

Состояние функционального почечного резерва и парциальных функций почек у больных с артериальной гипертензией

Д.М. Хакимова, И.Г. Салихов, А.Н. Максудова, Л.А. Хуснутдинова
Кафедра госпитальной терапии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

The state of renal functional reserve and kidney function in hypertensive patients

D.M. Khakimova, I.G. Salikhov, A.N. Maksudova, L.A. Khusnutdinova
Department of hospital therapy, Kazan state medical university

Ключевые слова: гиперфильтрация, канальцевые дисфункции, функциональный почечный резерв, артериальная гипертензия, метаболический синдром, ожирение.

Целью исследования являлось изучение функционального почечного резерва (ФПР) и факторов, на него влияющих, у больных с артериальной гипертензией (АГ) без признаков поражения почек. Обследовано 55 больных с артериальной гипертензией, средний возраст $44,8 \pm 9,9$ года. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека. Для выявления нарушений внутривисцеральной гемодинамики определяли ФПР. В суточной моче и сыворотке крови определяли количество этаноламина, мочевой кислоты, кальция, фосфора, а также суточную экскрецию аммиака и аминокислот с мочой. Результаты. По результатам ФПР пациенты с АГ распределились на две группы: у 30 человек ФПР был сохранен и составил в среднем $58,57 \pm 44,5\%$; у 25 человек наблюдали снижение и отсутствие резерва фильтрации, в среднем ФПР был равен $34,8 \pm 21,1\%$. Истощение ФПР чаще наблюдали у больных со 2-й и 3-й степенью АГ, большей длительностью заболевания, ожирением, метаболическим синдромом. Наибольшее влияние на ФПР оказывают базальная скорость клубочковой фильтрации, показатели стабильности цитомембран и уровень кальциурии. На скорость клубочковой фильтрации воздействуют показатели липидного обмена, степень абдоминального ожирения и стабильность цитомембран.

Обследование больных с АГ, исходно не имевших признаков почечного заболевания, выявило внутривисцеральную гипертензию, нарушение стабильности почечных цитомембран, признаки канальцевой дисфункции. Исследование парциальных функций почек установило связь гемодинамических нарушений с канальцевой дисфункцией.

Aim. The aim of the study was to assess the renal functional reserve (RFR), glomerular hemodynamics and tubular function in patients with hypertension and without kidney disease symptoms. **Methods.** Fifty five patients with hypertension (mean age $44,8 \pm 9,9$ years) and 32 people in healthy controls have been studied. The RFR was determined by dopamine load; uric acid, Ca, P, ethanolamine levels in serum and in 24-hour urine samples were studied. Ammonium and amino acids levels were also assessed in 24-hours urine samples. Evaluation of all metabolic syndrome parameters was also performed. **Results.** Patients with hypertension had decreased RFR compared to healthy subjects. According data collected, the patients were subdivided into groups. Patients of group 1 (30 patients) had normal renal functional reserve ($58,57 \pm 44,5\%$). Patients of group 2 (25 patients) had decreased renal functional reserve ($34,8 \pm 21,1\%$). Decreased RFR was detected more often in patients with 2 and 3 grade hypertension, those long history of the disease, obesity, metabolic syndrome or high GFR level. Regression analysis showed that the RFR level depends on GFR, membrane destabilization and Ca excretion. GFR also depends on the lipids metabolism and metabolic syndrome. **Conclusion.** Patients with hypertension without clinical symptoms of kidney disease had trends of hyperfiltration, membrane destabilization, and tubular dysfunction. RFR and GFR are affected by components of metabolic syndrome, by Ca excretion and by membrane destabilization.

