

Effects of initial treatment on the dynamics of renal functional reserve in stage-I hypertensive patients

Lyudmila Khimion, Lilia Tymoshchuk, Mariia Rybytska

Department of Family Medicine, P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received: 2018-03-28

Accepted: 2018-05-21

UDC: 616.12-008.331.1-02;616.61-07

J Clin Med Kaz 2018;2(48):33-40

Corresponding Author: Lilia Tymoshchuk, Department of Family Medicine, P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine. Tel.:+38 093-77-53-418. E-mail: Liliyatimoshhuk@gmail.com

Abstract

Objective: To determine the functional state of the kidneys in patients with the I stage essential hypertension with different total risk of cardiovascular complications and to assess the effect of early medication (angiotensin II receptor blocker) on the dynamics of changes in the functional renal reserve.

Material and Methods: This study included 80 patients with the established diagnosis - the I stage essential hypertension of the I-III grade in age from 18 to 60 years (28 women (35 %), the average age is 40,1 (35,0-56,0) years; men - 57 (71%), average age – 40,2 (37,0-53,0) years.

A risk factor count was used to assess the overall risk of cardiovascular complications in hypertension. Functional renal reserve and endothelium-independent vasodilation of the brachial artery were defined.

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics.

Results: In patients with high risk, the depleted and decreased functional renal reserve was most often detected, which was 55% of patients. It is also important to note that patients with even a low risk of cardiovascular complications have already had renal damage as a reduced or depleted functional renal reserve.

Patients with a low risk of cardiovascular complications who had not started drug treatment on their first visit had a 2.3-fold (95% CI 1,048-4,896) higher relative risk of developing kidney damage in comparison with patients who had started medication therapy without delay.

Conclusion: Diagnosis of functional renal reserve in patients with a low risk of developing cardiovascular complications in stage I arterial hypertension is an important component for predicting the further development of kidney damage and timely prevention of its progression. The early onset of drug treatment reduces the relative risk of developing kidney damage by 2.3 times in patients with arterial hypertension

Key words: essential hypertension, cardiovascular risk factors, renal functional reserve, treatment

I КЕЗЕНДЕГІ ЭССЕНЦИАЛДЫҚ АРТЕРИАЛЫҚ ІЛКІ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДА ФУНКЦИОНАЛДЫҚ БҮЙРЕК ҚОРЫНЫҢ ҚАРҚЫНЫНА ЕРТЕ ДӘРІ-ДӘРМЕКПЕН ЕМДЕУДІҢ ӘСЕРІ

Химнион Л.В., Тимошук Л.С., Рыбицкая М.А.

Отбасылық медицина кафедрасы, П.Л. Шупик атындағы Дипломнан кейінгі білім беру ұлттық медицина академиясы, Киев қ., Украина

ТҰЖЫРЫМДАМА

Мақсаты: Жүрек-тамырлы асқынулардың түрлі соммалық қатерімен I кезеңдегі эссенциалдық артериалық ілкі гипертензиясы бар науқастардың бүйрегінің функционалдық жағдайын анықтау және функционалдық бүйрек қорының қарқынына ерте дәрі-дәрмекпен емдеудің (II ангиотензиннің рецепторлар блокаторларын жазып беру (олмесартан) әсерін бағалау.

Материалдар мен әдістер: Зерттеуге 18 жастан 60 жасқа дейінгі аралықтағы (28 әйел (35%), орташа жасы – 40,1 (35,0-56,0), ерлер – 57 (71%), орташа жасы – 40,2 (37,0-53,0) жас) I-III сатыларының I кезеңіндегі эссенциалдық артериалық ілкі гипертензиясы диагнозы анықталған 80 пациент қатысты,

Артериалық гипертензия кезінде жүрек-тамырлы асқынулардың жиынтық қатерін бағалау үшін пайдаланылатын тәуекел факторларына есептеу жүргізілді. Иық артериясының функционалды бүйрек резервін және эндотелийді-тәуелсіз тамыр кеңуін анықтады.

Статистикалық талдау SPSS Statistics көмегімен өткізілді.

Нәтижелері: Көбінесе жоғары қауіп-қатері бар науқастарда әлсіреген және нашарлаған функционалдық бүйрек қоры анықталды, ол 55% науқасты құрайды. Бұл ретте осы санаттағы науқастарда функционалдық бүйрек қорының әлсірегендігі көбінесе төменгі және орташа

қауіп-қатерлі санаттағы науқастармен салыстыру бойынша анық байқалады. Сондай-ақ тіпті жүрек-тамырлы асқынулардың төменгі қатерімен науқастарда әлсіреген немесе баяулатылған функционалдық бүйрек қоры мәртебесінде бүйректің зақымдалуы байқалады.

Алғашқы келуіндегі дәрі-дәрмекті емдеу басталмаған жүрек-тамырлы асқынулардың төменгі қатерімен науқастарда бүйректің зақымдалуын дамытудың салыстырмалы қатері кешігусіз дәрі-дәрмекті терапия басталған науқастармен салыстырғанда 2,3 есеге артық (95% ДИ 1,048-4,896).

