

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ОТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.С. МОИСЕЕВ, Ж.Д. КОБАЛАВА, Т.Б. ДМИТРОВА, Ю.В. КОТОВСКАЯ
Кафедра факультетской терапии РУДН. 117292, г. Москва, ул. Вавилова, 61, Городская
клиническая больница № 64

Исследования последних лет продемонстрировали наличие тесной связи между функциональным состоянием почек и характером поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией. К факторам, влияющим на течение артериальной гипертонии и развитие сердечно-сосудистых осложнений, относятся гиперурикемия, скорость клубочковой фильтрации, уровень сывороточного креатинина, солечувствительность.

Развитие учения о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний оказало большое влияние на теорию и практику современной кардиологии.

В последние годы интерес у исследователей вызывает изучение роли некоторых почечных факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых болезней. Клинический опыт свидетельствует о наличии разносторонних связей между сердцем или сердечно-сосудистой системой и почками. Самый ранний этап изучения кардиоренальных отношений касался тяжелой кардиальной и почечной патологии: развития острой почечной недостаточности при кардиогенном шоке у больных инфарктом миокарда; застойной почки с массивной протеинурией - при хронической сердечной недостаточности; перикардита, поражения миокарда и нарушений ритма - при терминальной стадии ХПН. Впоследствии акцент исследований сместился на более ранние этапы и менее тяжелые стадии кардиальной и сердечно-сосудистой патологии. Последние годы ознаменовались завершением исследований, которые предоставили данные о существенном повышении риска развития сердечно-сосудистых осложнений уже при нормальных и пограничных показателях функционального состояния почек. Показано, что важным фактором риска ИБС, гипертрофии левого желудочка и инсульта является микроальбуминурия (рис.1).

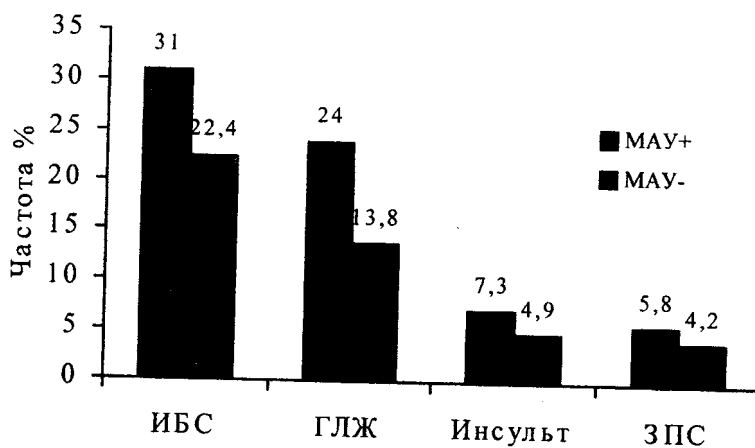


Рис.1. Взаимосвязь микроальбуминурии и риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Agrawal et al, 1996

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЗПС – заболевания периферических сосудов, МАУ – микроальбуминурия.

Повышение уровня С-реактивного белка является не только фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и предиктором микроальбуминурии [1]. Даже небольшое повышение уровня креатинина крови влечет за собой существенное увеличение 5-летней смертности по сравнению с таковой у больных с более низкой креатининемией (рис.2)

