

Новый способ диагностики раннего субклинического поражения почек у больных гипертонической болезнью и возможности его коррекции в зависимости от тактики и выбора антигипертензивной терапии

А.В. Бушмакина¹, Н.А. Козиолова¹, Н.А. Ковалевская¹, И.М. Шатунова^{1,2}

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития РФ», Пермь, Россия

² Поликлиника открытого акционерного общества «ГАЗПРОМ», Москва, Россия

Бушмакина А.В. — заочный аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития РФ»; Козиолова Н.А. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития РФ»; Ковалевская Н.А. — заочный аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития РФ»; Шатунова И.М. — кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая кардиологическим кабинетом поликлиники открытого акционерного общества «ГАЗПРОМ», докторант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития РФ».

Контактная информация: ул. Подлесная, д. 6, Пермь, Россия, 614097. Тел.: 8 (342) 222-71-13. E-mail: nakoziolova@mail.ru (Козиолова Наталья Андреевна).

Резюме

Цель исследования — оценить диагностическую значимость маркера поражения коллагенового матрикса почек у больных гипертонической болезнью (ГБ) и определить возможности антигипертензивной терапии в коррекции почечной дисфункции в зависимости от тактики и выбора ее назначения. **Материалы и методы.** Исследование проведено в 2 этапа. На первом этапе определялась диагностическая значимость тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) у больных ГБ при нормальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и отсутствии микроальбуминурии (МАУ). В зависимости от уровня СКФ больные были разделены на 2 группы: первая группа (n = 16) — СКФ более 60 мл/мин/1,73 м², вторая группа (n = 15) — СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². На втором этапе обследовано 60 больных ГБ с почечной дисфункцией, которые были разделены на две равные группы в зависимости от выбора антигипертензивной терапии со старта. Первая группа получала фиксированную комбинацию эпросартана мезилат в дозе 600 мг и гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг в один прием в сутки независимо от исходного уровня артериального давления (АД) в дебюте исследования. Во второй группе назначалась монотерапия эналаприлом или в комбинации с гидрохлортиазидом в зависимости от степени повышения АД и группы сердечно-сосудистого риска. **Результаты.** Повышение TIMP-1 в диапазоне от 138 до 183 нг/мл отмечено у больных ГБ при нормальной СКФ и отсутствии МАУ, при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² уровень TIMP-1 был выше 183 нг/мл. В ходе лечения у пациентов первой группы отмечена достоверно более выраженная коррекция почечной дисфункции, чем во второй группе. В том числе, на фоне терапии эпросартаном в фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом наблюдалась более выраженная деградация коллагена в экстрацеллюлярном матриксе почек, чем при назначении эналаприла и его свободной комбинации с тиазидовым диуретиком. **Выводы.** У больных ГБ при нормальной СКФ и отсутствии МАУ повышенный уровень TIMP-1 может расцениваться как новый метод раннего субклинического поражения почек. Наиболее эффективной антигипертензивной стратегией в коррекции почечной дисфункции у нелеченых больных ГБ явилась фиксированная комбинация эпросартана и гидрохлортиазида независимо от исходного уровня АД и сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, почки, ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа, комбинированная антигипертензивная терапия.

A new method of diagnostics of early subclinical renal damage in hypertensive patients: The potential benefits of various therapeutic approaches

A.V. Bushmakina¹, N.A. Koziolova¹, N.A. Kovalevskaya¹, I.M. Shatunova^{1,2}

¹Perm State Medical Academy named after E.A. Wagner, Perm, Russia

²Gazprom Outpatient Clinic, Moscow, Russia

Corresponding author: 6 Podlesnaya st., Perm, Russia, 614097. Phone: 8 (342) 222-71-13. E-mail: nakoziolova@mail.ru (Natalia A. Koziolova, MD, PhD, Professor, the Chief of the Department of Internal Diseases of Pediatrics and Dentistry Faculties at Perm State Medical Academy named after E.A. Wagner).