Key words: hyperfiltration, tubular dysfunction, renal functional reserve, arterial hypertension, metabolic syndrome, obesity.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором поражения почек и прогрессирования почечной недостаточности. По данным Регистра Российского диализного общества, больные с АГ, получающие лечение программным гемодиализом, по частоте занимают седьмое место. Высокая распространенность АГ в популяции россиян ($39,2\%$ – среди мужчин и $41,1\%$ – среди женщин) позволяет предположить, что по мере повышения эффективности кардиологи-

ческой помощи будет увеличиваться число пациентов с АГ, доживающих до терминальной почечной недостаточности и нуждающихся в почечной заместительной терапии [5]. В связи с этим особое внимание уделяется доклинической диагностике поражения почек. Особо актуальны методы диагностики ранних стадий поражения почек путем определения внутривисцеральной гипертензии и гиперфильтрации. Установлено, что клубочковая гипертензия и гиперфильтрация являются ведущими факторами прогрессирования

Адрес для переписки: 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Кафедра госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета

Телефон: 8 (843) 263-85-21. Хакимова Диляра Махмутриевна

E-mail: diazkn@mail.ru

поражения почек [15]. Общепринятым маркером гиперfiltrации является микроальбуминурия. Однако даже при медикаментозной коррекции пациенты с микроальбуминурией характеризуются большим по сравнению с общей популяцией риском сердечно-сосудистых осложнений [1]. В последние годы для выявления внутриклубочковой гипертензии предлагают использовать метод определения функционального почечного резерва (ФПР) путем использования белковой (глюкагоновой, допаминовой, аминокислотной) нагрузки [3, 13]. Впервые данный метод был введен в клиническую практику Bosch и соавт. в 1983 г. [14].

Целью данного исследования было изучение функционального почечного резерва у больных с артериальной гипертензией, а также выявление взаимосвязи между состоянием внутриклубочковой гемодинамики и нарушениями канальцевых функций почек у данных пациентов.

Материалы и методы

Обследовано 55 больных с артериальной гипертензией в возрасте от 21 до 68 лет (средний возраст составил $44,86 \pm 9,97$ года), из них мужчин было 31 (56,4%), женщин – 24 (43,6%). В исследование включали больных с АГ, у которых был нормальный уровень клубочковой фильтрации (>90 мл/мин/1,73 м² [$126 \pm 38,6$ мл/мин/1,73 м²]) и не было протеинурии. Длительность АГ от 1 до 30 лет (в среднем составила $9 \pm 7,2$ года). Степень АГ оценена по классификации ВНОК [12], соответственно которой выделено три группы.

Первая группа – 10 пациентов с АГ 1-й степени, длительность заболевания $2,5 \pm 1,5$ года, средний возраст $31,1 \pm 12,4$ года.

Вторая группа – 37 человек с АГ 2-й степени, длительность заболевания $9,7 \pm 6,1$ года, средний возраст $44,3 \pm 9,5$ года.

Третья группа – 8 больных с АГ 3-й степени, средний возраст $50,3 \pm 5,8$ года, длительность АГ $14,2 \pm 6,2$ года.

Помимо общеклинического обследования, включавшего вычисление индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии, оценивали состояние липидного обмена по уровню общего холестерина, триглицеридов, β -ЛПП; состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы натощак; определяли уровень мочевого кислоты.

Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека, в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $31 \pm 8,1$ года), из них 14 мужчин и 18 женщин.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA 7, Stat Soft, inc».

Для изучения функционального почечного резерва всем больным была проведена проба с острой нагрузкой с помощью инфузии допамина в дозе 1–3 мкг/кг/мин в течение 30 минут. Исследовали креатинин крови и мочи, а также показатели канальцевых функций до и после нагрузки допамином. Функциональный почечный резерв определяли как степень увеличения базальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) после нагрузки. При этом базальную и стимулированную СКФ рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина, и ее значения были приведены к стандартной поверхности тела (1,73 м²).

Подсчет ФПР проводился по формуле: $\text{ФПР} = (R2 - R1) / R1 \times 100\%$, где R1 – исходная величина СКФ, R2 – величина СКФ после проведения пробы.

