

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12–008.331.1–07:[616.61+616.136.7]

DOI: 10.17816/pmj3645-12

РЕНОВАЗАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.И. Чернявина Н.А. Козиолова, С.В. Миронова*

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

RENOVASAL RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH UNCOMPLICATED HYPERTENSIVE DISEASE

A.I. Chernyavina, N.A. Koziolova, S.V. Mironova*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить влияние артериальной жесткости на показатели фильтрационной функции почек у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью.

Материалы и методы. В исследование было включено 88 пациентов трудоспособного возраста с гипертонической болезнью I–II стадии. Средний возраст составил $50,38 \pm 5,19$ г. Всем больным проводилась объемная сфигмоплетизмография с оценкой сердечно-лodgeечно-сосудистого индекса (CAVI1), оценка фильтрационной функции почек по уровню креатинина и цистатина С, а также по расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по креатинину и по цистатину С. Пациенты были разделены на три группы по уровню CAVI1: 1-я – пациенты без поражения артерий и индексом CAVI1 < 8; 2-я – с пограничными изменениями артерий и индексом CAVI1 8,0–8,9; 3-я – с поражением артерий и индексом CAVI1 > 9.

Результаты. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по клинико-анамнестическим характеристикам. В 1-й группе уровень цистатина С оказался статистически значимо меньше, чем во 2-й и в 3-й ($p_{mg} = 0,013$). Также обследованные в группах статистически значимо различались по показателям СКФ по цистатину С ($p_{mg} = 0,015$). По уровню креатинина и СКФ по креатинину группы не отличались.

Выводы. По мере увеличения артериальной жесткости по уровню CAVI1 происходит статистически значимое ухудшение фильтрационной функции почек, оцененной по уровню цистатина С и СКФ по формуле СКД-ЕРІ по цистатину С. При этом изменения показателей фильтрационной функции почек происходят в пределах нормальных значений, что говорит о ранних доклинических изменениях.

Ключевые слова. Гипертоническая болезнь, артериальная жесткость, индекс CAVI1, фильтрационная функция почек, цистатин С.

© Чернявина А.И., Козиолова Н.А., Миронова С.В., 2019

тел.: +7 (904) 845 87 70

e-mail: anna_chernyavina@list.ru

[Чернявина А.И. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2; Козиолова Н.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2; Миронова С.В. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2].

Aim. To assess the influence of arterial stiffness on the renal filtration function in patients with uncomplicated hypertensive disease.

Materials and methods. The study included 88 patients of able-bodied age, suffering from stage I–II hypertensive disease. The mean age was 50.38 ± 5.19 years. All the patients underwent sphygmoplethysmography with assessment of cardio-malleolar-vascular index (CAVI1), evaluation of renal filtration function by creatinine and cystatin C levels as well as by calculated glomerular filtration rate (GFR) by creatinine and cystatin C. All the patients were divided into 3 groups according to CAVI1 level: group 1 – patients without arterial lesion and $CAVI1 < 8$; group 2 – patients with borderline changes in arteries and $CAVI1 8.0–8.9$; group 3 – patients with arterial lesion and $CAVI1 < 9$.

Results. No statistically significant differences by clinicoanamnesic characteristics were found out in patients of all groups. In patients of group 1, cystatin level appeared to be statistically significantly lower than in patients of group 2 and 3 ($p_{mg} = 0.013$). Patients of all groups statistically significantly differed according to GFR by cystatin C ($p_{mg} = 0.015$). No difference according to creatinine level and GFR by creatinine were registered in the groups.

Conclusions. As arterial stiffness by CAVI1 level is increased, there occurs statistically significant aggravation of renal filtration function, assessed by cystatin C level and GFR using the formula CKD-EPI by cystatin C. Changes in the renal filtration function indices were observed within the normal values that shows early pre-clinical changes.

Key words. Hypertensive disease, arterial stiffness, CAVI1 index, renal filtration function, cystatin C.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертоническая болезнь (ГБ), несмотря на достигнутый в последние годы существенный прогресс в диагностике и лечении, остается одной из наиболее важных мировых проблем, в том числе и с финансовой точки зрения [5]. Согласно Европейским рекомендациям 2018 г. наиболее важным аспектом оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных ГБ является необходимость выявления роли поражения органов, опосредованного (обусловленного) гипертензией (ПООГ). ПООГ определяется как связанные с повышенным артериальным давлением (АД) структурные или функциональные изменения органов-мишеней, таких как сердце, артерии, головной мозг, глаза и почки [12].

