Okinawa General Health Maintenance Association (6400 осіб з нормальною вихідною функцією нирок) збігаються з нашими даними і вказують на прогностичну роль вмісту сечової кислоти у зниженні ниркової функції. Результати цього спостереження показали, що вміст сечової кислоти понад 8 мг/дл асоціюється зі збільшенням ризику розвитку ураження нирок у 2,9 разу в

чоловіків і у 10 разів у жінок протягом двох років спостереження [3].

## Висновки

1. Предикторами прогресування ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією є вихідний функціональний стан нирок, вміст сечової кислоти та рівень пульсового артеріального тиску.

2. Прогресування гіпертензивної нефропатії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою не залежить від віку, тривалості захворювання, рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску, показників ліпідного і вуглеводного обміну.

3. Застосування лозартану сприяє зниженню артеріального тиску та сповільненню прогресування гіпертензивної нефропатії, у той час як неефективна антигіпертензивна терапія призводить до втрати досягнутого ренопротекторного ефекту у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією.

## Література

1. Choncol M., Schlipak M.G., Kats R. et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease // Amer. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol. 50. – P. 239–247.
2. Fesler P., Safar M.E., Cailar G. et al. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1915–1920.
3. Iseki K., Oshiro S., Tozawa M. et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects // Hypertens. Res. – 2001. – Vol. 24. – P. 691–697.
4. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure – independent mechanism // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 991–997.
5. 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.
6. Vupputuri S., Batuman V., Muntner P. et al. Effect of blood pressure on early decline in kidney function in hypertensive men // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1144–1149.
7. Wright J.T., Bakris G., Green T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2421–2431.
8. Young J.H., Klag M.G., Muntner P. et al. Blood pressure and decline of kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Programm (SHEP) // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13. – P. 2776–2782.

Надійшла 01.08.2011 р.

## Predictors of kidney functional state worsening in essential hypertension patients with hypertensive nephropathy

L.A. Mishchenko, Ye.P. Svishchenko, V.B. Bezrodnyi

*The purpose of the study is determination of predictors of hypertensive nephropathy progression based on of long-term follow-up of essential hypertension (EH) patients with initial decline of kidney function. During five years we performed treatment and follow-up of 57 EH patients with kidney insufficiency. The study consisted of four stages: I – primary inspection, II – treatment with losartan during 12 months, III – treatment under supervision of primary physicians during 48 months, IV – the repeated inspection. The kidney functional state (glomerular filtration rate (GRF)) was determined by endogenous creatinine clearance. One year losartan treatment resulted in the decline of blood pressure and stabilized GFR: during 3 months of treatment GFR remained unchanged (at the beginning  $67.4 \pm 2.3$  ml/min, in 3 months  $67.4 \pm 3.4$  ml/min), in 12 months it diminished to  $65.70 \pm 3.07$  ml/min. At the repeated inspection on the IV stage the level of blood pressure went back to initial values, which coincided with increase of creatinine concentration, considerable and reliable decline of GFR to  $54.7 \pm 3.5$  ml/min. Univariate regression analysis revealed following predictors of kidney function decline: initial GFR, level of pulse pressure and plasma uric acid concentration.*