

© Хімїон Л.В., Тимошук Л.С., 2017

УДК 616.12.-008.331.1-06:616.61-008]-07-085.225.2

ХІМІОН Л.В., ТИМОЩУК Л.С.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ З МЕТОЮ РАННЬОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

KHIMION L., TIMOSHCHUK L.

THE MODERN VIEWS TO DIAGNOSIS OF KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION FOR EARLY PREVENTION

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Ключові слова: функціональний нирковий резерв, артеріальна гіпертензія, діагностика, водно-сольове навантаження.

Key words: renal functional reserve, arterial hypertension, diagnostic, water and salt stress.

Резюме. В статті детально розглянуто проблему щодо медико-соціального значення раннього ураження нирок при есенціальній артеріальній гіпертензії (ЕАГ) (згідно даним огляду літератури та власних досліджень).

Цель. Определить распространенность субклинического поражения почек при ЭАГ I стадии и оценить диагностическую значимость функционального почечного резерва (ФПР).

Материалы и методы. Было обследовано 70 пациентов. Группу контроля составили 50 человек с установленным диагнозом ЭАГ I стадии, женщин - 20 (40%), средний возраст - 44,6±1,78 лет, мужчин - 30 (60%), средний возраст - 46,57±2,23 лет. Средняя продолжительность ЭАГ 3,5±0,5 лет. В группу контроля входили 20 практически здоровых лиц (женщин - 11 (55%), мужчин - 9 (45%), средний возраст - 41,1±1,96 года). Всем пациентам проводились следующие обследования: клинический осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, глюкоза, липидограмма) суточный мониторинг АД (СМАД), ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ сонных артерий, офтальмоскопия и определение ФПР. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Результаты. По данным ФПР, характеризующий функциональное состояние почек достоверно отличается между подгруппами больных АГ I стадии ($p < 0,05$). У пациентов группы контроля ФПР - 62,14±10,60 %, в сравнении с больными АГ I-й подгруппы - 23,31±4,9% и 2-й подгруппы - 10±3,02%. У больных 2-й подгруппы ФПР хотя и в пределах нормы, но обращает на себя внимание то, что он находится на нижней границе. При проведении корреляционного анализа данных ФПР и АД зависимость была обратно пропорциональна ($r = -0,7; p < 0,05$).

Выводы. рШКФ определена по формуле СКД-ЕРІ в обследуемых больных с ЭАГ и группы контроля достоверно не отличается.

ФПР у больных с ЭАГ I-II ст. с длительностью заболевания до 5 лет достоверно ниже, чем у практически здоровых сверстников; $p < 0,05$.

У больных с ЭАГ II степени (второе подгруппа) ФПР более чем вдвое ниже по сравнению с больными ЭАГ I степени; и составляет 10±3,2% и 23,3±4,9% соответственно; $p < 0,05$

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что ФПР является более чувствительным показателем, что может помочь в ранней диагностике поражения почек при ЭАГ.

Summary. The article discusses in detail the problem of the medico-social significance of early kidney damage in essential hypertension (EH) (according to the literature review and own research).

Aim. To determine the prevalence of subclinical renal damage in the EAG of the first stage and to assess the diagnostic significance of the functional renal reserve (FRR).

Materials and methods. A total of 70 patients were examined. The control group consisted of 50 people with established diagnosis of EH I stage, women - 20 (40%), mean age - 44,6±1,78 years, men - 30 (60%), average age - 46,57±2,23 years. The average duration of the EH is 3,5±0,5 years. The control group included 20 practically healthy persons (11 women (55%), men - 9 (45%), average age 41,1±1,96 years). All the patients underwent the following examinations: clinical examination, general clinical blood and urine tests, biochemical blood test (total protein, urea, creatinine, glucose, lipidogram) 24-hour BP monitoring, ECG, ECHO-CG, carotid ultrasound, ophthalmoscopy and definition FRR. The body mass index (BMI), the glomerular filtration rate (GFR) was calculated.

