

Зелвеян П.А.^{1, 2}, Дгерян Л.Г.³

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ Центр превентивной кардиологии,

² Национальный институт здравоохранения
им. академика С. Авдалбекяна, МЗ РА,

³ ЕГМУ имени М. Гераци, кафедра фармакологии,
г. Ереван, Армения

Zelveian P.H.^{1, 2}, Dheryan L.G.³

GLOMERULAR FILTRATION RATE AS A MARKER OF KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Center of Preventive Cardiology,

² National Institute of Health after academician S. Avdalbekyan, MoH RA,

³ YSMU after M. Heratsi, department of pharmacology,
Yerevan, Armenia

РЕЗЮМЕ

В последние годы во всем мире отмечается прогрессивное увеличение числа больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), и, немаловажно, что этот рост не имеет тенденции к замедлению в будущем. В многочисленных исследованиях доказана четкая связь между выраженностью артериальной гипертензии (АГ), длительностью ее существования и частотой развития ХПН. В этом аспекте скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при АГ отражает ранние, промежуточные, а также поздние стадии поражения почек, причем в этих условиях изменения СКФ носят разнообразный характер. Так, в условиях АГ на ранних стадиях поражения почек отмечается повышение СКФ, а на более поздних стадиях – понижение. При АГ СКФ является также предиктором поражения других органов-мишеней и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Таким образом, оценка СКФ должна более широко внедряться в клиническую практику с целью обнаружения других сердечно-сосудистых факторов риска и ассоциированных клинических состояний, а также продолжительного мониторинга и предотвращения поражений органов-мишеней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации

SUMMARY

In the recent years there is a tendency for progressive increase in the number of patients with chronic kidney failure (CKF) in the world and, importantly, that this growth does not tend to slow down in the future. Numerous studies have proven a clear relationship between the degree and duration of arterial hypertension (AH) and incidence of CKF. In this view during AH glomerular filtration rate (GFR) reflects early, intermediate and also late stages of kidney damage and in this case changes of GFR have diverse character.

So, an increase of absolute values of GFR is typical for early stages of AH and a decrease of GFR is typical for the late stages of AH. In the same time during AH GFR can be presented as a predicting risk factor for other target organ damage and cardiovascular morbidity and mortality development as well.

Thus the evaluation of GFR should be more widely introduced in the clinical practice with the purpose of revelation of other cardiovascular risk factors and associated pathological conditions, continuous monitoring and prevention of target organ damage.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney failure, glomerular filtration rate.

Сведения об авторах:

Зелвеян Парунак Арутюнович	Директор Национального института здравоохранения МЗ РА, Научный руководитель центра превентивной кардиологии, г. Ереван, Армения. Служебный телефон +374 10 237-134 e-mail: zelveian@hotmail.com
Дгерян Лусине Гагиковна	Ассистент кафедры фармакологии ЕГМУ имени М. Гераци, Ереван, Армения
Ответственный за связь с редакцией: Зелвеян Парунак Арутюнович	Республика Армения, г. Ереван 0051, пр. Комитаса 49/4, Национальный институт здравоохранения МЗ РА Служебный телефон: +374 10 237-134, e-mail zelveian@hotmail.com