Артериальная жесткость как критерий поражения артерий при ГБ регламентирован во всех рекомендательных документах на основании больших рандомизированных клинических исследований и метаанализов [9, 11].

Широко распространенным неинвазивным подходом для оценки жесткости арте-

рий является измерение скорости пульсовой волны, однако на его точность влияют изменения АД. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI1) является показателем общей жесткости артерии от начала аорты до лодыжки и теоретически не зависит от АД во время измерения. Он может выявить различные степени атеросклероза у пациентов, в том числе и субклинические [7].

Как известно, ГБ также является одной из наиболее важных причин поражения почек и развития хронической болезни почек (ХБП). Кроме того, при ГБ может развиваться бессимптомное поражение почек. Изменение почечной функции чаще всего выявляется при увеличении уровня сывороточного креатинина. Однако это нечувствительный маркер почечного повреждения, так как для повышения уровня креатинина в сыворотке крови необходимо значительное снижение почечной функции [12]. В последние годы показано, что цистатин С – более чувствительный маркер ренальной функции, чем креатинин, в том числе маркер раннего субклинического поражения почек [2].

Множество клинических исследований показывают, что кроме ГБ наличие самой ХБП также вызывает развитие и усиливает уже существующие изменения в стенках артерий, увеличивая тем самым их жесткость [4]. Однако влияние жесткости и ремоделирования крупных артерий на формирование и прогрессирование ХБП, а также на раннее доклиническое изменение функции почек все еще остается предметом дискуссий [6]. Поэтому изучение данной проблемы представляется особенно перспективным.

Цель исследования – оценить влияние артериальной жесткости на показатели фильтрационной функции почек у пациентов с осложненной гипертонической болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 88 пациентов трудоспособного возраста с неосложненной ГБ. Диагноз ГБ был верифицирован в соответствие с российскими рекомендациями 2010 г. [3] и европейскими рекомендациями 2018 г. [12]. Средний возраст составил $50,38 \pm 5,19$ г.; 42 (47,73 %) пациента имели I стадию ГБ, 46 (52,27 %) – II стадию ГБ. Среди обследованных 56 (63,64 %) мужчин и 32 (36,36 %) женщины.

В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям включения: наличие гипертонической болезни I–II стадии, постоянная антигипертензивная и липидкорректирующая терапия на момент включения, подписание информированного согласия. Не включались пациенты со вторичной артериальной гипертензией, с ассоциированными клиническими состояниями, с онкологическими и другими заболеваниями, требующими специфического лечения и наблюдения, острыми воспали-

тельными и инфекционными заболеваниями; психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Всем обследованным проводились измерения роста, веса, окружности талии (ОТ), производился расчет индекса массы тела (ИМТ). При опросе фиксировались данные об образе жизни, характере питания, уровне физической нагрузки, наследственности, сопутствующей патологии, лекарственной терапии ГБ и дислипидемии. Всем пациентам в сыворотке крови определялись показатели липидного спектра, уровень гемоглобина, уровень глюкозы. Для оценки фильтрационной функции почек анализировался уровень сывороточного креатинина и уровень цистатина С в сыворотке крови методом ИФА, производился расчет СКФ по формуле СКD-EPI по креатинину и по формуле СКD-EPI по цистатину С, а также расчет СКФ по формуле СКD-EPI по креатинину и цистатину С [8]. Пациентам также определялся уровень экскреции альбумина в утренней порции мочи. С целью оценки артериальной жесткости всем пациентам была проведена объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с доплеровской методикой измерения; плетизмограммы на четырех конечностях (с помощью манжет); электрокардиографию и фонокардиографию. Оценивался сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Statistica 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифме-

тическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем ($Me[LQ;UQ]$). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для статистического анализа использовали непараметрические методы в связи с ненормальным распределением и многогрупповым сравнением: для количественных показателей – критерий Краскела – Уоллиса; для качественных показателей – критерий χ^2 . В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении трех независимых групп данных была принята $p_{mg} < 0,017$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью оценки влияния артериальной жесткости на фильтрационную функцию почек все пациенты были разделены на три группы в зависимости уровня САVI1. Первую группу составили 34 (38,64 %) пациента без поражения артерий и индексом САVI1 менее 8, 2-ю – 34 (38,64 %) с пограничными изменениями артерий и индексом САVI1 от 8 до 9, 3-ю – 20 (22,72 %) с поражением артерий и индексом САVI1 более 9.