Тимошук Лілія Сергіївна
тел.:(044) 483-04-35

Results. According to the FRR, the functional state of the kidneys significantly differs between subgroups of patients with EH stage I ($p < 0.05$). In patients with the control group FRR - $62.14 \pm 10.60\%$, compared with patients with EH of the 1st subgroup - $23.31 \pm 4.9\%$ and the 2nd subgroup - $10 \pm 3.02\%$. In patients of the 2nd subgroup of FRR, although within normal limits, it is noteworthy that it is located on the lower border. When performing the correlation analysis of the data of FRR and BP, the dependence was inversely proportional ($r = -0.7$, $p < 0.05$).

Conclusion. The eGFR was determined by the CKD-EPI formula in the examined patients with EH and control groups, which does not differ significantly.

FRR in patients with EH I-II grade with the duration of the disease up to 5 years is significantly lower than in practically healthy peers; $p < 0.05$.

In patients with EH II grade (2nd subgroup) FNR more than twice as low as patients with EAG I degree; and is $10 \pm 3.2\%$ and $23.3 \pm 4.9\%$ respectively; $p < 0.05$.

Thus, according to the results of the study, it was found that FRR is a more sensitive indicator, which can help in the early diagnosis of kidney damage with EH.

ВСТУП. Актуальність і соціально-медичне значення проблеми артеріальної гіпертензії (АГ) дуже високе. За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ, станом на 01.01.2014 в Україні зареєстровано 12 153 040 хворих на АГ, що становить близько третини дорослого населення. Поширеність АГ серед жителів міст становить 30 %, у сільській місцевості — 36 %. З 2009 по 2013 рік кількість хворих на АГ збільшилась на 263 303 особи (+ 3,3 %). Зростання цього показника є свідченням ефективної роботи закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу, у виявленні АГ. Особливої уваги заслуговує той факт, що 60 % пацієнтів з АГ — це особи працездатного віку, стан здоров'я яких суттєво впливає на трудові та економічні резерви країни [3].

Роль нирок в патогенезі та розвитку АГ є предметом жвавої дискусії, гостроту якої додає наявність тривалого латентного періоду ниркової дисфункції. Даний стан може тривати десятиліттями, поступово посилюючи і переростаючи в явну патологію, яка виявляється клінічними маркерами хронічної ниркової недостатності (ХНН) і декомпенсацією функції нирок. Тому клініцистам особливо важливо виявити початковий період ураження нирок, коли тактика призначення лікарських засобів дозволяє уповільнити процес деструкції ниркового клубочка і змінити подальшу долю пацієнта. Хоча гіперфільтрація є ранньою ознакою гіпертонічної хвороби, але досить залишаються неясними питання що є провокуючим стимулом таких змін на початку [5].

Багато дослідників вважають, що функція нирок абсолютно нормальна на початкових стадіях АГ. Але є повідомлення, що при АГ I стадії включаються механізми, які негативно впливають на гемодинаміку нирок: значне зниження ниркової потоку плазми; більш ніж дворазове збільшення ниркового судинного опору і; приблизно 40% збільшення фракції фільтрації [10].

Науковці намагаються забезпечити діагностичний пошук з використанням нових мінімально інвазивних або неінвазивних методів для кількісної оцінки базальної і стимульованої функції нирок. Відношення стимульованої або «стресової» швид-

кості клубочкової фільтрації (ШКФ) до вихідної ШКФ було названо як «резерв фільтраційної функції нирок», або «функціональний нирковий резерв» (ФНР). Цей напрям дослідження ФНР має потенціал, що дозволить попередити на ранній стадії захворювання та розширить індивідуалізацію терапії [11].

Точний механізм, за допомогою якого зростає ШКФ у відповідь на навантаження до кінця не зрозумілий, існують різні гіпотези, підтвердження яким досі триває. Наприклад, ФНР є результатом включення «дрімаючих кіркових нефронів» (які не беруть участі в фільтрації під час спокою) у відповідь на навантаження. Клубочкової гіперфільтрація це один потенційний механізм. Woods [13] припустив, що розщеплення білків до амінокислот призводить до зростання онкотичного тиску плазми, що стимулює фільтрацію клубочками і абсорбцію проксимального канальця. Зміна чутливості macula densa сприяє вивільненню ендотеліального релаксуючого фактора (оксид азоту) і простагландинів на місцевому рівні, в результаті виникає вазодилатація, збільшення кровотоку і зростання ШКФ. Проаналізувавши реакцію на гостре білкове навантаження було виявлено, що збільшення ШКФ, пропорційне збільшенню ниркового кровотоку, що вказує на незмінність фільтраційної фракції (фільтраційна фракція визначається співвідношенням ШКФ до ниркового плазматому). Це спостереження, здається, підтверджують гіпотезу про те, що загальне збільшення кровотоку є основним механізмом, а не тимчасові гемодинамічні зміни аферентних/еферентних артеріол. У більшості досліджень показано, що клубочкова фільтрація залишається сталою сприймаючи зміни кровотоку. Однак інші дослідники виявили, що збільшення транскапілярного гідравлічного градієнта тиску, призводить до збільшення ШКФ. Ці механізми спрацьовують швидко внаслідок чого виникає аферентна вазодилатація. Ці зміни є тимчасовими (близько 2-2,5 ч), завдяки нирковій гемодинаміки, як це було показано після білкового навантаження [6].