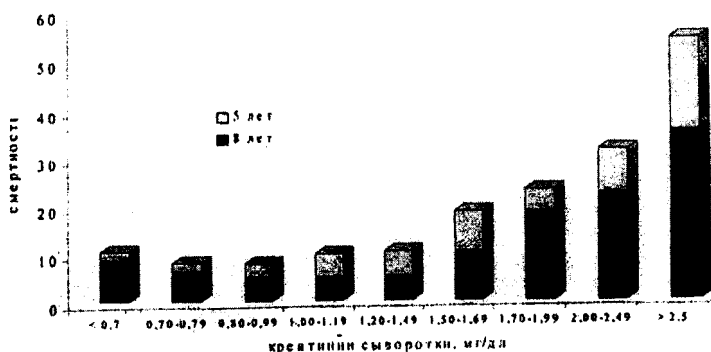


Рис. 2. Взаимосвязь между концентрацией креатинина сыворотки и смертностью

Klag M.J. et al, 1996

В многоцентровом исследовании HOT была показана зависимость между функцией почек и частотой сердечно-сосудистых осложнений. Если содержание креатинина было выше 1,3 мг/дл, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, то риск инфаркта, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин возрастал более чем в 2 раза. Повышение уровня креатинина у женщин увеличивало риск сердечно-сосудистых осложнений в большей степени, чем у мужчин [2]. Даже небольшое снижение функции почек существенно ухудшает прогноз после коронарной ангиопластики и аорто-коронарного шунтирования [3,4], что связывают с влиянием нарушения почечной функции на развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессирование атеросклероза [5]. J.Bella et al [6] при обследовании 2907 людей среднего и пожилого возраста обнаружили увеличение частоты нарушения структуры левого желудочка, его систолической и диастолической функции при нарушении функции почек (микроальбуминурия и повышение уровня креатинина более 1,8 мг/дл). Одной из причин эндотелиальной дисфункции и ухудшения течения коронарной болезни сердца при нарушении функции почек может быть асимметричный диметиларгинин - эндогенный ингибитор синтетазы оксида азота [7,8]. Имеют значение и особенности суточного ритма АД у больных сахарным диабетом. При наличии инвертированного суточного ритма (недостаточное снижение АД ночью) относительный риск смерти в течение 10 лет был в 20,6 раз выше, чем при сохраненном двухфазном ритме. Таким образом, современный взгляд на проблему кардиоренальных отношений охватывает весь спектр - от высокой нормы до тяжелой патологии.

За последние 10 лет на нашей кафедре были выполнены исследования (Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, М.А.Соколова, Т.Б.Дмитрова, Ю.Л.Караулова, В.Н.Дроздов и др.), которые показали важность кардиоренальных связей у разных групп больных, страдающих артериальной гипертензией. Особенно значимыми оказались связи гиперурикемии с рядом показателей суточного мониторинга АД. Уровень мочевой кислоты в крови увеличивался с возрастом как у мужчин, так и у женщин (у первых он был существенно выше, чем у вторых). При суточном мониторинге АД у 371 больного артериальной гипертензией выявлена корреляция ряда показателей, особенно индекса времени гипертензии в ночное время, с повышением содержания мочевой кислоты в крови. Установлены достоверные связи между содержанием мочевой кислоты

в крови со среднесуточным значением среднего АД ($r=0,6$, $p<0,01$), уровнем САД в дневное время ($r=0,33$, $p<0,01$) и суточным индексом ДАД ($r=-0,3$, $p<0,001$) [8,9].

У пациентов с уровнем мочевой кислоты более 300 мкмоль/л степень ночного снижения АД (суточный индекс) была значительно ниже, чем у больных с низким содержанием мочевой кислоты в крови [9].

У больных с артериальной гипертонией и подтвержденной гипертрофией миокарда увеличение индекса массы левого желудочка тесно коррелировало с урикемией. При проведении генетического анализа в этой подгруппе пациентов достоверно более высокие значения уровня мочевой кислоты выявлены у больных с DD-генотипом ID полиморфизма гена АПФ ($321\pm 12,1$ против $274\pm 10,2$ мкмоль/л у пациентов с генотипами II/ID) [10]. При изучении динамики индекса массы миокарда левого желудочка на фоне 2-3-компонентной антигипертензивной терапии в течение года оказалось, что у 49,4% пациентов ($n=82$) имелась резистентная гипертрофия миокарда левого желудочка (снижение его индекса массы $<10\%$ по сравнению с исходным). И если исходная урикемия была практически одинакова у пациентов с чувствительной и резистентной гипертрофией ($293,5\pm 32,4$ мкмоль/л и $285,2\pm 32,1$ мкмоль/л), то ее динамика имела отчетливые различия: у пациентов с резистентной гипертрофией отмечалось достоверное увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне терапии, и в конце лечения она была достоверно выше, чем у пациентов с регрессировавшей гипертрофией левого желудочка ($413\pm 40,8$ против $312\pm 34,7$ мкмоль/л, $p<0,05$).