В зависимости от степени увеличения СКФ в ответ на

стимулы выделяли сохранный ФПР, т. е. способность почек увеличивать СКФ более чем на 10%, сниженный ФПР – при возрастании СКФ в ответ на стимул на 5–10% и отсутствие резерва фильтрации – при приросте СКФ менее чем на 5% [4, 7].

Оценка канальцевых функций производилась путем определения в суточной моче и сыворотке крови мочевой кислоты, кальция, фосфора, а также определяли суточную экскрецию аммиака и аминокислот с мочой. Для изучения нарушений стабильности почечных цитомембран определяли в суточной моче и сыворотке крови этаноламин.

Результаты

В изученной нами группе здоровых лиц ФПР был сохранный и составил $30,5 \pm 16,5\%$. Исходная СКФ составила $140,1 \pm 31,9$ мл/мин, стимулированная инфузией допамина – СКФ $177,6 \pm 73,4$ мл/мин.

В группе пациентов с АГ нагрузочная проба с допамином установила достоверное снижение ФПР по сравнению с контрольной группой ($19,0 \pm 51,9\%$ против $30,5 \pm 16,5\%$). Анализ парциальных функций почек у пациентов с АГ выявил наличие признаков как клубочковых, так и канальцевых нарушений. Отмечено снижение минутного диуреза, повышение уровня мочевого кислоты крови, снижение экскреции кальция, повышение экскреции фосфора и аммиака по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Кроме того, выявлено статистически значимое снижение содержания этаноламина в сыворотке крови и повышение экскреции этаноламина, характерное для нарушения стабильности почечных цитомембран.

Проведенный корреляционный анализ выявил обратную взаимосвязь ФПР с суточной экскрецией аммиака ($r = -0,78$; $p = 0,007$), экскрецией аминокислот ($r = -0,71$; $p = 0,021$), канальцевой реабсорбцией ($r = -0,63$; $p = 0,049$), СКФ ($r = -0,57$; $p = 0,002$); положительная взаимосвязь выявлена с этаноламином крови ($r = +0,58$; $p = 0,002$).

При проведении анализа состояния ФПР по группам в зависимости от степени АГ получены следующие данные. В первой группе (10 человек с АГ 1-й степени) у 6 больных ФПР был сохранный (в среднем $44,1 \pm 20,5\%$), у 4 отмечалось снижение резерва в среднем на $39,3 \pm 20,9\%$. Пациентов с ожирением было 2 (ИМТ = $33,2 \pm 2,5$ кг/м², окружность талии $OT = 106 \pm 9,5$ см).

Во второй группе (37 человек с АГ 2-й степени) у 22 пациентов ФПР был сохранный ($65,97 \pm 47,9\%$), у 15 ФПР был снижен в среднем на $33,9 \pm 25,2\%$. Среди пациентов данной группы у 16 было ожирение 1–2-й степени (ИМТ = $34,1 \pm 3,4$ кг/м², окружность талии – $100,6 \pm 11$ см).

В третьей группе (8 больных с АГ 3-й степени) ФПР был сохранный у 3 пациентов, у остальных больных наблюдалось снижение резерва фильтрации в среднем на $37,1 \pm 18,1\%$. Ожирение отмечали у всех пациентов исследуемой группы (ИМТ = $36 \pm 5,2$ кг/м², окружность талии – $112 \pm 12,9$ см).

По средним значениям ФПР достоверные различия по группам не были выявлены ($p > 0,05$), но количество пациентов с отсутствующим резервом в группе с АГ 3-й степени больше, чем в группе с АГ 1-й и 2-й степени, также в третьей группе больше пациентов с ожирением. В зависимости от состояния ФПР больные распределились на две группы – с сохранным и истощенным ФПР (табл. 2).