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, количеству курильщиков, сопутствующей патологии, ИМТ, ОТ, по уровню систолического и диастолического АД и другим факторам риска (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от уровня САVI1 ($n = 88$)

Показатель	Уровень САVI1			p_{mg}
	<8 ($n = 34$)	8–9 ($n = 34$)	>9 ($n = 20$)	
Пол, абс., м/ж	22/12	20/14	14/6	0,951
Возраст, лет	48,41 \pm 4,99	51,21 \pm 5,37	52,30 \pm 4,19	0,149
Курение, абс./%	10/29,41	11/32,35	9/45,00	0,715
СД, абс./%	4/11,77	7/20,59	4/20,00	0,674
ХОБЛ, абс./%	2/5,88	3/8,82	2/10,00	0,862
Избыточное употребление соли, абс./%	12/35,29	17/50,00	8/40,00	0,731
Низкая физическая активность, абс./%	21/61,77	25/73,53	15/75,00	0,871
ИМТ, кг/м ²	29,34 \pm 4,77	29,93 \pm 4,90	30,47 \pm 5,30	0,764
ОТ, см	98,79 \pm 10,63	99,38 \pm 11,98	101,16 \pm 13,97	0,744
САД, мм рт. ст.	146,05 \pm 11,52	146,60 \pm 13,61	155,57 \pm 10,76	0,020
ДАД, мм рт. ст.	94,27 \pm 10,41	95,10 \pm 10,86	101,68 \pm 10,37	0,047
Общий холестерин, ммоль/л	5,71 \pm 1,14	6,01 \pm 1,01	5,59 \pm 1,54	0,261
ЛПНП, ммоль/л	3,84 \pm 1,04	3,94 \pm 0,85	3,78 \pm 1,41	0,450
ЛПВП, ммоль/л	1,41 \pm 0,37	1,16 \pm 0,27	1,37 \pm 0,26	0,071
Триглицериды, ммоль/л	1,54 [1,14; 3,19]	2,37 [1,64; 2,66]	1,59 [1,10; 1,63]	0,241
Глюкоза, ммоль/л	5,01 \pm 0,49	5,40 \pm 0,78	5,46 \pm 1,40	0,116
Гемоглобин, г/л	141,46 \pm 11,52	139,62 \pm 9,57	143,15 \pm 13,2	0,062

Примечание: СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Также пациенты в группах не различались по уровню показателей липидного спектра и глюкозы, уровню гемоглобина (см. табл. 1), сопутствующей терапии ГБ и дислипидемии (табл. 2).

В 1-й группе уровень цистатина С составил $875,12 \pm 153,95$ нг/мл, что статистически значимо меньше, чем во 2-й – $944,38 \pm 153,73$ нг/мл и в 3-й группе – $1036,18 \pm 165,32$ нг/мл ($p_{mg} = 0,013$) (рис. 1). Также пациенты в группах статистически значимо отличались по СКФ по формуле СКД-ЕРІ,

основанной на цистатине С: $95,18 \pm 17,50$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в 1-й группе против $85,85 \pm 15,79$ – во 2-й и $77,06 \pm 16,04$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в 3-й ($p_{mg} = 0,015$) (рис. 2). При этом пациенты статистически значимо не различались по уровню сывороточного креатинина, по СКФ по формуле СКД-ЕРІ, основанной на креатинине, и по СКФ по формуле СКД-ЕРІ, основанной на креатинине и цистатине С (табл. 3). Показатель экскреции альбумина в утренней порции мочи также между группами не отличался.

Таблица 2

Характеристика лекарственной терапии пациентов в зависимости от уровня САVІІ ($n = 88$)

Показатель	Уровень САVІІ			p_{mg}
	<8 ($n = 34$)	8–9 ($n = 34$)	> 9 ($n = 20$)	
Ингибиторы АПФ, абс./%	22/64,71	19/55,88	11/55,00	0,912
Антагонисты рецепторов к АТ ІІ, абс./%	12/35,29	15/44,12	9/45,00	0,857
Бета-блокаторы, абс./%	10/29,41	18/52,94	7/35,00	0,423
Антагонисты кальция, абс./%	5/14,71	10/29,41	4/20,00	0,493
Диуретики, абс./%	16/47,06	15/44,12	8/40,00	0,952
Статины, абс./%	26/76,47	29/85,29	17/85,00	0,948

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АТ ІІ – ангиотензин ІІ.