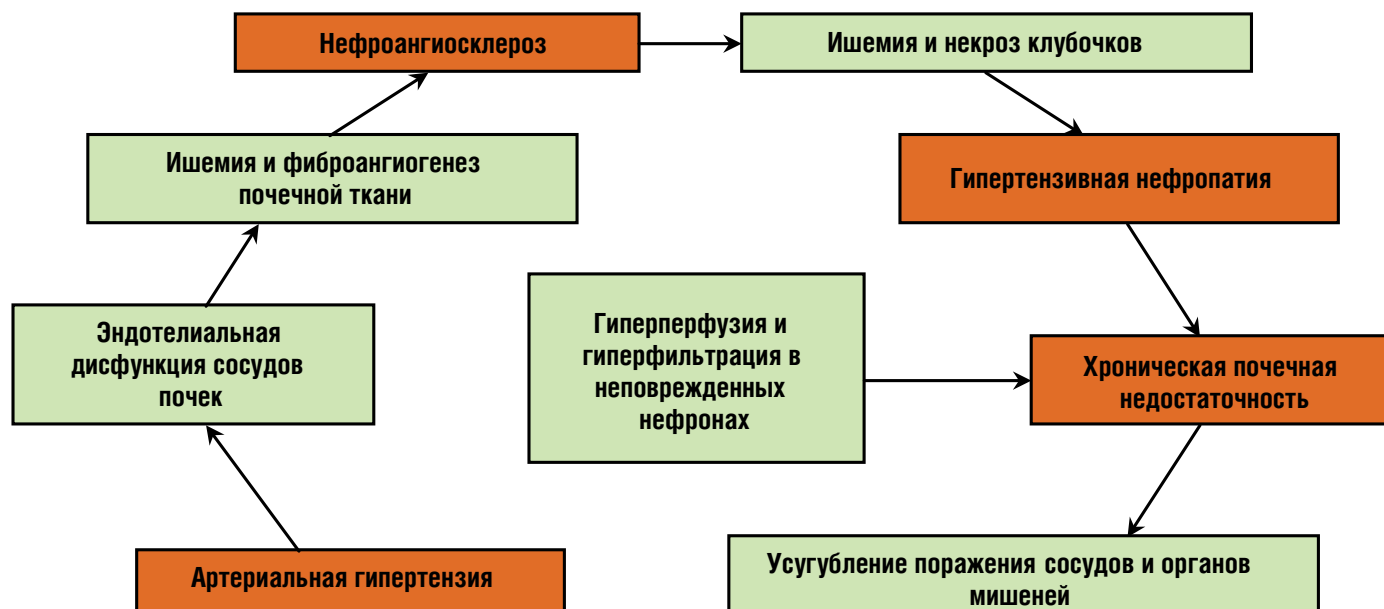
В развитых странах смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), составляет более 50% общей смертности, что обусловлено также большой распространенностью артериальной гипертензии (АГ), в свою очередь, обнаруживаемой почти у 30% взрослого населения планеты [1-2]. Более того, некоторые авторы прогнозируют прогрессирующий рост распространенности АГ на ближайшие десятилетия и обусловленное этим увеличение смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3-5]. Абсолютный риск развития ССО у лиц с АГ зависит не только от уровня АД, но и от наличия сопутствующих факторов риска и, в том числе, вовлечения в процесс органов-мишеней (сердца, почек, головного мозга, сосудов).

Несмотря на наметившуюся в развитых странах некоторую тенденцию к снижению частоты развития инфаркта миокарда и инсульта, частота развития терминальных поражений почек продолжает расти. В последние годы во всем мире отмечается прогрессивное увеличение числа больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), и немаловажно, что этот рост не имеет тенденции к замедлению в будущем [6-7]. Это создает серьезные экономические и социальные проблемы для здравоохранения и общества в целом. В многочисленных исследованиях доказана четкая связь между выраженностью

АГ, длительностью ее существования и частотой развития ХПН. АГ сама по себе является причиной повреждения почек, и когда она возникает как следствие их заболевания, то, несомненно, становится важнейшим фактором риска развития и прогрессирования почечной недостаточности [8-9]. Хорошо известно, что в условиях АГ в почках развиваются структурные изменения, которые включают гломерулярную систему, сосуды и промежуточную ткань почек [10-12].

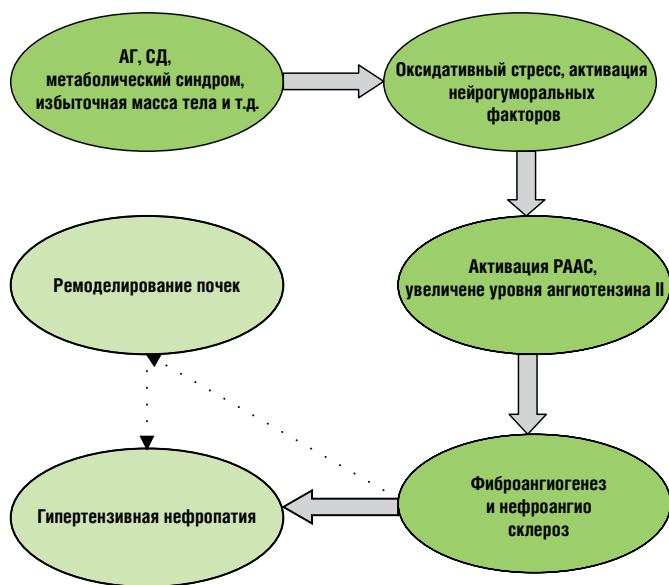
В последние 10-15 лет в клинической медицине часто применяется предложенный V. Dzau и E. Braunwald термин сердечно-сосудистый «континуум», который характеризует непрерывную цепь развития ССЗ, начиная с факторов риска, таких, как АГ, сахарный диабет (СД), дислипидемия, и завершая летальным исходом [13]. В контексте сердечно-сосудистого континуума изменения, развивающиеся в почках на фоне АГ, также представляются как непрерывная цепь – почечный континуум: начиная с факторов риска до терминальной хронической почечной недостаточности с летальным исходом. Таким образом, становится очевидной достоверная взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумами (рис. 1). При этом взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумами проявляется даже на ранних стадиях прогрессирования АГ [13-20].