Қорытынды: І кезеңдегі эссенциалдық артериалық ілкі гипертензиясы кезінде жүрек-тамырлы асқынулардың төменгі даму қатері бар науқастарда функционалдық бүйрек қорын айқындау бүйрек зақымдалуының одан әрі дамуын және оның үдеуінің заманауи алдын алуын болжауға арналған маңызды компонент болып табылады. Дәрі-дәрмекті емдеуді ерте бастау бүйректің зақымдалу дамуының салыстырмалы қаупін артериалық гипертензиясы бар науқастарда 2,3 есеге төмендейді.

Негізгі сөздер: эссенциалдық артериалық ілкі гипертензиясы, жүрек-тамырлы қатерінің факторлары, функционалдық бүйрек қоры, емдеу

ВЛИЯНИЕ РАННЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ДИНАМИКУ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I СТАДИИ

Химнон Л.В., Тимощук Л.С., Рыбницкая М.А.

Кафедра семейной медицины, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ

Цель: Определить функциональное состояние почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией I стадии с разным суммарным риском сердечно-сосудистых осложнений и оценить влияние раннего медикаментозного лечения (назначение блокатора рецепторов ангиотензина II (олмесартан) на динамику изменения функционального почечного резерва.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 80 пациентов с установленным диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия I стадии I-III степеней, в возрасте от 18 до 60 лет (женщин – 28 (35 %), средний возраст – 40,1 (35,0-56,0) года; мужчин – 57 (71 %), средний возраст – 40,2 (37,0-53,0) года).

Проводился подсчет факторов риска, которые используются для оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии. Определяли функциональный почечный резерв и эндотелий-независимую вазодилатацию плечевой артерии.

Статистический анализ был проведен с помощью SPSS Statistics.

Результаты: У больных с высоким риском наиболее чаще был выявлен истощенный и сниженный функциональный почечный резерв, что составило 55% больных. При этом у данной категории больных истощение функционального почечного резерва достоверно чаще наблюдалось по сравнению с большими категории низкого и среднего риска. Также важно отметить, что у больных даже с низким риском сердечно-сосудистых осложнений уже отмечалось поражение почек в статусе сниженного или истощенного функционального почечного резерва.

Больные с низким риском сердечно-сосудистых осложнений, которым не было начато медикаментозное лечение на первом визите, имели в 2,3 раз (95% ДИ 1,048-4,896) выше относительный риск развития поражения почек, в сравнении с больными, которым была начата медикаментозная терапия без промедления.

Выводы: Определение функционального почечного резерва у больных с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений при эссенциальной артериальной гипертензии I стадии является важным компонентом для прогнозирования дальнейшего развития поражения почек и своевременного предотвращения его прогрессирования. Раннее начало медикаментозного лечения снижает относительный риск развития поражения почек в 2,3 раза у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, факторы сердечно-сосудистого риска, функциональный почечный резерв, лечение

Введение

На сегодня существуют 4 рекомендации по тактике ведения, диагностике и лечению больных артериальной гипертензией (АГ), составленные различными профессиональными ассоциациями, которые основаны на крупномасштабных исследованиях [1-4]. Указанные рабочие/экспертные группы рекомендуют несколько разные подходы к началу медикаментозной терапии среди лиц >18 лет при АГ I стадии, с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Такие различия неудивительны, так как доказательства в пользу медикаментозной терапии среди данной категории больных не подкрепляются достаточным количеством клинических исследований. Например, согласно рекомендациям ESH/ESC и приказа МЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г., начальная стратегия ведения больных с уровнем артериального давления (АД) 140/90-159/99 мм.рт.ст. и с низким риском развития ССО направлена на борьбу с факторами риска (ФР), то есть на изменение образа жизни [1, 5]. Тогда как рекомендации JNC 8 не предусматривают данную терапию, как начальный этап лечения, а лишь как необходимый компонент ведения больных. При этом ESH/ESC не рекомендует назначать медикаментозное лечение молодым людям без ФР. Приказ №384 МЗ Украины требует от врача подсчета ФР и только после этого классифицировать больных по назначению конкретного лечения (немедикаментозное или медикаментозное).

Риск развития СС событий, связанных с АГ, определяется не только уровнем АД и количеством ФР, но и наличием повреждения органов-мишеней, что является результатом длительного неконтролируемого периода заболевания. Поражение почек, как органа-мишени, при АГ I стадии долго протекает при почти полном благополучии клинико-лабораторных показателей. Поэтому вопрос своевременного определения раннего повреждения почек у данной категории больных актуален и сегодня. В рекомендациях KDIGO диагностическому показателю «альбуминурия» дано определение как раннему маркеру поражения почек [6]. Но очень часто пациенты, у которых была выявлена альбуминурия, уже имели более высокий индекс массы левого желудочка, гипертоническую ретинопатию и риск возникновения инфаркта миокарда, поскольку альбуминурия представляет собой почечную манифестацию генерализованной сосудистой эндотелиальной дисфункции, которая тесно связана с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Для определения стадии АГ используют классификацию, которая основана на поражении органов-мишеней при данном заболевании. Одним из маркеров идентификация II стадии АГ является альбуминурия в пределах 30–300 мг/сутки или соотношение альбумина к креатинину 3,4–34 мг/ммоль. Было подсчитано, что на каждое увеличение соотношения альбумин-креатинина на 0,4 мг/ммоль, коэффициент риска