Таблица 3

Характеристика функции почек в группах в зависимости от уровня САVІІ ($n = 88$)

Показатель	Уровень САVІІ			p_{mg}
	< 8 ($n = 34$)	8–9 ($n = 34$)	> 9 ($n = 20$)	
Креатинин, ммоль/л	$74,88 \pm 12,83$	$79,28 \pm 16,33$	$79,76 \pm 14,04$	0,635
СКФ по формуле СКД-ЕРІ по креатинину, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$97,54 \pm 13,32$	$90,68 \pm 15,55$	$90,24 \pm 10,10$	0,361
СКФ по формуле СКД-ЕРІ по креатинину и цистатину С, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$104,07 \pm 11,64$	$100,56 \pm 12,19$	$96,80 \pm 13,92$	0,700
Микроальбумин мочи, мг/г	11,00 [10,00; 11,00]	15,00 [8,00; 18,00]	21,86 [12,00; 34,00]	0,336

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени прямая зависимость между индексом САVІІ и уровнем цистатина С ($r = 0,32$; $p = 0,034$). Также зафиксирована обратная средней степени зависимость

между индексом САVІІ и СКФ по формуле СКД-ЕРІ по цистатину С ($r = -0,38$; $p = 0,013$).

Таким образом, в нашей работе показано, что по мере увеличения артериальной жесткости по уровню САVІІ происходит ста-

статистически значимое ухудшение фильтрационной функции почек, оцененной по уровню цистатина С и СКФ по формуле СКД-ЕРІ по цистатину С. При этом измене-

ния показателей фильтрационной функции почек происходят в пределах нормальных значений, что говорит о ранних доклинических изменениях.

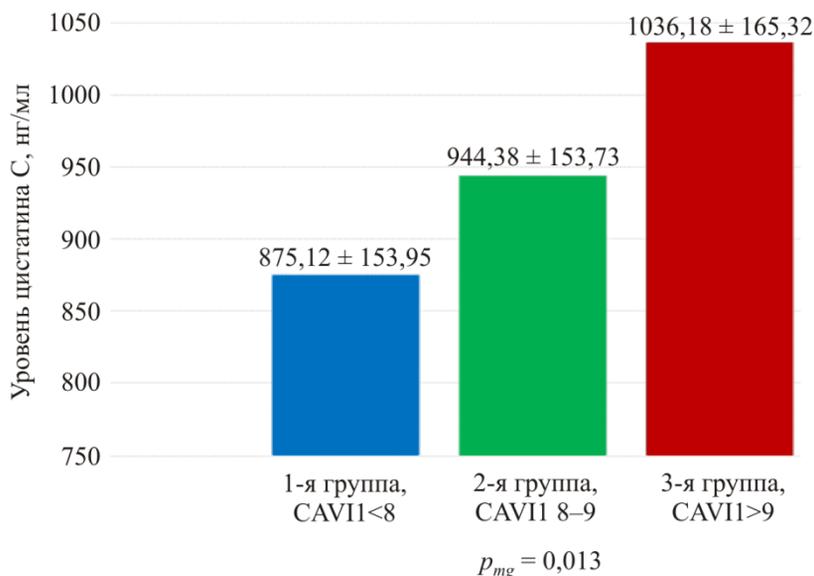


Рис. 1. Уровень цистатина С по группам в зависимости от уровня CAVI1

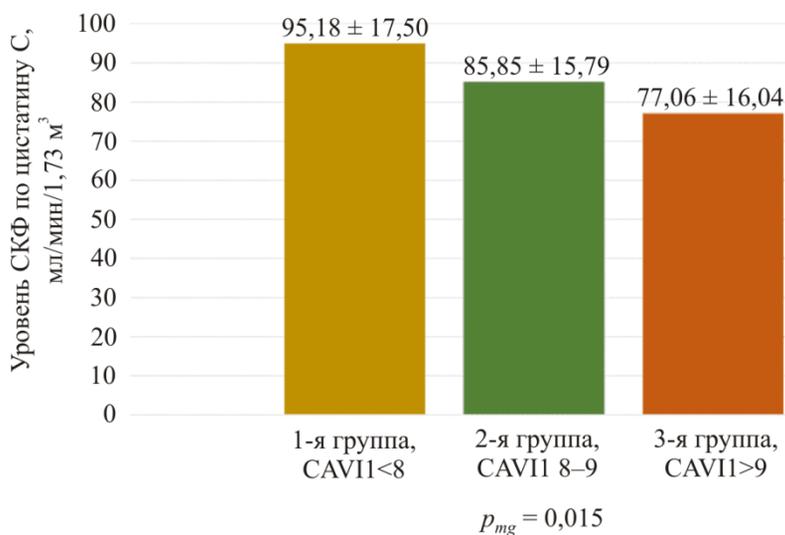


Рис. 2. Уровень СКФ по цистатину С по группам в зависимости от уровня CAVI1

Следовательно, можно судить о том, что раннее изменение фильтрационной функции почек у пациентов с неосложненной ГБ про-

исходит не только в связи с повышением АД, но и может быть обусловлено наличием у них исходных структурных и функциональных

изменений артериальной стенки, приводящих к увеличению артериальной жесткости.

