

Влияние изменения скорости клубочковой фильтрации на функцию эндотелия у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией

И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, М.А. Меншутина, В.В. Ачкасова, Е.В. Шевякова, О.А. Дегтерева, Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и кафедра патофизиологии

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является важной причиной инвалидизации и смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП). Целью исследования было исследование функции эндотелия у больных ХБП с АГ на протяжении 1 года. У 57 пациентов исходно был достигнут целевой уровень артериального давления (АД). При обследовании больных применили комплекс биохимических, иммуноферментных, и инструментальных методов. Через 12 месяцев у всех наблюдаемых АД было скорректировано на целевом уровне. У 55 больных (1 группа) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) увеличилась с $52,1 \pm 2,9$ до $70,7 \pm 3,5$ мл/мин. ($p < 0,01$). У 27 больных (2 группа) СКФ снизилась с $48,9 \pm 4,8$ до $38,7 \pm 4,3$ мл/мин. ($p < 0,01$). У больных 2-й группы уровень аннексина-А5 оказался значительно выше – более 3,5 нг/мл. В 1 группе отмечено улучшение эндотелийзависимой вазодилатации. Во 2 группе этого не произошло.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, аннексин-А5, эндотелиальная дисфункция.

Impact of the change in glomerular filtration rate on endothelial functions in hypertensive patients with chronic kidney disease

I.Yu. Panina, A.Sh. Romyantsev, M.A. Menshutina, V.V. Achkasova, E.V. Shevyakova, O.A. Degtereva, F.A. Tugusheva, I.M. Zubina

Pavlov State Medical University, St Petersburg
Department of Internal Diseases Propedeutics, Department of Pathophysiology

Resume

Arterial hypertension (AH) is a leading cause of morbidity and mortality of the patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of this study was to estimate the function of endothelium in patients with CKD and AH during the period of 12 months. The target blood pressure was achieved in 57 patients initially. Complex examination including biochemical, immune-enzyme analyses and instrumental methods was performed. All patients achieved target blood pressure in 12 months. The glomerular filtration rate (GFR) increased in 55 patients (1st group) from $52,1 \pm 2,9$ to $70,7 \pm 3,5$ ml/min ($p < 0,01$). GFR decreased in 27 patients (2nd group) from $48,9 \pm 4,8$ to $38,7 \pm 4,3$ ml/min ($p < 0,01$). The level of annexin-A5 in patients of 2nd group was more than 3,5 ng/ml. Endothelium-dependent vasodilation improved in patients of 1st group. Endothelium-dependent vasodilation did not change in patients of 2nd group.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, annexin-A5, endothelial dysfunction.

Статья поступила в редакцию: 28.11.08. и принята к печати: 04.12.08.

Роль артериальной гипертензии (АГ) в прогнозе развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической болезнью почек (ХБП) трудно переоценить. Частота встречаемости АГ при патологии почек может достигать 90% [1]. Развитие патологических изменений в структуре миокарда, повреждение сосудистого эндотелия при увеличении напряжения сдвига и ряд других факторов позволяют считать АГ одной из основных причин, влияющих на продолжительность жизни пациентов с ХБП [2].

Известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) также сопровождается развитием дисфункции эндотелия (ДЭ) [3].

Взаимообусловленность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и почек, клиническая

предсказуемость конечных результатов позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг, то есть как кардиоренальный континуум [4].

Среди механизмов, поддерживающих этот порочный круг и определяющих прогрессирование поражения почек при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и формирования сердечно-сосудистых осложнений у нефрологических больных, особенно важную роль играют активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитие ДЭ [5].

Как меняется функция эндотелия у больных с ХБП, какие факторы являются наиболее значимыми, не вполне ясно. Динамические исследования, посвященные изучению ДЭ при патологии почек, практически

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ПОЛУ, ВОЗРАСТУ И ВЕЛИЧИНЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	Мужчины N = 43	Женщины N = 39	Всего N = 82	P
Целевое АД достигнуто	28	29	57	NS
Возраст	44,5 ± 4,5	42,3 ± 3,1		NS
Целевое АД не достигнуто	14	11	25	NS
Возраст	47,4 ± 2,7	44,4 ± 4,6		NS

Примечания: АД – артериальное давление; NS (non-significant) – незначительный.

отсутствуют. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование функции эндотелия у больных ХБП с АГ на протяжении 1 года.