основных ССО увеличивается примерно на 6 %. Поэтому определение альбуминурии как раннего маркера немного сомнительное [8,9]. Следовательно, необходима рутинная оценка простого и раннего маркера повреждения почек. Такой показатель как, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), измеренный по уровню креатинина может в течение многих лет быть стабильным. Физиологически с возрастом СКФ снижается на 0,8 мл/мин/1,73 м²/год после 30 лет у здоровых людей [10]. Было обнаружено, что темпы снижения СКФ ниже у здоровых мужчин, чем у здоровых женщин; однако, при хронической болезни почек (ХБП) эти показатели уравниваются [11]. Поскольку креатинин сыворотки и СКФ остаются нормальными до тех пор, пока не будет утрачено 50% нефронов, исходная СКФ не может считаться чувствительным маркером раннего поражения почек [12,13].

Как известно, фильтрация почек может повышаться при влиянии различных факторов, как кратко- так и долгосрочного действия (беременность, компенсаторная гипертрофия, введение белковых смесей). Возможность повышения СКФ от базального уровня во многом зависит от функциональных резервов почек, для определения, которых разработано много тестов. Простым и недорогим определением функционального почечного резерва (ФПР) в амбулаторных условиях является разработанный метод с водно-солевой нагрузкой [14,15]. Но при этом остается неизвестным, как изменяется ФПР у пациентов с низким риском ССО и зависит ли данный показатель от раннего медикаментозного лечения.

Цель

Определить функциональное состояние почек у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) I стадии с разным суммарным риском ССО и оценить влияние раннего медикаментозного лечения (назначение блокатора рецепторов ангиотензина II (олмесартан)) на динамику изменения ФПР.

Материалы

В открытом проспективном исследовании приняли участие 80 пациентов, которые были обследованы на кафедре семейной медицины НМАПО имени П.Л. Шупика в 2015-2018 гг., с установленным диагнозом ЭАГ I стадии I-III ступеней согласно диагностическим критериям Всемирной организации здравоохранения / Международного общества по артериальной гипертензии (ВОЗ/МТАГ 2003) и приказа МЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г. [5,16,17], в возрасте от 18 до 60 лет. Женщин – 28 (35 %) средний возраст – 40,1 (35,0-56,0) года, мужчин – 57 (71 %), средний возраст – 40,2 (37,0-53,0) года. До включения в исследование средняя продолжительность ЭАГ I стадии составляла 3,5 (1,2-5,0) лет. В ходе нашего исследования, в зависимости от уровня ФПР больные были разделены на 5 квантилей. В 1-й квантиль были включены больные с ФПР <6,2%, во 2-й квантиль – 6,2-10,9%, в 3-й квантиль -11-19,9%, в 4-й квантиль - 20-53%, в 5-й квантиль - >53%.

Этические аспекты проведенного исследования

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинской Декларации всемирной медицинской ассоциации по вопросам медицинской этики, на основе информированного согласия пациента. Исследование одобрено локальной этической комиссией (заключение этической экспертизы КЭ НМАПО имени

П.Л. Шупика о предоставлении разрешения на проведение данного клинического исследования и соответствии с современными этическими нормами и принципами проведения клинических исследований (заседания КЭ №1 от 18.01.2016 г.) и все участники исследования ознакомились и подписали форму информированного согласия.

Рандомизация и протокол терапии

Исследование включало следующие периоды: скрининг – оценка соответствия критериям включения/не включения и период открытого лечения, который в зависимости от категории риска развития ССО у больного, длился от 3 до 6 месяцев.

Критериями не включения были: острые инфекционные заболевания, симптоматическая артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. Пациенты на момент включения в исследование не принимали антигипертензивной терапии.

Больные принимали олмесартан медоксомил (Берлин-Хеми АГ, Германия, произведено «Даичи Санкио Юроуп ГмбХ», Германия) в дозе 10 мг один раз в сутки от 3 до 6 месяцев.

Методы

Всем пациентам проводилось комплексное исследование: сбор анамнеза, клинический осмотр и измерение антропометрических данных (рост, вес, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ) и соотношение ОТ/ОБ), общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, глюкоза, липидограмма, цистатин С), альбумин и креатинин в моче и расчет альбумин-креатининового соотношения (АКС), СМАД, ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ сонных артерий, офтальмоскопия.

Расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ по креатинину (2009) и СКД-ЕРІ по цистатину С (2012) с использованием калькуляторов http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator (GFR Calculators: Serum Creatinine and CystatinC) [6].

СМАД проводили на мониторе АВРМ-50 (Великобритания, 2015), результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения АВРМ50. Проводился подсчет факторов риска, которые используются для оценки суммарного риска ССО при АГ, а именно возраст (у мужчин > 55 лет, у женщин > 65 лет), курение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин), сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе (до 55 лет у мужчин) [1].