Abstract

Objective. To evaluate diagnostic value of renal collagen matrix injury in hypertensive patients and to estimate the benefits of antihypertensive therapy in renal dysfunction correction depending on the choice of management approach. **Design and methods.** A two-stage examination was performed. At the first stage diagnostic value of 1st type tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) was determined in hypertensive patients with normal glomerular filtration rate (GFR) and without microalbuminuria. Patients were divided into two groups depending on GFR level. The first group consisted of 16 patients with GFR more than 60 mL/min/1.73 sq.m; the second group consisted of 15 patients with GFR less than 60 mL/min/1.73 sq.m. At the second stage 60 hypertensive patients with renal dysfunction were divided into two equal groups depending on baseline antihypertensive therapy. Patients from the first group received the fixed combination of eprosartan mesylate 600 mg and hydrochlorothiazide 12.5 mg QID regardless of blood pressure level at the baseline. The second group received either enalapril as monotherapy or its different combinations with hydrochlorothiazide depending on blood pressure level and cardiovascular risk. **Results.** TIMP-1 increase from 138 to 183 ng/mL was observed in hypertensives with normal GFR and without microalbuminuria. In patients with GFR less than 60 mL/min/1.73 sq.m TIMP-1 level was higher than 183 ng/mL. During therapy patients in the first group showed reliably more expressed correction of renal dysfunction, than in the second one. Particularly, more evident deterioration of unfavorable renal extracellular collagen had been observed when fixed combination of eprosartan mesylate and hydrochlorothiazide was taken compared to enalapril as monotherapy or its different combinations with hydrochlorothiazide. **Conclusions.** Increased TIMP-1 level in hypertensive patients with normal GFR and without microalbuminuria can be a new method of detection of an early subclinical renal injury. Administration of the fixed combination of eprosartan mesylate and hydrochlorothiazide is the most effective antihypertensive strategy for renal dysfunction correction independently from baseline blood pressure level and cardiovascular risk in untreated hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, kidney, 1st type tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, combined antihypertensive therapy.

Статья поступила в редакцию: 30.01.12. и принята к печати: 10.02.12.

Введение

Согласно современным рекомендациям по артериальной гипертензии (АГ) оценка субклинического поражения почек проводится по уровню увеличения креатинина плазмы крови у мужчин до 131 мкмоль/л, у женщин — до 124 мкмоль/л, наличию микроальбуминурии (МАУ) в пределах 30–300 мг в сутки или отношению альбумина к креатинину мочи, более или равному 24 мг/г у мужчин и 31 мг/г у женщин, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² и клиренса креатинина менее 60 мл/мин [1]. Учитывая динамику представленных диагностических критериев поражения почек при гипертонической болезни (ГБ) на фоне адекватно подобранной, в том числе комбинированной антигипертензивной терапии, обратное развитие нарушений и восстановление почечных функций регистрируется в большинстве случаев в дебюте процесса и менее чем у 50 % больных [2, 3].

В связи с этим в настоящее время ведется поиск новых методов выявления раннего субклинического поражения почек, которые возникают еще до развития и регистрации

тех нарушений, которые представлены как диагностические в современных рекомендациях по АГ [4]. Такой подход к выявлению ранней почечной дисфункции при своевременном назначении нефропротективного антигипертензивного лечения может обеспечить первичную профилактику нарушений фильтрационной, концентрационной и азотовыделительной функций почек.

Матриксные металлопротеиназы (ММПs) играют ключевую роль в процессах протеолиза в почке, обеспечивая расщепление экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), деградацию базальных мембран и ряда клеточных поверхностных белков. Протеолитическая активность ММПs зависит от взаимодействия факторов, способствующих активации латентных форм ММПs, ингибирующих эти процессы, среди которых особое значение принадлежит тканевым ингибиторам ММПs (ТИМР) [5, 6]. В физиологических условиях в почке функционирует сбалансированная система ММПs и их ингибиторов, а нарушение соотношения компонентов этой системы по данным экспериментальных работ является одним из патогенетических механизмов, кото-

рый способствует поражению почек как органа-мишени при ГБ [7]. Исследования последних лет показали, что MMPs и их ингибиторы играют значительную роль в патогенезе таких заболеваний, как карцинома почки, острый и хронический гломерулонефрит, почечная недостаточность [8–10]. В литературе не найдено данных об исследовании MMPs и их ингибиторов, а именно TIMP-1 у больных ГБ, в качестве маркера субклинического поражения почек. Есть экспериментальные исследования, в которых показано, что некоторые маркеры фиброза почек регистрируются раньше, чем развивается почечная дисфункция [11]. Следовательно, можно предположить, что оценка показателей коллагенолиза в почке может быть более ранним критерием ее поражения, чем МАУ, снижение СКФ и, тем более, увеличение уровня креатинина плазмы.