Первая группа – пациенты с сохранным ФПР – 30 человек (54,5%), у которых прирост клубочковой фильтрации

Таблица 1
Показатели парциальных функций почек обследованных пациентов (M ± δ)

Показатель	Контрольная группа (n = 32)	Больные АГ (n = 55)
ФПР, %	30,5 ± 16,5	19,03 ± 51,9*
Креатинин крови, мкмоль/л	82,4 ± 13,9	90,5 ± 17,7
СКФ (исходная), мл/мин	140,1 ± 31,9	126 ± 38,6
Минутный диурез, мл/мин	3,8 ± 3,2	1,9 ± 1,4*
Этаноламин крови, мг/%	34,2 ± 1,6	25,4 ± 4,5**
Этаноламин мочи, мг/сут	44,85 ± 6,2	75,81 ± 42,2**
Фосфор мочи, ммоль/сут	13,66 ± 1,5	23,8 ± 13,2*
Кальций мочи, ммоль/сут	2,51 ± 0,3	1,88 ± 1,4*
Мочевая к-та крови, ммоль/л	0,219 ± 0,01	0,355 ± 0,917*
Мочевая к-та мочи, ммоль/сут	3,25 ± 0,2	3,99 ± 1,6
Аммиак, мг/сут	525,9 ± 38,6	659,17 ± 341,6*
Аминоазот, мг/сут	218,64 ± 19	464,79 ± 398,9*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (по сравнению с контрольной группой).

Таблица 2
Показатели парциальных функций почек у больных с АГ в зависимости от ФПР (M ± δ)

Показатель	Пациенты с сохранным ФПР (n = 30)	Пациенты с истощенным ФПР (n = 25)
ФПР, %	+58,5 ± 44,5	-34,8 ± 21,1**
СКФ (исходная), мл/мин	106,4 ± 46,4	157,8 ± 71,1**
Этаноламин крови, мг/%	27,07 ± 4,5	22,83 ± 3,3*
Этаноламин мочи, мг/сут	68,04 ± 49,9	85,41 ± 17,6*
Фосфор мочи, ммоль/сут	26,35 ± 14,98	22,01 ± 9,38
Кальций мочи, ммоль/сут	2,2 ± 1,63	1,71 ± 1,08
Мочевая к-та крови, ммоль/л	0,355 ± 0,09	0,374 ± 0,09
Мочевая к-та мочи, ммоль/сут	4,07 ± 1,84	3,75 ± 1,37
Аммиак, мг/сут	670 ± 367,5	709,72 ± 351,8*
Аминоазот, мг/сут	374,33 ± 210,5	473,58 ± 236,6*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (по сравнению с группой с сохранным ФПР).

составил в среднем $58,5 \pm 44,5\%$, что свидетельствует о сохранном функциональном почечном резерве. У пациентов данной группы наблюдалась преимущественно небольшая длительность заболевания (до 5 лет), 1-я и 2-я степень АГ, в большинстве случаев был выявлен избыток массы тела либо ожирение 1-й степени.

При оценке показателей парциальных функций почек наблюдалась тенденция к повышению суточной экскреции фосфора, мочевой кислоты, аммиака, аминокислот по сравнению с контрольной группой. В группе с сохранным ФПР

уровень фосфора и мочевой кислоты в суточной моче выше, чем у пациентов с отсутствующим и сниженным ФПР.

Вторая группа – пациенты с истощенным ФПР – 25 человек (45,5%), у которых наблюдали снижение резерва фильтрации в среднем на $34,8 \pm 21,1\%$. Длительность заболевания в данной группе была более 5 лет. Чаще (80%) встречалась АГ 2-й и 3-й степени, также следует отметить преобладание больных с нарушением липидного обмена (76%). Для группы больных с отсутствующим и сниженным ФПР характерен высокий процент содержания пациентов с ожирением – 63,6%. Для сравнения: в группе с сохранным ФПР пациентов с ожирением было 43,3%. Вероятно, это указывает на влияние длительности заболевания, степени АГ, нарушения липидного обмена на уровень ФПР.

У большинства пациентов данной группы был обнаружен высокий исходный уровень скорости клубочковой фильтрации, что указывает на наличие гемодинамических нарушений и гиперфильтрации (клубочковая фильтрация >150 мл/мин).