Функциональный почечный резерв

Дополнительно определяли ФПР методом водно-солевой нагрузки (в соответствии с патентом Украины № 1133692). Рассчитывали величину ФПР в процентах, за КК_{рс}, суточного диуреза, и КК_{р60} после водно-солевой нагрузки:

$$ФПР = \frac{ККр_{60} - ККр_{рс}}{ККр_{рс}} \times 100\% \quad (1)$$

где КК_{рс} – клиренс креатинина определенный в суточной моче;

КК_{р60} – клиренс креатинина через один час [18].

Эндотелий-независимая вазодилатация

Оценивали эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВД) плечевой артерии в пробе с нитроглицерином описанной D.Celermajer и др. (1992г.).

Для оценки ЭНВД измеряют степень увеличения диаметра плечевой артерии после приема 0,5 мг нитроглицерина. Нормальной реакцией плечевой артерией считается ее дилатация более, чем на 10% от исходного уровня; вазодилатация менее 10% или вазоконстрикция являются патологическими реакциями [19].

Статистический анализ результатов проводили на компьютере с помощью интегрированного пакета программ Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics (версия 21, USA). Распределение клинических переменных сравнивалось по квантилям ФПР. С помощью критерия Шапиро-Уилкса определяли выборку на соответствие нормального равномерного распределения. При соответствии данному критерию оценивали среднее значение определением средних величин (M), стандартных отклонений и погрешности (m) с подачей результатов в виде (M±m). При проверке статистических гипотез о равенстве средних значений показателя в двух разных подгруппах использовали t-критерий Стьюдента. Если распределение данных отличалось от нормального, для описания использовались непараметрические методы статистики – данные представлены в формате Me (Q25-Q75). Межгрупповые различия оценивались с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Разницу считали достоверной при уровне значимости $p < 0,05$. Значение различий в

категориальных переменных оценивали с помощью теста χ^2 . Для установления взаимосвязи ФПР с факторами ССО использовали корреляцию Спирмана. Многофакторный и однофакторный дисперсионный анализ был проведен для определения выявления влияния значимых факторов на ФПР. Для выявления независимого влияния изучаемых факторов в «модель» также включались все исследованные исходные данные больных. Был использован однофакторный регрессионный анализ Кокса, встроенный в модуль «Анализ выживания». Сравнение проводилось между больными, которые получали медикаментозное лечение на первом визите и больными, которые находились на немедикаментозном лечении до 3-х месяцев от первого визита. Длительность наблюдения составляла 6 месяцев, конечным событием для анализа являлось достижение ФПР $< 5\%$. Эффективность лечения измерялось по коэффициентам риска и 95% ДИ на основе регрессионного анализа Кокса. Коэффициенты событий со временем представлены в виде кривых Каплана-Мейера [20].

Результаты

Клиническая характеристика больных разделенных на квантили по уровню ФПР представлена в Таблице 1. Мужчин было больше в 1-м квантиле. Было выявлено, что ИМТ и «офисное» АД увеличивались с уменьшением ФПР, тогда как возраст больных был моложе при наибольшем ФПР. Также уровень ЭНВД был достоверно выше у больных квантиля 4 и 5 в сравнении с 1-м квантилем. Наблюдение за изменением в ФПР и другими клинико-лабораторными данными были одинаковыми в пяти группах, которые проводили через 3 и 6 месяцев от первого визита.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных АГ I стадии в зависимости от уровня ФПР.

Показатель	1-й квантиль <6,2	2-й квантиль 6,2-10,9	3-й квантиль 11-19,9	4-й квантиль 20-53	5-й квантиль >53
ФПР, %					
Пол, абс., М/Ж	16/1	9/8	10/7	12/5	10/7
Возраст, (годы)	46,0 (32,5-47,6)	43,0 (40,8-50,0)	37,0 (33,0-56,0)	40,3 (26,0-46,5)	38,0 (32,0-45,6)
ИМТ (кг/м ²)	31,0±5,5	30,5±5,7	27,4±5,4	24,2±5,3	25,4±5,3
ОТ/ОБ, ус.ед.	0,9±0,1	0,9±0,3	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1
Офисное САД (мм.рт.ст)	140,0±16,9	140,0±16,9	143,2±19,4	142,1±15,2	148,5±15,6
Офисное ДАД (мм.рт.ст)	89,7±10,5	92,1±10,6	92,1±10,6	90,6±6,8	92,9±10,9
Среднее 24-часовое САД (мм.рт.ст)	158,1 (141,6-166,2)	152,3 (135,3-163,7)	150,9 (133,4-158,8)	149,5 (145,2-157,8)	147,4* (125,1-159,8)
Среднее 24-часовое ДАД (мм.рт.ст)	87,3±9,7	86,1±7,1	86,7±19,5	88,5±9,7	82,6±9,9
ФПР, %	2,9 (-23,9-6,9)	7,9 (5,9-10,8)	13,8 (11,2-20,4)	38,9 (20,8-53,8)	61,3 (54,8-63,8)
Альбумин мочи, мг/л	10,9 (7,9-13,6)	7,9 (5,1-14,5)	8,4 (5,1-12,5)	10,9 (8,6-14,0)	10,6 (7,8-14,3)
АКС, мг/ммоль	1,2(0,7-2,0)	0,8(0,5-1,7)	0,8(0,4-1,4)	1,3(0,8-2,3)	0,9(0,8-2,3)
ЭНВД, %	10,3±5,9	14,1±6,1	13,2±6,9	17,5±2,8*	19,4±7,7*
ИА, ус.ед	3,5±1,8	3,5±1,3	3,8±1,5	4,1±1,1	4,4±1,4
рСКФ _{creat} , мл/мин/1,73м ²	97,2±15,9	92,3±14,5	86,7±19,5	92,2±15,9	92,8±17,6
рСКФ _{cyst} , мл/мин/1,73м ²	65,5 (60,2-107,5)	114,8* (68,3-130,9)	84,0*# (69,6-115,9)	83,3*# (69,9-129,9)	84,2*# (69,7-105,4)
Цистатин С, мг/л	0,8 (0,5-1,1)	1,2(0,8-1,3)	1,2(0,8-1,3)	1,1(0,7-1,3)	0,9 (0,7-1,2)