Материалы и методы

Обследовали 82 больных с ХБП 1–4 стадии, причиной которой послужил хронический гломерулонефрит, подтвержденный морфологически, вне фазы обострения. Распределение пациентов по полу, возрасту и величине АД приведено в табл. 1.

Все обследуемые получали комбинированную антигипертензивную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Распределение больных по стадиям ХБП представлено в табл. 2. При этом на момент первого обследования у 57 человек целевой уровень АД был достигнут, а у 25 – не достигнут (табл. 1). Повторное обследование больных проводили через 12 месяцев. К этому моменту у всех наблюдаемых АД было скорректировано на рекомендуемых цифрах.

Таблица 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО СТАДИЯМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Стадия ХБП	Количество больных
1	11 (13%)
2	25 (30%)
3	33 (40%)
4	13 (17%)

Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Определяли также параметры стандартной липидограммы. СКФ рассчитывали по формуле MDRD [6]. Концентрацию циркулирующего аннексина-А5 определяли иммуноферментным методом (набор Bender Medsystems, Австрия). За норму принимали значения показателя не выше 0,8 нг/мл.

Всем больным проводили эхокардиографическое исследование с доплерографией на аппарате Vivid 7Pro (GE USA). Рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) устанавливали при ИММЛЖ > 134 г/м² у мужчин и > 110 г/м² у женщин.

Определяли величину комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ) по методике Pignoli P. et al.

(1986) [7]. Утолщением КИМ считали величину более 0,8 мм [8].

Всем больным проводилось суточное кардиомониторирование на аппарате «Кардиотехника-4000+АД».

Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс-Доплер-К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм).

Реактивность сосудов кожи оценивали в функциональных пробах с ионофорезом ацетилхолина (Ах) (эндотелийзависимая вазодилатация) и с ионофорезом нитроглицерина (Нг) (эндотелийнезависимая вазодилатация) [9]. Нормальной фоновой скоростью объемного кровотока в сосудах кожи считали 0,00126 ± 0,00001 мл/сек. Максимальный прирост скорости объемного кровотока в сосудах кожи у здоровых в пробе с Ах отмечается на 2 минуте и составляет 148,3 ± 0,8%. Максимальный прирост скорости объемного кровотока в сосудах кожи у здоровых в пробе с Нг отмечается на 3 минуте и составляет 137,1 ± 1,4%.

Математический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

Результаты

Из табл. 1 видно, что пол и возраст исходно не влияли на вероятность достижения целевого АД. В табл. 3 приведены основные показатели гомеостаза. В целом группа характеризовалась избыточной массой тела, умеренным снижением СКФ, отсутствием значимых нарушений водно-электролитного баланса. Уровень аннексина-А5 в среднем по группе был увеличен почти в 2,5 раза. Учитывая величину суточной экскреции натрия и хлоридов, пациенты не были привлечены к диете с низким содержанием соли. За время наблюдения продолжали курить 29 человек. У всех больных отмечалась гиперлипидемия с преимущественным повышением уровня общего холестерина и триглицеридов (табл. 4).

По данным суточного мониторирования (табл. 5) в целом у обследованных больных цифры АД соответствовали целевым значениям, хотя среди них, как уже упоминалось, было 25 человек с повышенным АД.

По данным эхокардиографического исследования (табл. 6), увеличения полостей сердца выявлено не было,

Таблица 3
ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА, М ± m

Показатель	Величина
Индекс Кетле, кг/м ²	26,32 ± 0,80
Диурез, л/сут	1,521 ± 0,053
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	66,1 ± 3,9
Протеинурия, г/сут	1,89 ± 0,49
Альбумин, г/л	36,5 ± 0,8
Креатинин, мкмоль/л	150,7 ± 10,5
Мочевина, ммоль/л	9,24 ± 0,58
Натрий, ммоль/л	141,6 ± 0,2
Калий, ммоль/л	4,81 ± 0,07
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,10 ± 0,01
Фосфор, ммоль/л	1,31 ± 0,02
Экскреция NaCl, г/сут	7,29 ± 0,44
Аннексин-5, нг/мл	2,65 ± 0,35

Таблица 4
ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДОГРАММЫ, М ± m

Показатель	Величина
Общий холестерин, ммоль/л	6,88 ± 0,26
ЛПВП, ммоль/л	1,33 ± 0,04
ЛПНП, ммоль/л	4,51 ± 0,22
ЛПОНП, ммоль/л	0,800 ± 0,052
Триглицериды, ммоль/л	2,03 ± 0,437
Коэффициент атерогенности	4,47 ± 0,26

Примечания: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности.