Как видно из приведенных данных, в группе больных с истощенным ФПР отмечена тенденция к снижению суточной экскреции кальция, фосфора с мочой, гиперурикемия, достоверное повышение экскреции аммиака, аминокислот по сравнению с контрольной группой и группой с сохранным ФПР.

У пациентов в обеих группах выявлено достоверное снижение этаноламина в сыворотке крови и повышение его экскреции с мочой, при этом у больных с истощенным ФПР эти изменения более значимы.

Связь между клинико-лабораторными показателями и показателями парциальных функций почек подтверждена результатами проведенного корреляционного анализа. Выявлена положительная корреляция скорости клубочковой фильтрации с уровнем β -ЛП ($r = 0,51$; $p = 0,004$), триглицеридов ($r = 0,44$; $p = 0,016$): чем выше уровень β -ЛП и триглицеридов, тем выше СКФ; в свою очередь, β -ЛП положительно коррелируют с мочевой кислотой крови ($r = 0,67$; $p = 0,001$), экскрецией мочевой кислоты ($r = 0,49$; $p = 0,028$); отмечена положительная взаимосвязь между общим холестерином и мочевой кислотой крови ($r = +0,52$; $p = 0,016$), экскрецией кальция ($r = +0,76$; $p = 0,017$), отрицательная взаимосвязь выявлена между общим холестерином и ФПР ($r = -0,50$; $p = 0,023$).

Обсуждение

В качестве фактора, вызывающего гиперфильтрацию, допамин был впервые применен в 1983 г. J. Bosch [14]. После этого определение ФПР при помощи допамина проводилось рядом авторов [9, 10]. По нашим данным, полученным при исследовании здоровых лиц, проба с допamiном позволяет определять ФПР и сопоставима по силе стимулирующего эффекта с нагрузкой мясным белком, внутривенным введением белковых и аминокислотных растворов; достоверность и воспроизводимость пробы высока [8, 11]. Сравнительный анализ не выявил статистически значимой зависимости ФПР от пола и возраста обследуемых. На наш взгляд, преимущества пробы заключаются в более точной дозировке и экономичности метода.

Исследование ФПР у 55 больных с АГ установило снижение почечного резерва у 25 пациентов, однако это снижение неоднозначно, так как колебание ФПР имеет большой размах: от отрицательных (до $-69,6\%$) до положительных значений (до $99,7\%$).

Истощение ФПР чаще наблюдали у больных со 2-й и 3-й

степенью АГ, большей длительностью заболевания, ожирением, метаболическим синдромом, гиперфильтрацией. Корреляционный анализ подтвердил тесную взаимосвязь между гиперфильтрацией и метаболическим синдромом. В то же время даже среди лиц с АГ 1-й степени и нормальным весом выявлены пациенты со сниженным ФПР.

У пациентов в изучаемой группе обнаружены признаки дисфункции канальцев, особенно значимы изменения экскреции аммиака и аминокислот, а также признаки нестабильности цитомембран, наиболее выраженные у пациентов с истощенным ФПР. Проведенный корреляционный анализ обнаружил взаимосвязь между СКФ и показателями липидного обмена, гиперурикемией, тяжестью АГ и стабильностью почечных цитомембран. При пошаговом множественном линейном регрессионном анализе факторами, ассоциированными с базальной СКФ у больных с АГ, являлись: уровень триглицеридов, β -ЛП, окружность талии, возраст и этаноламин крови. Полученная математическая модель имеет следующий вид:

$$\text{СКФ} = 129,32 + 1,47 \cdot \beta\text{-ЛП} - 16,53 \cdot \text{триглицериды} + 0,71 \cdot \text{ОТ} - 1,71 \cdot \text{возраст} - 2,41 \cdot \text{этанолламин крови} \quad (p < 0,001; R^2 = 0,66).$$

Таким образом, у больных с АГ среди изученных нами факторов наибольшее влияние на СКФ оказывают показатели липидного обмена, степень абдоминального ожирения и стабильность цитомембран. В свою очередь, величина исходной СКФ оказывает значимое влияние на состояние ФПР. Для выявления зависимости величины ФПР у больных с АГ от изучаемых факторов был также применен метод множественной линейной регрессии с использованием пошагового отбора значимо влияющих факторов. В данную математическую модель из всех переменных включились 4 наиболее значимых фактора для ФПР (СКФ, этаноламин крови, этаноламин мочи, кальций мочи).