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с 1-м квантилем, # $p < 0,05$ по сравнению со 2-м квантилем за критерием Манна-Уитни, ИМТ – индекс массы тела, рСКФ_{cyst} – расчетная СКФ за цистатином С, ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация, ИА – индекс атерогенности.

Таблица 2 Распределение количества больных в зависимости от уровня ФПР с разной категорией риска ССО

Показатель	Всего больных, n=80		
	Низкий риск ССО n=19 (24 %)	Средний риск ССО n=16 (20 %)	Высокий риск ССО n=45 (56 %)
ФПР норма, > 10 %	10 (53 %)	9 (56 %)	20 (44 %)
ФПР снижен, 5-10 %	7 (37 %)*#	3 (19 %)	10 (22 %)
ФПР истощен, < 5 %	2 (10 %)	4 (25 %)	15 (33 %)*

При стратификации риска установлено, что 45 (56%) больных имели высокий риск, 16 (20%) больных имели средний риск и 19 (24%) больных имели низкий риск развития ССО. При этом больные высокого риска имели 3-5 ФР, среднего – менее 3 ФР, а больные с низким риском имели также 1-2 или не имели вообще ФР. Из всех ФР чаще всего встречались дислипидемия, мужской пол, абдоминальное ожирение и отягощенная наследственность. Распределение больных с разным уровнем ФПР в зависимости от категории риска развития ССО представлено в Таблице 2.

Как видно из данных, представленных в Таблице 2 у большей доли больных с высоким риском ССО определялся истощенный или сниженный ФПР, что составляло 55 % больных. При этом у данной категории больных истощение ФПР достоверно чаще наблюдалось по сравнению с больными категории низкого и среднего риска. Также важно отметить, что у больных даже с низким риском ССО уже отмечалось поражение почек в статусе сниженного или истощенного ФПР.

В соответствии с действующими руководствами по лечению АГ 19 (24 %) больных с низким риском ССО не нуждались в антигипертензивном лечении. А больным со средним и высоким риском было начато медикаментозное лечение (олмесартан 10 мг). Больные с низким риском развития ССО оставались на немедикаментозном лечении на 3-месячный период (до II визита) с рекомендациями по изменению образа жизни и коррекцией ФР.

Корреляционный анализ показал, что прямая взаимосвязь средней силы наблюдалась между ФПР и такими ФР ССО, как курение, ЭНВД, и рСКФсуст, и обратно пропорциональная взаимосвязь средней силы с ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ и САД, цистатином С. Коэффициенты корреляционного анализа между квантилями ФПР и ФР ССО и другими клинико-лабораторными показателями представлены в Таблице 3.

Таблица 3 Коэффициенты корреляционного анализа между квантилями ФПР и ФР ССО и другими клинико-лабораторными показателями

Показатель	ФПР				
	1-й квантиль <6,2	2-й квантиль 6,2-10,9	3-й квантиль 11-19,9	4-й квантиль 20-53	5-й квантиль >53
Семейный анамнез ранних ССЗ	0,176	0,025	0,176	0,289	0,050
Курение	0,579*	0,306*	-0,015	-0,031	-0,251
ОХ, ммоль/л	-0,287	0,103	0,041	-0,184	0,109
Пол, м/ж	0,289 p-0,516	0,146 p-0,575	0,105 p-0,687	0,190 p-0,446	0,234 p-0,876
Возраст, (годы)	0,169	-0,298	0,854	0,077	-0,290
ИМТ (кг/м ²)	-0,642*	-0,360*	-0,567*	-0,335*	-0,443**
ОТ, см	-0,473*	-0,242*	0,449	0,378	0,139
ОБ, см	-0,492	0,384	0,243	0,321	0,006
ОТ/ОБ, у.ед.	-0,695*	-0,503*	-0,567*	0,452	0,393
Офисное САД (мм.рт.ст)	-0,127	0,268	0,324	-0,318	0,163
Офисное ДАД (мм.рт.ст)	0,154	0,965	0,277	0,091	-0,333
Среднее 24-часовое САД (мм.рт.ст)	-0,509*	-0,655*	-0,532*	-0,482*	-0,482*
Среднее 24-часовое ДАД (мм.рт.ст)	-0,393	-0,361	0,044	-0,088	0,286
ЭНВД, %	0,683*	0,644*	0,476*	0,234*	0,345**
рСКФсreat, мл/мин/1,73м ²	-0,512	0,293	0,044	-0,164	-0,181
рСКФсуст, мл/мин/1,73м ²	0,512*	-0,563*	0,453*	0,403*	0,501*
Цистатин С, мг/л	-0,319*	-0,453*	0,567*	0,534*	0,453*

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,001; ОХ – общий холестерин.