Рисунок 1. Роль артериальной гипертензии в патофизиологических механизмах поражения почек (почечный континуум)



Гемодинамические факторы высокого АД активируют и повреждают эндотелиальные клетки сосудов почек, приводя к дисфункции последних. В условиях комбинирования дисфункции почечных сосудов, метаболических нарушений, оксидативного стресса и активизированных нейрогуморальных факторов потенцируются ишемия почечной ткани и фиброангиогенез [15, 21]. Эти изменения происходят из-за патологического повышения уровня локального ангиотензина II, способствующего сверхсинтезу трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (Transforming growth factor, TGF- $\beta 1$), ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1). При длительном влиянии вышеупомянутых изменений в почках развиваются структурные изменения, которые включают гломерулярную систему, сосуды и промежуточную ткань почек. В почках развиваются фиброангиогенез и структурно-функциональные изменения – дезадапционное ремоделирование микроциркуляторного русла почек и формирование нефроангиосклероза, что в целом и лежит в основе развития гипертензивной нефропатии (рис. 2) [22-25].

Рисунок 2. Роль сердечно-сосудистых факторов риска в патогенезе поражения почек



Среди факторов, характеризующих поражение почек в условиях АГ, важное прогностическое значение имеет оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [26-27]. Согласно современным протоколам по ведению больных с АГ, уменьшение СКФ (<60 мл/мин/1,73м²) считается показателем высокого сердечно-сосудистого риска [28]. Более того, в условиях АГ даже умеренное повышение уровня креатинина сыворотки крови (1,3-1,5 мг/дл у мужчин и 1,2-1,4 мг/дл у женщин), что связано с уменьшением СКФ, является достоверным показателем поражения органов-мишеней при АГ [28].

В отличие от больных с СД, у которых микроальбуминурия (МАУ) часто сопровождается повышением СКФ, приводя к истощению выделительной функции почек и, в результате, к ее снижению, обусловленная АГ МАУ характеризуется незначительным изменением СКФ, уменьшением скорости почечного кровотока, ростом фракции фильтрации и повышением со-

судистой резистентности [29-32]. В результате все это приводит к истощению функциональных запасов почек [33]. Однако результаты исследования, проведенного S. Pinto-Sietsma и соавт., показывают более усложненную картину [34]. Так, высокая-нормальная (уровень протеинурии 15-30 мг/сутки) альбуминурия и МАУ фактически могут отражать начальную стадию поражения почек, что сопровождается клубочковой гиперфильтрацией. В дальнейшем, в условиях наличия поражения почек, обусловленного АГ, прогрессирование макроальбуминурии является признаком, отражающим их пониженную функцию.

По результатам исследования PREVEND, в котором участвовали 7728 лиц, не имеющих СД, и у которых изучалась связь МАУ и альбуминурии (15-30 мг/сутки) с повышением или понижением СКФ, было установлено, что высокая-нормальная альбуминурия и МАУ независимо друг от друга связаны с повышением СКФ: относительный риск составлял 1,8 и 1,7, соответственно. Относительный риск МАУ и понижения СКФ был статистически более достоверным – 4,3 [34].

В другом исследовании W. Ноу и соавт. в течение 1-6 лет обследовали группу больных, состоящую из 486 аборигенов, из которых у 10,5% был также СД 2-го типа [35]. Результаты исследования установили выраженную взаимосвязь между исходной альбуминурией (соотношение альбумин-креатинин 1,1 – у 30% больных, до >100мг/ммоль – у 6,2% больных) и пониженной СКФ. При этом у пациентов с нормоальбуминурией было зарегистрировано незначительное снижение СКФ, однако, в группах, состоящих из больных с МАУ и макроальбуминурией, СКФ было понижено на 2,2 и 11,6 мл/мин, соответственно, в течение каждого года. В вышеуказанных группах больных не было зарегистрировано никакого нарушения внутривисцерального кровообращения, в том числе увеличения фракции фильтрации, что могло указывать на повышенное клубочковое давление [29].