Соответственно, при подтверждении данной гипотезы, необходимо проведение исследований, в которых будет осуществляться тестирование антигипертензивной терапии, в том числе комбинированных препаратов, в отношении влияния на маркеры фиброза, связанные с изменением соотношения MMPs и их ингибиторов, для обеспечения максимально ранней первичной профилактики поражения почек среди больных ГБ.

Так, в эксперименте на лабораторных животных и у пациентов с различными нефропатиями было показано, что антигипертензивная терапия современными лекарственными препаратами способствует активации MMPs, снижению уровня в плазме и экспрессии в ткани почки TIMP 1-го типа, что препятствует формированию фиброза в ЭЦМ и тормозит прогрессирование почечной недостаточности, и, как результат, это положительно отражается на прогнозе пациентов [12, 13].

Таким образом, поиск новых методов раннего субклинического поражения почек у больных ГБ и оценка нефропротективного эффекта антигипертензивного лечения являются актуальными задачами кардиологической практики.

Цель исследования — оценить диагностическую значимость маркера поражения коллагенового матрикса почек у больных ГБ и определить возможности антигипертензивной терапии в коррекции почечной дисфункции в зависимости от тактики и выбора ее назначения.

Материалы и методы

Исследование было проведено в 2 этапа. На первом этапе оценивалась диагностическая значимость TIMP-1 как маркера раннего поражения ЭЦМ почек у больных ГБ без МАУ, увеличения уровня креатинина и снижения СКФ. В поликлинических условиях была сформирована когорта, включившая 31 нелеченого пациента с ГБ трудоспособного возраста без ассоциированных клинических состояний. Обязательным условием было подписание информированного согласия на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с наличием вторичной АГ, клинически значимых сопутствующих заболеваний и состояний, требующих постоянного агрессивного лечения, а также с онкологическими, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями, с

деменцией и психическими расстройствами, которые бы препятствовали подписанию информированного согласия и дальнейшему контакту с больными.

Средний возраст больных составил $46,8 \pm 2,0$ года. Средний стаж АГ — $5,2 \pm 2,1$ года. Пациенты были разделены на 2 группы по 16 и 15 человек соответственно в зависимости от величины СКФ. Расчет СКФ производился по формуле MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease Study, 1999 г.): $СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 186 \times (\text{креатинин}/88, \text{ мкмоль/л})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})$, для чего у всех пациентов был оценен уровень сывороточного креатинина. СКФ менее $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ рассматривалась как клиническое поражение почек у больных ГБ, согласно рекомендациям Российского медицинского общества кардиологов «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2008). В первую группу были включены больные, у которых СКФ была более $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$; во вторую группу — пациенты с СКФ менее $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$. Всем пациентам определяли уровень МАУ по скорости экскреции альбумина с мочой за сутки иммунохимическим методом с помощью системы «NemoCue® Альбумин Мочи 201» (Швеция). Критерием субклинического поражения почек считали МАУ в пределах $20\text{--}200 \text{ мкг/мин}$. У больных первой группы МАУ не была обнаружена. У 80 % больных второй группы была зарегистрирована МАУ. Для оценки состояния экстрацеллюлярного коллагенового матрикса почек всем пациентам определяли уровень TIMP-1 методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Bio Source EUROPE S.A.» (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Критериями субклинического поражения ЭЦМ почек считали TIMP-1 более 138 нг/мл .

На втором этапе исследования в условиях поликлиники была сформирована когорта нелеченых больных ГБ с поражением почек без ассоциированных клинических состояний с аналогичными первому этапу критериями исключения. Обследовано 60 человек. Мужчины составили 66,7 % (40), женщины — 33,3 % (20). Средний возраст больных — $43,7 \pm 5,9$ года. Средний стаж АГ — $1,9 \pm 1,1$ года. Среднее офисное исходное систолическое артериальное давление (САД) у обследованных пациентов составило $147,6 \pm 16,3 \text{ мм рт. ст.}$, диастолическое АД (ДАД) — $89,2 \pm 8,8 \text{ мм рт. ст.}$, пульсовое АД — $46,1 \pm 6,8 \text{ мм рт. ст.}$

Для оценки поражения почек аналогично, как и на первом этапе, определяли уровни МАУ, креатинин сыворотки крови, СКФ по формуле MDRD, TIMP-1. Дополнительно для оценки состояния экстрацеллюлярного коллагенового матрикса почек всем пациентам определяли уровень С-концевого телопептида проколлагена 1-го типа (СТР-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Nordic Bioscience Diagnostics» (Дания) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США).