Важно отметить, что курение, ОТ и ОТ/ОБ имели достоверную связь именно тогда, когда ФПР становился ниже 5 %. Как видно из Таблицы 3 обратная зависимость средней силы наблюдалась между рСКФсуст при сниженном ФПР (r=-0,512, p-0,036), и прямая – при истощённом ФПР

(r- 0,512 p- 0,036).

С помощью однофакторного дисперсионного анализа было выявлено, что достоверное влияние на ФПР при АГ I стадии имеют ИМТ, 24-часовое САД, ЭНВД, цистатин С и рСКФсуст, что представлено в Таблице 4.

Таблица 4

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния клинико-диагностических (ФР ССО) показателей на значение ФПР

Показатель	Сумма квадратов	Ст.св.	Средний квадрат	F	p
Курение	2,9	4,0	0,72	3,79	0,08
Пол, м/ж	3,6	4,0	0,89	2,76	0,067
ИМТ (кг/м ²)	109,9	4,0	27,5	1,92	0,048
ОТ, см	1333,6	4,0	333,4	1,27	0,290
ОТ/ОБ, ус.ед	0,2	4,0	0,56	2,49	0,070
Среднее 24-часовое САД, мм.рт.ст	2817,8	4,0	704,45	2,55	0,047
ЭНВД, %	314,1	4,0	78,53	1,20	0,009
Цистатин С, мг/л	3,85	3,84	0,96	5,13	0,001
рСКФсуст, мл/мин/1,73 м ²	14417,5	4,0	3604,36	2,02	0,050

Примечания: F-критерий (Критерий Фишера), p - вероятность нулевой гипотезы.

Во время II визита (через 3 месяца) только у 3 больных, которые снизили ИМТ в среднем на 4,4±5,6 кг/м², АД стало 130,0±5,4 мм.рт.ст., что было достоверно ниже от исходного 150,0±4,5 мм.рт.ст. (p<0,001). У остальных 16 больных развилась устойчивая форма АГ, а их офисное АД увеличилось в среднем на 15,6± 4,3/9,5±5,0 мм.рт.ст. Указанным больным была начата антигипертензивная медикаментозная терапия.

Динамика ФПР на протяжении всего периода исследования (6 месяцев) показала, что значения показателей достоверно отличались у больных со средним риском (21,0; -15,1-62,4) по отношению к больным с низким (12,2; -17,6-50,8) и высоким (5,8; -39-57,7) риском развития ССО на II визите. На III визите показатели между исследуемыми больными практически уравнились. Для наглядного представления, динамика ФПР на протяжении 6-ти месячного периода наблюдения приведена на Рисунке 1.

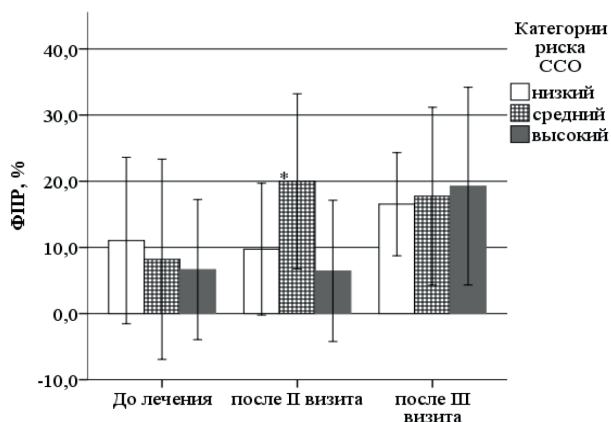


Рисунок 1 - Динамика изменения ФПР за весь период наблюдения (6 месяцев) у больных с разной категорией риска ССО. Примечание: * p<0,05 в сравнении с категорией низкого и высокого риска ССО.

Также на Рисунке 2 показана динамика изменения рСКФсуст до и после медикаментозного лечения.

Важно отметить, что при сравнении рСКФсуст до и после лечения у больных 1 квантиля все же оставалась низкой, а у пациентов 2 квантиля гиперфилтрация после лечения перешла в нормофилтрацию (p < 0,05). У других больных значимых различий рСКФсуст после лечения отмечено не было.

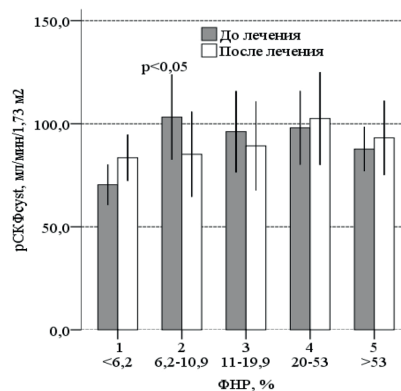


Рисунок 2 - Динамика изменения рСКФсуст до и после медикаментозного лечения (олмесартан 10 мг).

