

## Раздел I

# КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.12-008.331.1-08

*Ю. Л. Ким*

Казахский медицинский университет непрерывного образования

г. Алматы, Казахстан

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

### АННОТАЦИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) является одновременно причиной и следствием хронического заболевания почек. Однако остается неясным, насколько значим контроль артериального давления у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Хронические заболевания почек включают большую группу клинических расстройств с различной этиологией и патогенезом. В статье рассматриваются данные по ведению и лечению ХБП в сочетании с АГ и выделены текущие проблемы этой патологии. Лечение артериальной гипертензии у больных с ХБП следует назначать с учетом этиологии патологии почек. У пациентов с диабетической нефропатией или протеинурией при патологии почек отмечается лучший контроль АД на уровне  $<130/80$  мм рт. ст. при лечении и-АПФ или блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Целевой уровень АД  $<140/80$  мм рт. ст. является приемлемым у большинства пациентов с различными формами ХБП. Следует избегать двойного или тройного блокирования ренин-ангиотензиновой системы. Проанализировав данные литературы и клинических исследований, можно утверждать, что хроническая почечная недостаточность является исходом различных заболеваний почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, сахарный диабет, протеинурия.

**Х**роническая почечная недостаточность (ХПН) - это синдромокомплекс, являющийся исходом различных заболеваний (как почечного генеза, так и в виде осложнения заболеваний других органов), определяющий прогноз основного заболевания. Необходимо совершенствование ранней диагностики ХПН и выявление факторов риска, способствующих неблагоприятному течению и прогрессированию данной патологии, и на этой основе организация специализированной помощи [1]. С целью интеграции, оптимизации усилий врачей всех специальностей международным нефрологическим сообществом наряду с термином ХПН принята новая классификация хронической болезни почек (ХБП), основанная на расчете скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2].

Артериальная гипертензия служит основным фактором риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. С другой стороны, хронические заболевания почек являются наиболее распространенной формой вторичной артериальной гипертензии, и некоторые исследования показали, что данная патология является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и служит частой причиной смертности [2]. После введения Национальным фондом почки США классификации на основе СКФ и наличия или отсутствия признаков поражения почек распространенность ХБП была лучше исследована. Пациенты с ХБП 1-й 2-й стадии имеют признаки поражения почек (например, протеинурии), и СКФ  $>90$  и  $60-89$  мл/мин. ХБП 3-, 4- и 5-й стадии соответствуют СКФ  $30-59$ ,  $15-29$  и  $<15$  мл/мин. соответ-

ственно, независимо от любых других признаков повреждения почек [3]. По данным Coresh, 10-13 % взрослого населения США страдают ХБП различной стадии [4].

Результаты многих клинических исследований наглядно продемонстрировали, что эффективное лечение уменьшает негативное влияние неконтролируемой артериальной гипертензии. Однако при этом были исключены пациенты с сочетанной ХБП. Тогда как в исследованиях, включающих пациентов с ХБП, конечной точкой было в основном прогрессирование заболевания почек. В данной статье выполнен обзор эпидемиологии, патогенеза и терапии артериальной гипертензии при ХБП и выделены пробелы в терапии данного состояния.

**Эпидемиология.** В США на 3-х взрослых приходится 1 человек, страдающий артериальной гипертензией [4]. Распространенность АГ выше среди пациентов с сопутствующей ХБП, которая при отсутствии терапии постепенно приводит к прогрессированию поражения почек. По данным опроса взрослого населения в США, артериальная гипертензия встречается у 23,3 % лиц без ХБП, и у 35,8 % лиц с ХБП 1-й стадии, у 48,1 % лиц с ХБП 2-й стадии, у 59,9 % лиц с ХБП 3-й стадии, и у 84,1 % пациентов с ХБП 4-5-й стадии [5]. Распространенность артериальной гипертензии варьирует в зависимости от этиологии ХБП. Тесная связь с повышенными показателями артериального давления прослеживается у больных с изолированным стенозом почечной артерии (93 %), диабетической нефропатией (87 %) и поликистозом почек (74 %).

Анализ эпидемиологических данных ХБП, проведенных зарубежными исследователями за последние десятилетия, показал, что распространенность терминальной ХПН в среднем составляет 50-60 больных на 1 млн. населения. Основными причинами возникновения ХПН являются хронический гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, хронический пиелонефрит. Из всех больных, умерших от уремии, по данным разных авторов, 30-70 % больных нуждались в активных методах лечения [6].