Методом простой рандомизации больные были разделены на две группы в зависимости от выбора и тактики антигипертензивной терапии со старта. Первая группа

(n = 30) получала фиксированную комбинацию эпросартана Теветен плюс, Abbott Products мезилат в дозе 600 мг и гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг в один прием в сутки независимо от исходного уровня АД и группы сердечно-сосудистого риска в дебюте исследования. Во второй группе (n = 30) антигипертензивная терапия назначалась в зависимости от степени повышения АД и группы сердечно-сосудистого риска: при повышении САД до 159 мм рт. ст. и/или ДАД до 99 мм рт. ст. и риске развития сердечно-сосудистых осложнений, соответствующем первой или второй группе риска, использовалась монотерапия эналаприлом в средней дозе 13,0 ± 4,7 мг, а при САД 160 мм рт. ст. и более и/или ДАД 100 мм рт.ст. и более и/или риске, соответствующем третьей группе риска, — нефиксированная комбинация эналаприла в средней дозе 16,4,0 ± 3,2 мг в сочетании с гидрохлортиазидом в средней дозе 12,8 ± 6,3 мг в сутки. При недостижении целевого уровня АД через 4 недели в обеих группах к антигипертензивной терапии добавляли амлодипин. Длительность терапии составила 6 месяцев.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD); медианы и нижний и верхний квартили (Me[LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ

вида распределения осуществлен с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для ряда данных гипотеза о нормальности была отвергнута. Для статистического анализа использовали непараметрические методы при ненормальном распределении данных, при нормальном распределении — параметрические методы. При p < 0,05 различия считали статистически достоверными. Для оценки диагностической значимости метода был проведен ROC curve analysis по методу DeLong et al. (1988) с выделением Binomial exact Confidence Interval for AUC.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика больных первого этапа по группам представлена в таблице 1.

На первом этапе при включении больных в исследование достоверных различий между группами по возрасту, полу, исходному уровню САД, ДАД, факторам риска АГ, показателям, определяющим поражение артерий и сердца, не было выявлено. Группы также не отличались по сердечно-сосудистому риску, сопутствующей патологии и терапии.

Средний уровень СКФ у пациентов первой группы составил 72,3 ± 5,6 мл/мин/1,73 м², у второй группы — 51,3 ± 7,0 мл/мин/1,73 м² соответственно (p < 0,001).

Средний уровень ТИМР-1 у больных ГБ с нормальной функцией почек составил — 173,3 ± 29,2 нг/мл, со СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² — 219,2 ± 46,4 нг/мл соответственно (p = 0,049).

Таблица 1

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПЕРВОГО ЭТАПА ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 33)

Показатель	Первая группа (n = 15) СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²	Вторая группа (n = 16) СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	p
Пол (м/ж), абс./%	7/46,7 8/53,3	6/37,5 10/62,5	0,741 0,790
Возраст, годы	46,8 ± 5,9	48,3 ± 2,2	0,350
Длительность АГ, годы	3,0 [1,0;3,4]	3,7 [1,1;4,0]	0,131
Курение, абс./%	5/33,3	3/18,8	0,753
Наследственность по АГ, абс./%	9/67,6	11/60,6	0,960
ИМТ, кг/м ²	27,7 [25,2 ± 31,1]	29,0 [26,4;31,8]	0,308
САД исходное офисное, мм рт. ст.	147,3 ± 16,8	151,6 ± 18,2	0,501
ДАД исходное офисное, мм рт. ст.	88,3 ± 8,1	85,3 ± 5,7	0,240
ОХС, ммоль/л	5,3 [4,1;5,9]	5,6 [4,4; 6,0]	0,549
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,2 [4,2;6,1]	5,0 [4,0;6,0]	0,617
ИММЛЖ исходно, г/м ²	94,8 ± 18,6	100,4 ± 15,3	0,366
PWV исходно, мм/с	11,7 ± 2,1	10,9 ± 3,0	0,400

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; PWV — максимальная скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте.

Наблюдалась достоверная обратная корреляция между СКФ и уровнем ТИМР-1 ($r = -0,61$, $p = 0,01$), причем увеличение уровня ТИМР-1 выше максимального референсного значения было отмечено и в группе с нормальной функцией почек по СКФ, что указывает на более раннее поражение ЭЦМ почек, чем их фильтрационной функции.