Чтобы сравнить и проанализировать благоприятный эффект раннего медикаментозного лечения был применен регрессионный анализ Кокса используя данные за 6-ти месячный период. При этом конечной точкой был ФПР на уровне < 5 %. Для проверки надежности полученных результатов соотнесли кривые кумулятивной Каплана-Мейера вероятности поражения почек в зависимости от раннего начала медикаментозного лечения в течении 6 месяцев у больных ЭАГ, что представлено на Рисунке 3.

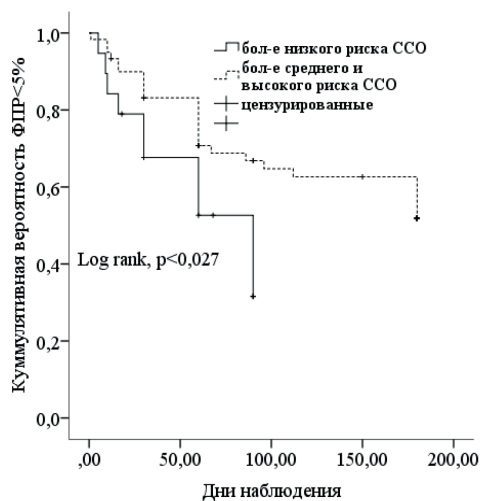


Рисунок 3 - Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности поражения почек (ФПР<5%) в течение 6 месяцев в зависимости от стратегии ведения больных ЭАГ I стадии.

Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса: $B(SE)$ (B - регрессионный коэффициент, SE – стандартная ошибка) – 0,818, $\exp(B)$ – 2,265 ($\exp(B)$ – спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу), 95% ДИ для $\exp(B)$ – 1,048–4,896. Как известно если значение $\exp(B)$ или отношения рисков >1 , то значение данного фактора будет связано с риском развития исхода, если <1 – то будет ассоциировано с увеличением времени дожития (то есть выступать защитным фактором относительно исхода). Значение $\exp(B)$ показывает, что больные с низким риском ССО имеют в 2,3 раза выше ОР поражения почек вследствие 3-х месячного безмедикаментозного периода.

Как видно на Рисунке 3, у больных с отсроченным началом медикаментозного лечения, кривые расположены ниже, потому что исходя из коэффициентов регрессии, у них развивалось раньше поражение почек в виде истощенного ФПР.

Обсуждение

Таким образом, у больных АГ даже с низким риском развития ССО наблюдается сниженный ФПР. Наши данные совпадают с большинством исследований, в которых было показано отсутствие увеличения СКФ после нагрузочного теста у больных АГ [21]. Отсутствие увеличения СКФ и даже «парадоксальное» ее снижение после нагрузки связано с патологическим состоянием сосудов почек, которые находятся в резистентном состоянии [22]. При этом возникает внутриклубочковая гипертензия, которая впоследствии приводит к склерозу почечной ткани. Одним из механизмов ренопротекции блокаторов рецепторов ангиотензина II это комбинированное снижение сопротивления как афферентной, так и эфферентной артериол [23]. При этом вместе с позитивным влиянием данных препаратов в некоторых исследованиях было показано снижение СКФ. Значительное снижение СКФ часто наблюдалось у пациентов с почечной недостаточностью, а также у пациентов с активным снижением АД [24,25]. Снижение САД до 120 мм рт. ст. и ДАД до 60-70 мм рт. ст. может привести к среднему артериальному давлению ниже нормального предела для ауторегуляции почек [26]. В нашем исследовании мы учитывали, что при

незначительно повышенном уровне АД не следует в качестве стартовой выбирать дозу ольмесартана 40 мг и допускать развития гипотонии, поэтому назначали 10 мг. Также выбор данного препарата был основан на результатах исследования ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), в котором было показано снижение внутриклубочковой гипертензии и переход гиперфильтрации в нормофильтрацию [27]. Наши данные показывают, что назначение ольмесартана в дозе 10 мг положительно влияет на показатели функции почек. Было выявлено, что назначение медикаментозной терапии на раннем этапе у больных с низким риском развития ССО может снизить ОР развития поражения почек в 2,3 раза. Важно отметить, что препарат имеет не только гипотензивное, но и органопротективное действие, а именно снижение сосудистого сопротивления. В одном из исследований отмечалось, что гиперфильтрация имеет 300%-ное увеличение риска развития микроальбуминурии [28]. В нашем исследовании назначение ольмесартана препятствовало развитию гиперфильтрации и снижению ФПР. Поэтому отправной точкой в поражении почек при I стадии АГ можно считать снижение ФПР, но при этом необходимо правильно затормозить патологический механизм, назначив медикаментозную терапию. К сожалению, ФПР не включен в перечень диагностических методов для выявления субклинического поражения почек при АГ, что могло бы способствовать выбору более адекватного и корректного ведения больных на ранних стадиях АГ. А изучение взаимосвязи ФР сердечно-сосудистых осложнений с ФПР остается актуальным и важным вопросом.