На даний час відомо визначення ФНР шляхом навантаження м'ясним білком, введення суміші амінокислот чи ізольованого введення, гліцину або

аргініну, внутрішньовенного введення, допаміну в малих дозах, глюкагону [4]. Окрім традиційного білкового навантаження, для визначення ФНР застосовувалось також і жирове. Одним із методів визначення ФНР є варіаційний інтрапаренхіматозний індекс резистивності. Цей тест полягав в накладанні сольових мішків на спину пацієнта в проекції нирок. Вага мішків складала 10% від ваги пацієнта. Тиск ззовні підвищує механічну напругу в черевній порожнині, що призводить до стиснення ниркових артерій і вен, внаслідок чого зменшується приплив крові до нирок. В цьому випадку аферентна вазодилатація є результатом активації механізму ауторегуляції [12].

Методів визначення ФНР дуже багато в даній статті перераховано не всі. При ретельному дослідженні кожного метода було виявлено деякі протипоказання до проведення, складність методики або навіть побічна дія деяких сумішей, які призначались з діагностичною метою. Для того щоб дослідити функцію нирок при ЕАГ найбільш простою є методика водно-сольового навантаження запропонована Гоженком А.І. (2009р). Методика навантаження 0,5% сольовим розчином, у кількості 0,5 % від маси пацієнта достатній для включення механізмів, що відповідають за ФНР. А саме: надходження Na веде до збільшення об'ємів позаклітинного та внутрішньосудинного просторів із наступним підвищенням синтезу передсердного натрійуретичного гормону, пригніченням локальної (ниркової) ренін-ангіотензинової системи, підвищення синтезу в нирках простагландинів та оксиду азоту. Переважання вазодилатуючих факторів над вазоскорочуючими призводить до збільшення ниркового кровообігу та зростання ШКФ [1]. Проведення даної методики є не тяжким для пацієнта, займає 1-2 години і не потребує використання дорогих сумішей та апаратури. Її виконання відрізняється простотою і може бути доручено навіть медичній сестрі.

Losito A. і співав. показали, що у 34 пацієнтів з ЕАГ в 11 пацієнтів ФНР був відсутній. При цьому характерним було те, що втрата резерву простежувалась у пацієнтів які мали вищі значення АТ, різниця між показниками була достовірною (178мм.рт.ст і 157 мм.рт.ст $p < 0,01$) [9]. В іншому дослідженні у 15 здорових добровольців, навантаження білком призвело до збільшення ШКФ з $110,3 \pm 3,6$ до $120,6 \pm 4,4$ мл/хв ($p = 0,0006$). На відміну від цього у 16 пацієнтів з ЕАГ дане навантаження супроводжувалось різким зниженням ШКФ від $111,8 \pm 2,9$ до $103,6 \pm 3,3$ мл/хв ($p = 0,0010$) [13].

Однак використання цього показника в рутинній практиці обмежено неоднозначністю отриманих даних різних досліджень і недостатньою доказовою базою, що залишає це питання актуальним.