У 36 больных артериальной гипертонией, сочетавшейся с сахарным диабетом 2 типа, определяли солечувствительность по Batter, критерием которой было снижение среднего АД более чем на 10% при переходе с высокосолевого на низкосолевою диету (М.А.Соколова). Больные получали в течение недели 13-15 г соли в день, а затем также в течение недели 1-3 г соли в день. Соблюдение больными солевой диеты контролировали путем определения содержания хлорида натрия в суточной моче. В период высокосолевого диеты экскреция его существенно увеличивалась. Солечувствительность расценивалась нами как свойство организма, связанное в большой степени с функцией почек. Солечувствительными оказались 22 больных, солечувствительными - 14. У первых были выше средний индекс массы тела (35 и 31 кг/м² соответственно), уровни холестерина (6,9 и 5,8 ммоль/л), мочевой кислоты 383 и 336 ммоль/л и ниже содержание креатинина крови (81 и 95 ммоль/л). По данным суточного мониторирования АД, смена солевого режима у солечувствительных больных привела к снижению среднего систолического АД со 158,4 до 145,8 мм рт. ст. и диастолического АД с 91,0 до 83,1 мм рт. ст., у солечувствительных больных - со 142,6 до 139,1 мм рт. ст. и с 86,9 до 83,9 мм рт. ст. соответственно. Таким образом, солечувствительность больных артериальной гипертонией в определенной степени определяет изменения АД и может оказывать существенное влияние на сердечно-сосудистый риск. Наличие солечувствительности и связанной с ней артериальной гипертонии может объясняться скрытым поражением почек, прежде всего их мелких сосудов, которое развивается с возрастом под действием воспалительных, ангиогенных, перекисных и/или иммунных механизмов [4].

Почки не только участвуют в патогенезе артериальной гипертонии, но и являются ее органом-мишенью. Важным фактором, способствующим прогрессированию почечной патологии при артериальной гипертонии, считают клубочковую гиперфильтрацию. В клинической практике врачи обычно учитывают лишь снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и не уделяют должного внимания гиперфильтрации. Мы оценивали функциональное состояние почек на основании СКФ у 114 больных артериальной гипертонией (Т.Б.Дмитрова). При расчете СКФ использовали формулу Кокрофта, которая включает в себя возраст и массу тела больных. При обследовании 20 больных показатели СКФ, рассчитанные по формуле Кокрофта и по данным нефросцинтиграфии, хорошо коррелировали друг с другом. С учетом величины СКФ пациенты были разделены на три группы (<80 , 80-140 и >140 мл/мин). Доли пациентов с указанными значениями СКФ составили 35,1, 56,1 и 8,8% соответственно. У больных с низкой СКФ (<80 мл/мин) продолжительность артериальной гипертонии была выше (в среднем более 20 лет), чем у больных двух других групп. Пациенты с гиперфильтрацией были моложе, имели меньшую дли-

тельность артериальной гипертонии и более высокий индекс массы тела. Последняя группа пациентов оказалась наиболее проблематичной с точки зрения достижения целевого АД на фоне длительной рациональной комбинированной терапии: если среди больных с нормальной СКФ частота достижения целевого АД составляла 59%, что среди больных с гиперфильтрацией – 20%. При изучении ассоциации между состоянием функции почек у больных с АГ и ожирением ($n=20$), была установлена прямая достоверная взаимосвязь величины индекса массы миокарда левого желудочка с креатинином сыворотки, и обратная – с СКФ (рис.3).