Таблица 5
ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, М ± m

Показатель	Величина
Среднее САД днем, мм рт. ст.	126,4 ± 2,5
Среднее ДАД днем, мм рт. ст.	75,7 ± 1,3
Пульсовое АД, мм рт. ст.	50,7 ± 1,9
Среднее гемодинамическое АД днем, мм рт. ст.	92,2 ± 1,5
Среднее САД ночью, мм рт. ст.	115,8 ± 2,8
Среднее ДАД ночью, мм рт. ст.	67,8 ± 1,5
Среднее гемодинамическое АД ночью, мм рт. ст.	9,2 ± 1,1

Примечания: АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

ГЛЖ обнаружена у 63 человек. Величина КИМ в целом по группе не превышала нормальных значений.

В табл. 7 приведены показатели микроциркуляции. Фоновая объемная скорость кровотока в сосудах кожи у наших пациентов не отличалась от здоровых лиц. Максимальный прирост объемной скорости кровотока в пробе с Ах по амплитуде и кинетике не отличался от здоровых лиц. Максимальный прирост объемной скорости кровотока в пробе с Нг был на 12% ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Через 12 месяцев от начала наблюдения у 55 больных (1 группа) СКФ увеличилась с $52,1 \pm 2,9$ до $70,7 \pm$

$3,5$ мл/мин ($p < 0,01$). У 27 больных (2 группа) СКФ снизилась с $48,9 \pm 4,8$ до $38,7 \pm 4,3$ мл/мин. ($p < 0,01$). У больных 2-й группы уровень аннексина-А5 оказался значительно выше — более $3,5$ нг/мл. В 1 группе величина ИММЛЖ снизилась с $126,9 \pm 5,7$ до $117,1 \pm 5,3$ ($p < 0,01$), а во 2-й группе достоверно не изменилась ($132,4 \pm 6,3$ и $130,1 \pm 8,1$ соответственно, $p > 0,1$). Величина КИМ в 1 группе не изменилась ($0,76 \pm 0,01$ мм и $0,76 \pm 0,02$ мм соответственно, $p > 0,1$), а во 2-й группе увеличилась с $0,75 \pm 0,01$ до $0,78 \pm 0,01$ мм, ($p < 0,05$). По остальным клинико-лабораторным данным достоверных различий между группами выявлено не было.

В 1 группе максимальный прирост объемной скорости кровотока в пробе с Ах увеличился с $136 \pm 6\%$ до $150 \pm 7\%$ ($p < 0,01$), что свидетельствует об улучшении эндотелийзависимой вазодилатации. В пробе с Нг максимальный прирост объемной скорости кровотока не изменился. Во 2 группе максимальный прирост объемной скорости кровотока не изменился как в пробе с Ах ($137 \pm 6\%$ и $138 \pm 7\%$ соответственно, $p > 0,1$), так и в пробе с Нг ($124 \pm 5\%$ и $125 \pm 5\%$ соответственно, $p > 0,1$).

Обсуждение

Обследованная нами группа больных ХБП была клинически стабильна в течение всего срока наблюдения. Выраженность таких традиционных факторов риска развития кардиальной патологии, как АГ, курение, избыточная масса тела, избыточное потребление поваренной соли, дислипидемия, была умеренной. За период наблюдения у всех больных был достигнут целевой уровень АД. Ожидалось, что в связи с этим у всех пациентов СКФ или увеличится, или не изменится. Однако у 33% обследуемых отмечалось снижение СКФ в среднем на 15–20%.

Данная группа пациентов исходно отличалась высоким уровнем аннексина-А5, сопоставимым с уровнем этого показателя при остром коронарном синдроме [10]. Одновременно у этих пациентов отмечена тенденция к увеличению КИМ. Следовательно, можно предполагать, что высокая активность апоптоза может рассматриваться не только как значимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии, но и как фактор риска снижения СКФ у больных ХБП. Это может служить еще одним доказательством кардиоренальных взаимоотношений при ХБП и формирования сердечно-сосудистого континуума.