Полученные данные обоснованы с физиологической точки зрения. Известно, что почки относятся к органам с низким сосудистым сопротивлением, пропуская в течение суток большое количество крови. Уникальная структура микрососудов почек, которая включает в себя сопротивление по обе стороны клубочков, увеличивает давление на клубочек почти до уровня аорты. При повышенной жесткости аорты микрососуды почек подвергаются избыточному давлению, которое приводит к повреждению почечных клубочков и потере функции [1].

Литературные данные показывают, что еще в 2009 г. K. Nakamura et al. [10] показали связь между артериальной жесткостью и уровнем цистатина С у пациентов с множественными факторами риска. Авторы описали ассоциации между сердечно-сосудистыми заболеваниями и почечной недостаточностью. Были описаны такие механизмы этих связей, как усиление окислительного стресса, нарушение фибринолиза, эндотелиальная дисфункция. Также уровень САVI был связан с повышенными уровнями в плазме ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора Виллебранда. При этом было показано, что, с одной стороны, артериальная жесткость, оцененная по уровню САVI, появляется на ранних стадиях почечной недостаточности, а с другой – сама артериальная жесткость может быть связана с почечной недостаточностью. Однако данное исследование было проведено в основном для пациентов пожилого возраста и преимущественно мужчин. Поэтому результаты данного исследования не могут быть применены для пациентов среднего возраста и для женщин.

В исследованиях последних лет приняты усилия для изучения характеристик

процессов ремоделирования сосудов, связанного с ХБП, его последствий для почек, для сердечно-сосудистых заболеваний и общего прогноза [6]. Однако было в основном описано увеличение жесткости крупных артерий в терминальной стадии почечной недостаточности. При этом влияние жесткости и ремоделирования крупных артерий на формирование и прогрессирование ХБП, а также на раннее доклиническое изменение функции почек все еще на сегодняшний день остается предметом дискуссий и требует дальнейшего изучения.

Выводы

Представленные в работе результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с неосложненной ГБ оценку фильтрационной функции почек следует проводить не по сывороточному креатинину и СКФ, основанной на креатинине, а по концентрации цистатина С в крови и СКФ, основанной на цистатине С, как наиболее ранним маркерам нарушения клубочковой фильтрации. Ухудшение фильтрационной функции почек, оцененной по концентрации цистатина С в крови и СКФ, основанной на цистатине С, на ранних стадиях ГБ зависит не только от уровня АД, но и от наличия и степени выраженности артериальной жесткости. По мере увеличения индекса САVI, отражающего истинную жесткость артерий, статистически значимо нарастает концентрация цистатина С в крови и снижается СКФ, основанная на цистатине С.

Библиографический список

1. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галевич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М.,

Мареєв В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15 (2): 4–19.

2. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL – маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. Лабораторная служба 2015; 2: 38–43.

3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.

4. Ecobicia M., Iliescu E.L. Arterial Stiffness and Hypertension – Which Comes First? MAEDICA – a. Journal of Clinical Medicine 2017; 12 (3): 184–190.

5. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G. A. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. JAMA 2017; 317: 165–182.

6. Garnier A.S., Briet M. Arterial Stiffness and Chronic Kidney Disease. Pulse 2015; 3: 229–241.

7. Hayashi K., Yamamoto T., Takahara A., Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. Journal of Hypertension 2015; 33 (9): 1742–1757.

8. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604–612.

9. Mikael L.R., Gomes de Paiva A.M., Gomes M.M. Vascular Aging and Arterial Stiffness. Arq Bras Cardiol 2017; 109 (3): 253–258.

10. Nakamura K., Lizuca T., Takahashi M. Association between Cardio-Ankle Vascular Index and serum Cystatin C levels in patients with cardiovascular risk factor. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2009; 16: 371–379.

11. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Aboyans V. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis 2015; 241 (2): 507–532.

12. Williams B., Mancia G., Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2018; 36: 1953–2041.

Материал поступил в редакцию 27.05.2019