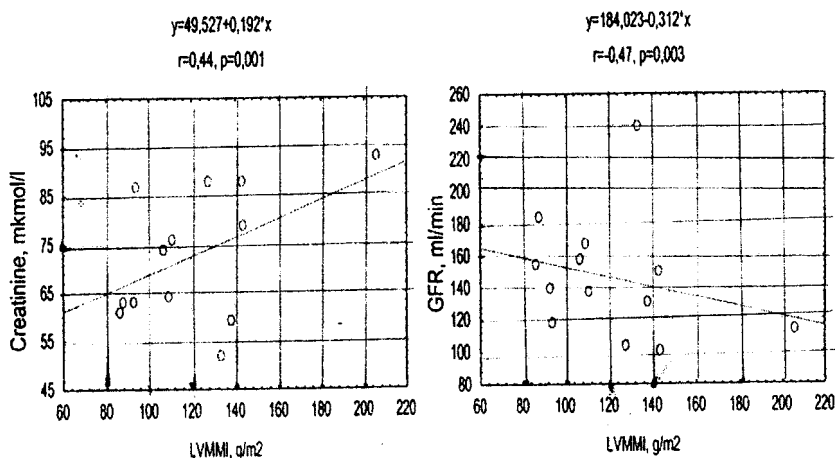


Рис. 3. Взаимосвязь между индексом массы миокарда левого желудочка и креатинином у больного с АГ и ожирением ($n=20$)

LVMMI - Индекс массы миокарда левого желудочка, GFR – скорость клубочковой фильтрации, creatinine - креатинин сыворотки

Таким образом, детальные исследования особенностей нетяжелой артериальной гипертонии, прежде всего, по данным суточного мониторирования, а также характера и выраженности поражения органов-мишеней, в частности гипертрофии левого желудочка и ее динамики на фоне антигипертензивной терапии, показали наличие определенных их связей с рядом факторов, зависящих от функционального состояния почек. К этим факторам следует прежде всего отнести гиперурикемию, снижение СКФ, повышение сывороточного уровня креатинина. Подтверждением связей артериальной гипертонии и состояния почек могут служить наличие рефрактерной или чувствительной гипертрофии левого желудочка, солечувствительность, гиперфильтрация, особенности генотипа и др. Некоторые из них могут быть включены в число факторов риска. Представляет интерес изучение соотношения кардиоренального и метаболического синдромов, который может включать в себя гиперурикемию и микроальбуминурию. Перспективным направлением исследований является изучение роли ренина, клеточного транспорта натрия, натрийуретических факторов, эндотелина, которые имеют значение для функции как сердца, так и почек.

Литература.

1. Messerly A., Sachar R. C-reactive protein predicts microalbuminuria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (5): 272A.6. Bella J., Liu J., Roman M. et al. Cardiovascular features and prognosis of adults with renal dysfunction: the strong heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (5): 440A.
2. Smith G., Radford M. Elevated serum creatinine and increased mortality in women and elderly heart failure patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (5): 441 A.
3. Best P., Lennon R., Ting H. et al. Even mild renal insufficiency is associated with increased mortality after coronary interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (2): 76A.
4. Dixon S., Grines C., Cox D. Creatinine clearance on admission predicts early and late death after primary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (2): 361 A.

5. Kennedy R., Case K., Jonson D. et al. Does renal failure cause endothelial dys-function and atherosclerosis? J. Am. Coll. Cardiol., 2000; 35 (2):273A.
6. 6. *Valkonen V.* Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. Lancet, 2001;358: 2127.
7. 7. *Zoccali C., Bode-Boger S., Mallomaci F. et al.* Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in pts with end-stage renal disease. Lancet, 2001; 358: 2114.
8. Кобалава Ж.Д. Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертонией с сопутствующими факторами риска" Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 1997.
9. Дроздов В.Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 1999.
10. Караулова Ю.Л. Клинико-генетические детерминанты чувствительности/устойчивости гипертрофии левого желудочка к антигипертензивной терапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2001.

CARDIORENAL INTERRELATIONS IN ARTERIAL HYPERTENSION

V.S. MOISEEV, Zh.D. KOBALAVA, T.B. DMITROVA, I.V. KOTOVSKAIA
Department of facultative therapy of RPFUniversity. 117292, Moscow, 61 Vavilova st,
Municipal City Hospital 64

Recent researches have demonstrated close relations between renal function and the character of target organ damage in patients with arterial hypertension.

The factors, influencing the progressing of arterial hypertension and cardiovascular complications are hyperuricaemia, glomerular filtration, serum creatinine level and salt-sensitivity.