Увеличение СКФ у обследованных пациентов сопровождалось уменьшением выраженности эндотелийзависимой ДЭ. Известно, что у больных с гипертонической болезнью достижение целевого уровня АД предупреждает развитие ДЭ [11]. Подобные данные у больных ХБП получены впервые, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Применение ингибиторов АПФ является основополагающим в кардио- и нефропротекции. Имеются наблюдения, свидетельствующие об улучшении состояния эндотелия у пациентов с АГ, получающих терапию ингибиторами АПФ [12].

ДЭ является важным звеном патогенеза в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Изучение ее механизмов в настоящее время представляет значительный интерес не только с теоретической, но и с практической точки зрения, так как эндотелий по праву считается новым органом-мишенью. Коррекция

ПОКАЗАТЕЛИ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, СРЕДНЕГО ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ИНДЕКСА МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ВЕЛИЧИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 1 ГОД, М ± m

Показатель	СКФ снизилась (N = 55)	СКФ увеличилась (N = 27)	P
СКФ исходно, мл/мин	52,1 ± 2,9	48,9 ± 4,8	NS
СКФ через 1 год, мл/мин	70,7 ± 3,5	38,7 ± 4,3	< 0,01
Среднее гемодинамическое АД, исходно, мм рт. ст.	93,8 ± 1,9	100,9 ± 2,6	
Среднее гемодинамическое АД, через 1 год, мм рт. ст.	90,9 ± 1,2	96,7 ± 1,9	
ИММЛЖ исходно, г/м ²	126,9 ± 5,7	132,4 ± 6,3	NS
ИММЛЖ через 1 год	117,1 ± 5,3	130,1 ± 8,1	< 0,05
КИМ исходно, мм	0,76 ± 0,01	0,75 ± 0,01	NS
КИМ через 1 год, мм	0,76 ± 0,02	0,78 ± 0,01	NS

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КИМ – комплекс интима-медиа; NS (non-significant) – недостоверно.

Таблица 7

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Показатель	СКФ снизилась (N = 55)	СКФ увеличилась (N = 27)	P
Фоновая объемная скорость кровотока в начале исследования, мл/сек	0,00136 ± 0,00011	0,00145 ± 0,00013	NS
Фоновая объемная скорость кровотока через 1 год, мл/сек	0,00121 ± 0,00052	0,00137 ± 0,00081	NS
Максимальный прирост объемной скорости кровотока в % к фону в пробе с Ах в начале исследования	148 ± 4	136 ± 6	NS
Максимальный прирост объемной скорости кровотока в % к фону в пробе с Ах через 1 год	143 ± 4	150 ± 7	NS
Максимальный прирост объемной скорости кровотока в % к фону в пробе с Нг в начале исследования	121 ± 5	128 ± 4	NS
Максимальный прирост объемной скорости кровотока в % к фону в пробе с Нг через 1 год	125 ± 5	121 ± 5	NS

Примечания: CRA – скорость клубочковой фильтрации; Ах – ацетилхолин; Нг – нитроглицерин.

его функций может существенно повлиять на течение сердечно-сосудистой патологии у больных ХБП.

Выводы

1. При применении ингибиторов АПФ не менее 1 года параллельно увеличению СКФ отмечается уменьшение выраженности вазомоторной ДЭ.

2. Высокая активность апоптоза может рассматриваться как значимый фактор риска снижения СКФ у больных ХБП.

Литература

1. Mailloux L.U. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. *Semin Nephrol* 2001;21(2):146–156.

2. Amann K, Gross M–L, Ritz E. Pathophysiology Underlying accelerated atherogenesis in renal disease: Closing in on the Target. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1664–1666.

3. Annuk M., Zilmer M., Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease. *Kidney International*. 2003;63(Suppl. 84):50–54.

4. Смирнов А.В., Добронравов А.В., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15.

5. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2003;11:50–55.

6. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 suppl 1):S1–S266.

7. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;6:1399–1406.

8. ESH–ESC Guidelines Committee. ESH–ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.

9. Петрищев Н.Н., Меншутина М.А., Власов Т.Д. и др. Патент на полезную модель №4720. Приоритет полезной модели от 12.04.2005.

10. Васина Л.В. Маркеры апоптоза и дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004;3:5–9.

11. Tsarikis A., Doumas M., Nearchos et al. Carotid endothelial abnormalities are related to poor control of systolic rather than diastolic blood pressure. *Hypertension* 2003;2:(Suppl 4):193.

12. Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37(7):1933–1940.