Уравнение имеет следующий вид:

$$\text{ФПР} = -25,13 - 0,54 \cdot \text{СКФ} + 5,48 \cdot \text{этанолламин крови} - 0,34 \cdot \text{этанолламин мочи} - 2,68 \cdot \text{кальций мочи} \quad (p < 0,001; R = 0,64).$$

Полученные данные указывают на значимое влияние показателей стабильности цитомембран и обмена кальция на состояние ФПР. Известно, что заболевания почек в той или иной степени связаны с патологией мембран – базальных или клеточных. Физическое состояние мембран (вязкость, текучесть, жидкокристаллическая структура, электрический потенциал и другие свойства) играет роль в реализации физиологических функций клеток. Одними из важнейших регуляторов структурно-функциональной организации мембран являются фосфолипиды, в состав которых входит этаноламин. Поэтому снижение концентрации этаноламина крови и повышение в моче характеризует фосфолипидную дезорганизацию почечных мембран [6, 2].

Выводы

Определение ФПР с помощью нагрузочной пробы с допаминем у пациентов с артериальной гипертензией и отсутствием клинико-лабораторных признаков нефропатии обнаружало скрытые нарушения внутривисочечной гемодинамики.

Обследование больных с артериальной гипертензией, исходно не имевших признаков почечного заболевания, выявило признаки внутривисочечной гипертензии и признаки канальцевой дисфункции.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Проблема гиперфильтрации в клинической практике // Клиническая нефрология. 2009. № 1. С. 29–40.
2. Вельтищев Ю.Е. Клеточные мембраны и патология детского возраста. // Проблемы мембранной патологии: Сб. научных трудов. М.: Медицина, 1984. С. 5–9.
3. Гоженко А.И., Куксань Н.И., Гоженко Е.А. Методика определения почечного функционального резерва у человека // Нефрология. 2001. Т. 5. № 4. С. 70–73.
4. Денисенко И.Л., Акимова Л.Н., Абисова Т.О. Определение почечного функционального резерва // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. № 1. С. 17–18.
5. Есаян А.М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. Насколько это актуально в наши дни? // Нефрология. 2008. Т. 12. № 2. С. 16–21.
6. Игнатова М.С. Проблемы и состояние почечных мембран при нефропатиях у детей // Проблемы мембранной патологии в педиатрии: Сб. научных трудов. М., 1984. С. 80–89.
7. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В. и др. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Терапевтический архив. 1992. № 6. С. 10–15.
8. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Особенности функционального ответа почек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов // Нефрология. 1999. Т. 3. № 4. С. 81–90.
9. Мухин И.В., Игнатенко Г.А., Николаенко В.Ю. Изменение почечного функционального резерва под влиянием системной энзимотерапии у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология. 2003. Т. 7. № 2. С. 38–40.
10. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Терапевтический архив. 1990. № 6. С. 55–58.
11. Хуснутдинова Л.А., Максудова А.Н., Хакимова Д.М. и др. Исследование функционального резерва почек у здоровых лиц при применении допамина // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 4. С. 16–18.
12. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиридзе Д.Б. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 3 (4). С. 90–98.
13. Amiel C., Blanchet F., Friedlander G. et al. Renal functional reserve // Nephrol. Dial. Transplant. 1990. Vol. 5. P. 763–770.
14. Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate // Am. J. Med. 1983. Vol. 75. P. 943–950.
15. Hostetter T.H., Olson J.L., Rennke H.G. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation // Am. J. Physiol. 1981. Vol. 241. P. 85–93.

Получено 16.11.2009 – принято к печати 24.10.2010