Для оценки диагностической значимости ТИМР-1 был проведен ROC curve analysis. Точка разделения для ТИМР-1 составила — 183 нг/мл. Чувствительность метода — 83,0 % (95 % CI = 63,9–97,5), специфичность — 75,7 % (95 % CI = 61,2–92,6).

Таким образом, показатель ТИМР-1 в диапазоне от 138 до 183 нг/мл у больных ГБ с нормальной СКФ и отсутствием МАУ можно расценивать как наиболее ранний маркер субклинического поражения почек.

Сформированные на втором этапе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стажу ГБ, факторам риска АГ, показателям, отражающим состояние органов-мишеней, сердечно-сосудистому риску, исходному уровню САД, ДАД, пульсового АД (табл. 2).

Достоверных различий между группами не было выявлено по коморбидной патологии и сопутствующей терапии.

В процессе 6-месячной антигипертензивной терапии целевого уровня САД в первой группе достигли 80,0 %, ДАД — 70,0 % пациентов; во второй группе САД — 76,7 %, ДАД — 56,7 % больных ($p = 0,932$ и $p = 0,764$ соответственно). Достоверных различий по степени снижения уровня офисного САД и ДАД, а также пульсового АД в группах не выявлено. Во второй группе монотерапию эналаприлом на старте получали 43,3 %

Таблица 2

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
НА ВТОРОМ ЭТАПЕ ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ (n = 60)

Показатель	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)	<i>p</i>
Пол (м/ж), абс./%	17/56,7 13/43,3	23/76,3 7/23,7	0,595 0,365
Возраст, годы	42,9 ± 5,9	44,8 ± 3,2	0,127
Длительность АГ, годы	2,1 [1,2;3,7]	1,7 [1,2;3,9]	0,564
Курение, абс./%	8/26,7	11/36,7	0,736
Наследственность по АГ, абс./%	22/73,3	25/83,3	0,894
ИМТ, кг/м ²	27,6 [25,1 ± 29,7]	28,2 [26,2;29,9]	0,673
САД исходное офисное, мм рт. ст.	144,8 ± 14,9	150,1 ± 17,3	0,209
ДАД исходное офисное, мм рт. ст.	86,8 ± 8,4	90,1 ± 7,6	0,116
Пульсовое АД, мм рт. ст.	46,8 ± 9,1	47,9 ± 8,7	0,634
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 1,9	5,6 ± 2,1	0,847
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,3 [4,3;6,0]	5,2 [4,1;5,9]	0,817
ИММЛЖ исходно, г/м ²	102,9 ± 20,6	99,7 ± 18,4	0,528
PWV исходно, мм/с	11,5 ± 2,4	11,0 ± 3,1	0,488
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	106,3 ± 23,8	98,7 ± 19,0	0,177
МАУ, мкг/мин	167 ± 39	149 ± 32	0,055
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	60,5 ± 12,8	65,2 ± 13,5	0,172
ТИМР-1, нг/мл	224 ± 45	239 ± 37	0,164
СТР-1, нг/мл	0,62 ± 0,18	0,69 ± 0,22	0,183
Категория ССР	2 [2,1;2,9]	2 [2,0;2,8]	0,874

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; PWV — максимальная скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте; МАУ — микроальбуминурия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТИМР-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа; СТР-1 — С-концевой телопептид коллагена 1-го типа; ССР — сердечно-сосудистый риск.

Таблица 3
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТРАЖАЮЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК,
НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПО ГРУППАМ (n = 60)

Показатель	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)	p
Δ Креатинин сыворотки крови, %	-9,5 [4,9;13,7]	-6,9 [3,2;8,1]	0,389
Δ МАУ, %	-9,5 [3,8;12,1]	+3,3 [1,1;5,2]	< 0,001
Δ СКФ (MDRD), %	-10,0 [5,5;13,8]	-2,8 [1,2;4,3]	< 0,001
Δ TIMP-1, %	-22,8 ± 8,9	-13,6 ± 5,4	< 0,001
Δ СТР-1, %	1,7 [0,6;2,7]	1,5 [0,7;2,3]	0,562

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа; СТР-1 — С-концевой телопептид коллагена 1-го типа.

больных, в конце исследования — 26,7% пациентов. Три антигипертензивных препарата в конце исследования в первой группе принимали 16,7%, во второй группе — 23,3% больных (p = 0,833).