Выводы

Определение ФПР у больных с низким риском развития ССО при ЭАГ I стадии является важным компонентом для прогнозирования дальнейшего развития поражения почек и своевременного предотвращения его прогрессирования. Раннее начало медикаментозного лечения снижает ОР развития поражения почек в 2,3 раза у больных на АГ.

Disclosures: There is no conflict of interest for all authors.

Список литературы

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 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). *Eur Heart J* 2013; P-34:
2. An Effective Approach to High Blood Pressure Control: American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (12): 1230–8.
3. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertension* 2014; 32 (1): 3–15.
4. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) *JAMA*. doi:10.1001/jama.2013.284427 Published online December 18, 2013.
5. Nakaz MOZ Ukraïni № 384 vid 24.05.2012 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzheniya mediko-tekhnologichnikh dokumentiv zi standartizatsiï medicinoï dopomogi pri arterial'niï gipertenziï» (On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents on Standardization of medical assistance in arterial hypertension) [in Russian]. Ofitsiïniï sait [Elektronniï resurs] // Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraïni. – Rezhim dostupu: <http://www.moz.gov.ua/ua>
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150
7. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1992;340(8815):319–323.

8. Yudkin JS. Microalbuminuria: a genetic link between diabetes and cardiovascular disease? *Ann Med.* 1992;24(6):517–522.
9. Mani A. Albuminuria in Hypertensive Patients: Where the Choice of Antihypertensive Medications Matters:: Commentary on «Several Conventional Risk Markers Suggesting Presence of Albuminuria Are Weak Among Rural Africans With Hypertension». *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016; 18, 31-2
10. Macías-Núñez JF, López-Novoa JM: Physiology of the healthy aging kidney; In Macías Núñez JF, Cameron JS, Oreopoulos DM editors.: *The Aging Kidney in Health and Disease.* New York, Springer, 2008, 93–112.
11. Xu R, Zhang LX, Zhang PH, Wang F, Zuo L, Wang HY: Gender differences in age-related decline in glomerular filtration rates in healthy people and chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2010;23:11–20.
12. Liu KD, Brakeman PR: Renal repair and recovery. *Crit Care Med* 2008;36:187–192.
13. Sharma A., Mucino M.J., Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014 127: 94–100
14. Gozhenko A. I. i dr. Funktsional'nyi pochechnyi rezerv: fiziologicheskoe znachenie pochechnogo rezerva i obosnovanie metodiki ego opredeleniya (Functional renal reserve: the physiological value of the renal reserve and the rationale for the method of its determination) [in Russian] // *Pochki.* – 2015. – №. 4 (14).
15. Gaipov A, Solak Y, Zhampeissof N et al. Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Ren Fail* 2016; 38:1391–1397
16. Guidelines Committee. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens.* 2003;21: 1983-1992.
17. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens.* 1999; 17:151- 183.
18. Khimion L.V., Timoshchuk L.S. Sposib viznachennya funktsional'nogo nirkovogo rezervu u khvorikh na esentsial'nu arterial'nu gipertenziyu. (A method for determining the functional renal reserve in patients with essential hypertension) [in Russian]. *Patent.* № 1133692 Ukraïni 2017. Byul. №3.
19. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The lancet.* 1992; T. 340.(8828):1111-1115.
20. Sharashova, E. E., Kholmatova, K. K., Gorbatoa, M. A., & Grzhibovskii, A. M. Primenenie regressii Koksa v zdavoookhraneni s ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm spss (Application of Cox regression in health care using a package of statistical programs spss) [in Russian] // *Nauka i zdavoookhranenie.* – 2017. – №. 6.
21. Valvo, E., Casagrande, P., Bedogna, V., Dal Santo, F., Alberti, D., Fontanarosa, C., Braggio, P. et al. Renal functional reserve in patients with essential hypertension: effect of inhibition of the renin-angiotensin system. *Clin Sci.* 1990;78:585–590
22. Zitta, S., Stoschitzky, K., Zweiker, R., Oetl, K., Reibnegger, G., Holzer, H., & Estelberger, W. (2000). Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation,* 2000. 15(8), 1162-1169.
23. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007;59:251-287
24. Paul M, Mehr AP, and Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006.86: 747-803
25. Navar LG, Inscho EW, Majid SA, Imig JD, Harrison-Bernard LM, and Mitchell KD. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev.* 1996.76: 425-536.
26. Taler S.J. More From SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial): A Closer Look at the Price of Intensive Blood Pressure Control. *American Journal of Kidney Diseases.* 2018.1-4.
27. Haller, H., Ito, S., Izzo Jr, J. L., Januszewicz, A., Katayama, S., Menne, J. et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 364: 907–917.
28. Palatini, P., Mormino, P., Dorigatti, F., Santonastaso, M., Mos, L., De Toni, R., Pessina, A. C. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HARVEST. *Kidney international.* 2006;70(3), 578-584.

How to cite this article: Lyudmila Khimion, Lilia Tymoshchuk, Mariia Rybytska. Effects of initial treatment on the dynamics of renal functional reserve in stage-I hypertensive patients. [in Russian]. *J Clin Med Kaz.* 2018; 2(48):33-40