Очевидно, что с увеличением возраста достоверно снижается показатель СКФ и повышается АД, следовательно, предполагается, что поражение других органов-мишеней и, в частности, концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), будучи четким показателем степени выраженности АГ, должны иметь связь с функционированием почек [36-38].

Установлено, что с возрастом наблюдается понижение СКФ на 0,5-1 мл/мин каждый год [38]. Кстати, у 195 лиц с нормальным АД и у 645 больных с АГ, не получавших когда-либо антигипертензивного лечения, было зафиксировано, что наличие АГ и ГЛЖ концентрического характера достоверным образом ускоряет снижение СКФ с возрастом [39].

Причиной снижения СКФ почек может являться также СД. В связи с этим нужно выделить исследование, проведенное J. Ribstein и соавт., в котором была установлена предопределяющая роль нарушения толерантности к глюкозе с возрастным уменьшением СКФ [37].

В контролируемом исследовании 30 лиц с нормальным АД и 33 пациентов с АГ P. Fesler и соавт. показали, что у нелечившихся больных исходное АД и его рост являются достоверным предиктором снижения СКФ [40].

Наличие достоверной взаимосвязи между пониженной СКФ и ССЗ было зарегистрировано также другими многочисленными исследованиями, в которые были вовлечены больные как с высокими (АГ, хроническая сердечная недостаточность, СД, возраст выше 65 лет и т.д.), так и низкими

факторами риска [41-44]. Более того, К. Matsushita и соавт. зафиксировали статистически достоверную взаимосвязь показателей пониженной СКФ (45-60 мл/мин/1,73м² и ниже) с сердечно-сосудистой смертностью [44].

В ряде исследований установлено наличие обратной пропорциональной связи между МАУ и СКФ, показателем очищения креатинина [45-47].

Резюмируя представленное выше, можно заключить, что СКФ отражает как ранние, так и промежуточные и более поздние стадии поражения почек, причем в данном обстоятельстве изменение СКФ не носит однозначный характер. Так, начальная стадия поражения почек при АГ проявляется повышением СКФ, а на более поздних стадиях обнаруживается ее понижение. Более того, СКФ обратно пропорциональна степени проявления МАУ, поскольку на более поздней стадии поражения почек параллельно с прогрессированием МАУ наблюдается снижение СКФ.

СКФ может являться также фактором риска поражения других органов-мишеней в условиях АГ, поскольку выявлена и достоверная взаимосвязь между ГЛЖ и понижением СКФ. СКФ является также достоверным фактором риска ССЗ и смертности.

Таким образом, оценка СКФ должна быть более широко внедрена в клиническую практику: с целью обнаружения других сердечно-сосудистых факторов риска и ассоциированных клинических состояний, а также выявления поражений органов-мишеней, необходимо оценить показатели СКФ у всех больных, страдающих АГ. С тем же обоснованием придается важность осуществлению мероприятий по возможно раннему обнаружению предклинического поражения почек у больных с АГ посредством продолжительного мониторинга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Zito F., et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene environment interaction project. *J Hypertens* 2008;26:2303-11.
2. Kearney P., Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(1):11-9.
3. D'Agostino R., Vasan R., Pencina M., et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
4. Kearney P., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
5. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, et al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27(5):963-75.
6. Valderrabano F., Gomez-Campedra F., Jones E. Hypertension as a cause of end-stage renal disease: lessons from international registries. *Kidney Int* 1998;68:Suppl.:S60-6.
7. Coresh J., Wei G., McQuillan G., et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States, findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001;161:9:1207-16.
8. Sharma A. Renal involvement in hypertensive cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2003;5:Suppl. F:F12-8.
9. Sarnak M., Levey A. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35:4:Suppl.1:S17-31.
10. Tsioufis C., Tsiachris D., Kasiakogias A., et al. Preclinical cardiorenal interrelationships in essential hypertension. *Cardiorenal Med* 2013;3(1):38-47.
11. Wang J., Xiong X., Liu W. Discussion on treatment of hypertension by tonifying kidney. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2013;38(9):1277-9.
12. Ruilope L., Zanchetti A., Julius S., et al. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *Journal of Hypertension* 2007;25:7:1473-79.
13. García-Donaire J., Ruilope L. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int J Nephrol* 2011;2011:975782.
14. Ruilope L., Bakris G. Renal function and target organ damage in hypertension. *Eur Heart J* 2011;32(13):1599-604.
15. Cerasola G., Guarneri M., Cottone S. Inflammation, oxidative stress and kidney function in arterial hypertension. *G Ital Nefrol* 2009;26:Suppl 46:8-13.
16. Edwards R. Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am J Physiol* 1983;244:5:F526-34.
17. Franco M., Tapia E., Bautista R., et al. Impaired pressure natriuresis resulting in salt-sensitive hypertension is caused by tubulointerstitial immune cell infiltration in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;1:304(7):F982-90.
18. Буланова М.Н., Конечная Е.Я., Нанчикеева М.Л. Показатели внутривисцеральной гемодинамики у больных с впервые выявленной артериальной гипертензией. *Эхография* 2002;3:42-6.
19. Ruilope L., Alcazar J., Rodicio J. Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens* 1992;10:Suppl 7:S85-S90.
20. Dworkin L., Hostetter T., Rennke H., Brenner B. Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J Clin Invest* 1984;73(5):1448-61.
21. Нанчикеева М., Козловская Л., Рамеев В. Determination of urinary markers of proteolysis/fibrinolysis and fibroangiogenesis in the kidney in hypertensive patients *Ter Arkh* 2011;83(6):23-7.
22. Нанчикеева М.Л., Конечная Е.Я., Буланова М.Н. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью. *Терапевтический архив* 2004;9:29-34.
23. Нанчикеева М.Л. Состояние внутривисцеральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью. *Клиническая медицина. Вопросы клиники, диагностики, профилактики и лечения. Межвузовский сборник стран СНГ*. 2007;15:100-10.
24. Mennuni S., Rubattu S., Pierelli G., et al. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens* 2013;27:doi:10.1038.
25. Rodríguez-Iturbe B., Franco M., Tapia E., et al. Renal