На фоне антигипертензивной терапии в течение 6 месяцев в обеих группах больных отмечено достоверное увеличение СКФ и TIMP-1. В первой группе также произошло достоверное уменьшение экскреции альбумина с мочой на фоне лечения. Достоверной динамики креатинина сыворотки крови и СТР-1 в группах до и после лечения не было отмечено.

Динамика показателей, отражающих состояние функции почек, на фоне антигипертензивной терапии по группам представлена в таблице 3.

В ходе лечения у пациентов первой группы отмечено достоверно более выраженное положительное влияние на функциональное состояние почек, чем во второй группе. На фоне терапии эпросартаном в фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом наблюдалась более выраженная деградация коллагена в ЭЦМ почек, чем при назначении эналаприла и в свободной комбинации его с тиазидовым диуретиком.

В течение 6 месяцев терапии отмены изучаемых препаратов из-за побочных эффектов не потребовалось. Во второй группе у 16,7% больных при назначении комбинированной терапии эналаприла и гидрохлортиазида со старта были отмечены эпизоды головокружения, связанные с избыточным снижением САД, что потребовало уменьшения дозы эналаприла.

Обсуждение

В выполненном исследовании TIMP-1 представлен как маркер раннего поражения почек у больных ГБ при нормальной СКФ и отсутствии МАУ, характеризующегося изменением ЭЦМ почек с формированием в нем фиброза. Действительно, в ряде исследований было показано, что активность MMPs у пациентов с ГБ снижена, а активность TIMPs повышена, что свидетельствует о снижении у больных ГБ внеклеточной утилизации коллагена I типа [14].

По данным многих исследователей TIMP-1 является маркером изменения коллагенового матрикса не только почек, но и сердца, артерий [15–17] и может рассматриваться как универсальный маркер фиброза

в ЭЦМ различных органов и систем [18]. Более того, есть мнение о том, что MMPs у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует рассматривать как потенциальную мишень для терапевтического воздействия [19]. Это мнение сформировано на основании ряда исследований, в которых было показано, что показатели системы коллагенолиза являются предикторами риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с заболеваниями системы кровообращения. В работе D. Kelly и соавторов (2010) было найдено, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, повышение уровня всех типов TIMP в значительной мере увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф. При увеличении TIMP-1 риск сердечно-сосудистых осложнений возрастал на 39% [20].

Среди лекарственных ингибиторов MMPs выделяют доксициклин, эффективность которого изучается у больных ГБ с целью подавления формирования фиброза в сосудистой стенке [21].

Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на систему коллагенолиза у больных ГБ изучено недостаточно [22, 23].

Увеличение TIMP-1 и снижение уровней MMPs было показано в одном из субанализов исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагониста кальция у больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска без достоверных различий между различными классами препаратов [24]. Влияние ИАПФ на MMP-9 было представлено в работе D. Yamamoto и S. Takai (2009). Есть экспериментальные данные о том, что антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АРА) способны подавлять активность MMPs в ЭЦМ артерий, обеспечивая вазопротективный и антиатеросклеротический эффекты у мышей [26]. Прямое сравнение ИАПФ и АРА по влиянию на показатели фиброза было продемонстрировано лишь в одной работе [27]. Применение кандесартана в дозе 8 мг в сутки и лизиноприла в дозе 10 мг в сутки у 33 больных ГБ I стадии не показало достоверных различий по динамике TIMP-1 и MMP-9 между ИАПФ и АРА, но оба препарата позитивно влияли на показатели коллагенолиза.

Нами было показано, что изменения в системе коллагенолиза начинаются раньше, чем выявляется на-

рушение фильтрационной функции почек у больных ГБ. По результатам этого исследования был получен патент на изобретение № 2431846 от 20.10.2011 г. «Способ диагностики раннего субклинического поражения почек у больных гипертонической болезнью». В литературе есть данные о том, что уровень ТИМР-1 у больных ГБ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в 5,81 раза выше, чем у пациентов без перестройки сердечно-сосудистой системы. Следовательно, увеличение данного маркера начинается раньше, чем регистрируется ГЛЖ [28].

В представленном исследовании было найдено, что стратегия назначения фиксированной комбинации эпросартана и гидрохлортиазида со старта у нелеченых больных ГБ независимо от исходного уровня АД и группы сердечно-сосудистого риска обеспечила более выраженный ренопротективный эффект, чем монотерапия эналаприлом или нефиксированная комбинация его с гидрохлортиазидом в зависимости от степени АД и риска, несмотря на равнозначный в группах уровень достижения целевого уровня АД.