МЕТА РОБОТИ: визначити частоту субклінічного ураження нирок при ЕАГ I стадії та оцінити діагностичну значимість функціонального ниркового резерву методом водно-сольового навантаження.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 70 пацієнтів на кафедрі сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика на базі КЗ КОР «Київський обласний кардіологічний диспансер» та КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня». в 2015-2017 рр. В основну групу входили 50 хворих зі встановленим діагнозом ЕАГ I стадії (гіпертонічна хвороба (ГХ) I стадії) згідно діагностичних критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я/Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (ВООЗ/МТАГ 2003) та наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [2, 7, 15] (середня тривалість ЕАГ $3,5 \pm 0,5$ роки), жінок - 20 (40%) середній вік – $44,6 \pm 1,78$ роки, чоловіків - 30 (60%), середній вік - $46,57 \pm 2,23$ роки); в групу контролю входили 20 практично здорових осіб (жінок - 11 (55%), чоловіків - 9 (45%), середній вік - $41,1 \pm 1,96$ роки). Критеріями не включення були: гострі інфекційні захворювання, симптоматична артеріальна гіпертензія, клапанні вади серця, порушення ритму, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця. Пацієнти на момент включення в дослідження не приймали антигіпертензивної терапії.

Рівень АТ вимірювався із застосуванням добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) в амбулаторних умовах на тонометрі добового моніторингу АТ і частоти пульсу АВРМ-50, (Великобританія, 2015), в денний час - кожні 15 хвилин, вночі (з 22 до 7 год.) - кожні 30 хв. Оцінка даних ДМАТ проводилась за показниками середніх величин, що дають уявлення про рівень АТ за добу. Обробка результатів дослідження ДМАТ проводилась автоматично, за допомогою програмного забезпечення.

Для вирішення поставленої мети визначали ФНР методом водно-сольового навантаження описаного вище. Розрахункову ШКФ (рШКФ) визначали за допомогою формули Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-ЕРІ формула)[8].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програми Microsoft Excel 2010. Достовірність відмінностей між групами за кількісними ознаками оцінювалася за допомогою t-критерію Стьюдента. Різниця даних вважалась достовірною при рівні значимості $> 95\%$ ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. В ході дослідження пацієнти основної групи були розділені на дві підгрупи в залежності від ступеня АТ. В 1-у підгрупу увійшли 25 (50%) хворих з I ступенем АГ I стадії (систоличний АТ (САТ) 140-159; діастолічний АТ (ДАТ) 90-99), в 2-гу підгрупу увійшли 25 (50%) хворих з II ступенем АГ I стадії (САТ 160-179; ДАТ 100-109). Дані підгрупи не відрізнялись за віком та статевую приналежністю.

Виявлено, що в усіх обстежених рШКФ (згідно формули СКД-ЕРІ) була в межах норми (> 60 мл/хв/ $1,73$ м²) і становила в середньому у пацієнтів основної групи $88,9 \pm 2,6$ мл/хв/ $1,73$ м² та

в групі контролю $92 \pm 5,1$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$. Середні значення ФНР основної група та групи контролю склали, $26,94 \pm 4,52\%$ та $62,1 \pm 10,6\%$, відповідно.

Результати порівняння ФНР та рШКФ серед групи контролю та підгрупами основної групи наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Функціональний стан нирок у обстежених пацієнтів.

Показник	Основна група, n=50		Група контролю, n=20
	1 підгрупа, n=25	2 підгрупа, n=25	
рШКФ, мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$	$92,9 \pm 8,4$	$85,1 \pm 5,2$	$92 \pm 5,1$
ФНР, %	$23,3 \pm 4,9^{*}\#$	$10 \pm 3,2\#$	$62,1 \pm 10,6$

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з 2-ю підгрупою ($p < 0,05$).

- різниця достовірна порівняно з групою контролю ($p < 0,001$).

Як видно з даних наведених в табл. 1 рШКФ не виходить за межі референтних значень, в той час як ФНР що характеризує функціональний стан нирок достовірно відрізняється між підгрупами хворих на ЕАГ I стадії ($p < 0,05$). Так, ФНР більш детально дає характеристику субклінічного ураження нирок навіть при АГ з нетривалим періодом захворювання, середня тривалість ЕАГ обстежених хворих складала $3,5 \pm 0,5$ роки. ФНР у хворих з I ступенем ЕАГ (1-а підгрупа) достовірно відрізнявся від показників ФНР групи контролю, хоча не виходив за межі референтних показників. В той час як хворі з II ступенем ЕАГ (2-а підгрупа) мали знижений ФНР.