- inflammation, autoimmunity and salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39(1):96-103.
26. Lopez-Vargas P., Tong A., Sureshkumar P., et al. Prevention, detection and management of early chronic kidney disease: a systematic review of clinical practice guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2013;doi:10.1111.
 27. Chang A., Kramer H. Should eGFR and Albuminuria Be Added to the Framingham Risk Score? *Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Risk Prediction. Nephron Clin Pract* 2011;119:171-178.
 28. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. ESH/ESC 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) *Journal of Hypertension* 2013;31:1281-1357.
 29. Nannipieri M., Rizzo L., Rapuano A., et al. Increased transcapillary escape of albumin in microalbuminuric type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1995;18:1-9.
 30. Mimran A., Ribstein J., DuCailar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994;23:1018-21.
 31. Reid M., Bennett F., Wilks R., Forrester T. Microalbuminuria, renal function and waist:hip ratio in black hypertensive Jamaicans. *J Hum Hypertens* 1998;12:221-7.
 32. Pontremoli R., Viazzi F., Martinoli C., et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:360-5.
 33. Losito A., Fortunati F., Zampi I., Del Favero A. Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension. *BMJ* 1988;296:1562-4.
 34. Pinto-Sietsma S., Janssen W., Hillege H., et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1882-8.
 35. Hoy W., Wang Z., VanBuynder P., et al. The natural history of renal disease in Australian Aborigines. Part 1. Changes in albuminuria and glomerular filtration rate over time. *Kidney Int* 2001;60:243-8.
 36. Karam Z., Tuazon J. Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(3):555-64.
 37. Ribstein J., Du Cailar G., Mimran A. Glucose tolerance and age-associated decline in renal function of hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:2257-64.
 38. Delanaye P., Schaeffner E., Ebert N., et al. Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(7):2664-72.
 39. Fesler P., Du Cailar G., Ribstein J., Mimran A. Left ventricular remodeling and renal function in never-treated essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(4):881-7.
 40. Fesler P., Ribstein J., du Cailar G., Mimran A. Determinants of cardiorenal damage progression in normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Kidney Int* 2005;67:1974-9.
 41. Hemmelgarn B., Manns B., Lloyd A., et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303:423-9.
 42. Mann J., Gerstein H., Pogue J., et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36.
 43. Muntner P., He J., Hamm L., et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745-753.
 44. Matsushita K., van der Velde M., Astor B., et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
 45. Mule G., Cottone S., Cusimano P., et al. Unfavourable interaction of microalbuminuria and mildly reduced creatinine clearance on aortic stiffness in essential hypertension. *Int J Cardiol* 2010;19:145(2):372-5.
 46. Astor B., Matsushita K., Gansevoort R. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney International* 2011;79:1331-40.
 47. Reboli G., Gentile G., Angeli F., et al. Microalbuminuria and hypertension. *Minerva Med.* 2005;96(4):261-75.