Одним из объяснений полученных данных может быть предположение о том, что больные, получавшие фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов, были более привержены к лечению, чем пациенты, которые принимали эналаприл и гидрохлортиазид отдельно. По результатам К. Schroeder и соавторов (2006) изменение схемы дозирования препарата, а именно уменьшение количества препарата и кратности его приема, повышает приверженность пациентов к лечению на величину от 8 до 19,6 % [29].

Вероятно, имеющийся у эналаприла эффект первой дозы мог приводить к развитию эпизодов гипотензии у 16,7 % больных в исследовании, что проявлялось гипоперфузией органов-мишеней, в том числе почек, и снижало его ренопротективные свойства. Есть данные о том, что при назначении эналаприла в дозе от 5 до 20 мг пожилым больным ГБ был получен выраженный эффект первой дозы со снижением САД в вертикальном положении более, чем на 15 мм рт. ст., ДАД — более, чем на 12 мм рт. ст. [30].

При назначении эпросартана в отличие от эналаприла и других АРА исключается избыточное снижение АД за счет его обратимого связывания с ангиотензиновыми рецепторами, что предупреждает развитие эпизодов артериальной гипотензии и связанных с ними ишемических событий [31].

В многоцентровом исследовании ONTARGET (the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) при прямом сравнении телмисартана и рамиприла было получено, что замедление скорости экскреции альбумина с мочой более выражено при использовании АРА, чем ИАПФ ($p < 0,004$) [32].

Эпросартан, в отличие от других АРА и ИАПФ, обладает умеренным симпатолитическим эффектом, снижает уровень катехоламиновой активности, что, вероятно, позволило обеспечить при его назначении дополнительный ренопротективный эффект [33].

Выводы

У больных ГБ при нормальной СКФ и отсутствии МАУ повышенный уровень ТИМР-1 в диапазоне от 138 до 183 нг/мл может расцениваться как новый метод раннего субклинического поражения почек при уровне чувствительности метода 83,0 %, специфичности — 75,7 %. Инициация антигипертензивной терапии с фиксированной комбинации эпросартана и гидрохлортиазида у нелеченых больных ГБ при поражении почек независимо от исходного уровня АД и сердечно-сосудистого риска обеспечила более выраженный нефропротективный эффект, чем монотерапия эналаприлом и его комбинация с гидрохлортиазидом в зависимости от степени АД и уровня сердечно-сосудистого риска при отсутствии достоверных различий в достижении целевого уровня АД.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Abbott Products.

Литература

- Mancia G., Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
- Cotter J., Oliveira P., Cunha P., Polónia J. Different patterns of one-year evolution of microalbuminuria in hypertensive patients treated with different inhibitors of the renin-angiotensin system // *Rev. Port. Cardiol.* — 2008. — Vol. 27, № 11. — P. 1395–1404.
- Brouwers F.P., Asselbergs F.W., Hillege H.L. et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) // *Am. Heart J.* — 2011. — Vol. 161, № 6. — P. 1171–1178.
- Ari E., Kaya Y., Demir H. et al. Oxidative DNA damage correlates with carotid artery atherosclerosis in hemodialysis patients // *Hemodial. Int.* — 2011. — Vol. 15, № 4. — P. 453–459.
- Dormán G., Cseh S., Hajdú I. et al. Matrix metalloproteinase inhibitors: a critical appraisal of design principles and proposed therapeutic utility // *Drugs.* — 2010. — Vol. 70, № 8. — P. 949–964.
- Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: Outside-in signaling and relationship to tumor progression // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012. — Vol. 1825, № 1. — P. 29–36.
- Romi F., Helgeland G., Gilhus N.E. Serum levels of matrix metalloproteinases: implications in clinical neurology // *Eur. Neurol.* — 2012. — Vol. 67, № 2. — P. 121–128.
- Saglam F., Celik A., Tayfur D. et al. Decrease in cell proliferation by an matrix metalloproteinase inhibitor, doxycycline, in a model of immune-complex nephritis // *Nephrology (Carlton).* — 2010. — Vol. 15, № 5. — P. 560–567.
- Chung A.W., Yang H.H., Kim J.M. et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease // *Circulation.* — 2009. — Vol. 120, № 9. — P. 792–801.
- Fang J.H., Zhou H.C., Zeng C. et al. MicroRNA-29b suppresses tumor angiogenesis, invasion, and metastasis by regulating matrix metalloproteinase 2 expression // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54, № 5. — P. 1729–1740.
- Klein J., Kavvadas P., Prakoura N. et al. Renal fibrosis: insight from proteomics in animal models and human disease // *Proteomics.* — 2011. — Vol. 11, № 4. — P. 805–815.
- Choi D.E., Jeong J.Y., Lim B.J. et al. Aliskiren ameliorates renal inflammation and fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction in mice // *J. Urol.* — 2011. — Vol. 186, № 2. — P. 694–701.
- Mathew A., Cunard R., Sharma K. Antifibrotic treatment and other new strategies for improving renal outcomes // *Contrib. Nephrol.* — 2011. — Vol. 170. — P. 217–227.
- Fontana V., Silva P.S., Belo V.A. et al. Consistent alterations of