Під час проведення кореляційного аналізу даних ФНР та рівня АТ залежність була обернена пропорційна. Ступень АТ негативно корелював з ФНР причому зв'язок був тісніший у 2-й підгрупі з ЕАГ II ступеню ($r = -0,7$; $p < 0,05$) та значимість даного зв'язку втрачалась у групі контролю ($r = -0,2$; $p < 0,05$)

ВИСНОВКИ:

- 1) рШКФ визначена за формулою СКД-ЕРІ у обстежуваних хворих на ЕАГ та групи контролю достовірно не відрізняється.
- 2) ФНР у хворих з ЕАГ I-II ст. з тривалістю захворювання до 5 років достовірно нижчий ніж у практично здорових однолітків; $p < 0,05$.
- 3) У хворих з ЕАГ II ступеня (2-а підгрупа) ФНР більш ніж вдвічі нижчий порівняно з хворими на ЕАГ I ступеня; та становить $10 \pm 3,2\%$ та $23,3 \pm 4,9\%$ відповідно; $p < 0,05$
- 4) Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що ФНР є більш чутливим показником, що може допомогти в ранній діагностики ураження нирок при ЕАГ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Гоженко А.І.* Функціональний нирковий резерв: Монографія / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. — Одеса: Фенікс, 2015. — 180 с.
2. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії»: Офіційний сайт [Електронний ресурс] // Міністерство охорони здоров'я України. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua>
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2016 р.)//Артеріальна гіпертензія. — 2016. — №. 3(47). — С. 54.
4. Функціональний нирковий резерв: фізіологічне значення функціонального ниркового резерву та обґрунтування методики його визначення / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, В.М. Сірман, О.П. Никитенко та ін. // *Почки*. — 2015. — № 4. — С. 7-11.
5. *Хімїон Л. В., Тимошук Л. С., Рибицька М. О.* Значення функціонального ниркового резерву при есенціальній артеріальній гіпертензії. / Л.В. Хімїон, Л.С. Тимошук, М.О. Рибицька // *Сімейна Медицина*. - 2016- №4(66). — С.81-84.
6. *Bosch J. P. et al.* Renal functional reserve in humans: effect of protein intake on glomerular filtration rate /J. P. Bosch, A. Saccaggi, A. Lauer//*The American journal of medicine*. — 1983. — Т. 75. — №. 6. — P. 943-950.
7. Guidelines Committee. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // *J. Hypertens*. 2003; 21: 1983-1992.

8. *Levey A. S. et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate/ A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid, //Annals of internal medicine. – 2009. – Т. 150. – №. 9. – P. 604-612.
9. *Losito A. et al.* Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension / A. Losito, F. Fortunati, I. Zampi, A. Del Favero// British medical journal (Clinical research ed.). – 1988. – Т. 296. – №. 6636. – P. 1562.
10. *Messerli F.H., Franz H.* Kidney in Essential Hypertension: Proceedings of the Course on the Kidney in Essential Hypertension held at. / F.H. Messerli, H. Franz H// New Orleans, Louisiana, March 18–19, 1983. Springer Science & Business Media. 2012.
11. *Molitoris B.A.* Rethinking CKD Evaluation: Should We Be Quantifying Basal or Stimulated GFR to Maximize Precision and Sensitivity? // American Journal of Kidney Diseases. – 2017. – Т. 69, № 5. – P. 675-683.
12. *Samoni S. et al.*: Intra-parenchymal renal resistive index variation (IRRIV) describes renal functional reserve (RFR): pilot study in healthy volunteers. Front Physiol /S. Samoni, F. Nalesso, M. Meola, G. Villa, M. De Cal, S. De Rosa, I. Petrucci, A. Brendolan, MH Rosner, C. Ronco// Frontiers in Physiology. – 2016. – Т. 7. – P. 286.
13. *Woods L. L.* Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding / L.L. Woods//Kidney Int. – 1993. – Т. 44. – №. 4. – P. 659-75.
14. *Zitta S. et al.* Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension / S. Zitta, K. Stoschitzky, R. Zweiker, K. Oettl, G. Reibnegger, H. Holzer, W. Estelberger//Nephrology Dialysis Transplantation. – 2000. – Т. 15. – №. 8. – P. 1162-1169.
15. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // J. Hypertens. 1999; 17: P.151-183.

Надійшла до редакції 20.06.2017

Прийнята до друку 20.07.2017