circulating matrix metalloproteinases levels in untreated hypertensives and in spontaneously hypertensive rats: a relevant pharmacological target // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* — 2011. — Vol. 109, № 2. — P. 130–137.

15. Saglam M., Karakaya O., Esen A.M. et al. Contribution of plasma matrix metalloproteinases to development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive subjects // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 208, № 2. — P. 117–122.

16. Cornish T.C., Bagnasco S.M., Macgregor A.M. et al. Glomerular protein levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are lower in diabetic subjects // *J. Histochem. Cytochem.* — 2009. — Vol. 57, № 11. — P. 995–1001.

17. Spiers J.P., Kelso E.J., Siah W.F. et al. Alterations in vascular matrix metalloproteinase due to ageing and chronic hypertension: effects of endothelin receptor blockade // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 9. — P. 1717–1724.

18. Castro M.M., Rizzi E., Prado C.M. et al. Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling // *Matrix Biol.* — 2010. — Vol. 29, № 3. — P. 194–201.

19. Lim C.S., Shalhoub J., Gohel M.S. et al. Matrix metalloproteinases in vascular disease—a potential therapeutic target? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 8, № 1. — P. 75–85.

20. Kelly D., Squire I.B., Khan S.Q. et al. Usefulness of plasma tissue inhibitors of metalloproteinases as markers of prognosis after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 106, № 4. — P. 477–482.

21. Castro M.M., Tanus-Santos J.E., Gerlach R.F. Matrix metalloproteinases: targets for doxycycline to prevent the vascular alterations of hypertension // *Pharmacol. Res.* — 2011. — Vol. 64, № 6. — P. 567–572.

22. Marçal D.M., Rizzi E., Martins-Oliveira A. et al. Comparative study on antioxidant effects and vascular matrix metalloproteinase-2 downregulation by dihydropyridines in renovascular hypertension // *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 383, № 1. — P. 35–44.

23. Cheng X., Zhou Q., Lin S., Wu R. Fosinopril and valsartan intervention in gene expression of Klotho, MMP-9, TIMP-1, and PAI-1 in the kidney of spontaneously hypertensive rats // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2010. — Vol. 35, № 10. — P. 1048–1056.

24. Tayebjee M.H., Nadar S., Blann A.D. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17, № 9. — P. 764–769.

25. Yamamoto D., Takai S. Pharmacological implications of MMP-9 inhibition by ACE inhibitors // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16, № 11. — P. 1349–1354.

26. Cheng X.W., Song H., Sasaki T. et al. Angiotensin type 1 receptor blocker reduces intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. 981–989.

27. Onal I.K., Altun B., Onal E.D. et al. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment // *Eur. J. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 20, № 4. — P. 369–372.

28. Marchesi C., Dentali F., Nicolini E. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30, № 1. — P. 3–16.

29. Schroeder K., Fahey T., Hay A.D. et al. Relationship between medication adherence and blood pressure in primary care: prospective study // *J. Hum. Hypertens.* — 2006. — Vol. 20, № 8. — P. 625–627.

30. Slavachevsky I., Rachmani R., Levi Z. et al. Effect of enalapril and nifedipine on orthostatic hypotension in older hypertensive patients // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2000. — Vol. 48, № 7. — P. 807–810.

31. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36, № 6. — P. 1218–1226.

32. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9638. — P. 547–553.

33. Vase H., Lauridsen T.G., Graffe C.C., Pedersen E.B. The effect of eprosartan on reflex sympathetic activation in sodium restricted patients with essential hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2011. — Vol. 5, № 5. — P. 385–394.