Первые исследования по распространенности ХБП в странах Содружества Независимых Государств проведены в России в 1998-1999 гг. Популяционное ретроспективное исследование, в ходе которого выявлены случаи ХПН с креатинином сыворотки крови >300 мкмоль/л, что соответствует 4- и 5-й стадии ХБП, проведено

в Вологодской области. Были изучены распространенность и заболеваемость ХБП 4- и 5-й стадии, в том числе в зависимости от пола, возраста - общая выживаемость при разной этиологии ХБП. Средняя распространенность и заболеваемость, составивши 286 и 135 чел./млн., в некоторых городах достигали 434 чел./млн. Соотношение численности мужчин и женщин одинаково. Наиболее частыми причинами развития ХБП были:

- хронический гломерулонефрит (41 %),
- хронический интерстициальный нефрит (16%),
- сахарный диабет (14 %).

В 10 % случаев этиология не выявлена. У больных на ЗПТ структура первичной почечной патологии была представлена ХГН в 61 %, сахарным диабетом - в 1,6 % случаев. Частота новых случаев ХБП 4- и 5-й стадии в обследованном регионе сравнима с аналогичными показателями по Европе.

С 1995 г. в г. Москве введен нефрологический регистр. Первоначально он включал сведения только о больных с хронической почечной недостаточностью, а с 2001 г. началась регистрация всех пациентов с ХБП, обращающихся в службу нефрологии Департамента здравоохранения г. Москвы, независимо от стадии. По данным регистра, за период с 2001 по 2004 г. стабильно растет число больных этой категории, обращающихся к нефрологу. Удельный вес больных с ХПН составил 46,3 % общего числа обратившихся, с ТПН - 16,7 %. Численность больных с ХПН за 10 лет увеличилась в 4 раза [7-9].

В Казахстане эпидемиология заболеваний почек среди взрослого населения Семипалатинского региона была изучена в 1980 г. Л. К. Каражановой. Исследование проводилось в 3 этапа. В результате определены структура и распространенность почечной патологии, которая значительно превышала официальные данные. По мнению автора, выявление и углубленные обследования групп риска позволят получить достоверные данные о структуре и частоте заболеваний среди взрослого населения Семипалатинского региона [8].

По данным опубликованных в 1998 г. результатов исследований эпидемиологии заболевания почек и частоты развития ХПН у взрослого населения Семипалатинского региона [10], причиной ХПН в 42 % случаев был ХГН, в 29 % - хронический пиелонефрит.

Представляют интерес исследования частоты и структуры болезней мочевыделительной системы среди взрослого населения, которые проводились в г. Целинограде в 1988 г. совместно с Первым московским медицинским институтом им. И. М. Сеченова. Была разработана уникальная методика и проведена большая организационная работа по обследованию взрослого населения в целях изучения распространенности заболеваний почек. Частота заболевания почек, по данным исследования, составила в среднем 10,4 больных на 1 тыс. чел. обследованного населения в Целинограде, 12,4 - в Москве, 13,6 - в Целиноградской области.

В 2002-2004 гг. в трех вузах Караганды Н. С. Умбеталиной, Т. З. Сейсембековым и К. А. Алихановой был проведен массовый скрининг у студентов первых двух курсов, включающий анкетирование, врачебный осмотр, исследование крови и мочи. В ходе исследований установлено, что в 21 % случаев студенты имели патологическую анкету и неизмененные анализы мочи. Мочевой синдром выявлен в 13,6% случаев.

В связи с увеличением числа больных сахарным диабетом на гемодиализе возникла необходимость в проведении исследований в Казахстане, что и было сделано в 2004 г. в Алматы. При изучении эпидемиологии диабетической нефропатии отмечено, что общая численность больных сахарным диабетом составляет 103943 чел. [11].

Изучение эпидемиологии имеет своей конечной целью создание обоснования для совершенствования нефрологической помощи населению. В последние десятилетия в центре внимания многих исследователей - проблема обеспеченности заместительной почечной терапией, продолжительности и качества жизни больных, находящихся на лечении гемодиализом, а также поиск новых подходов к ранней диагностике ХПН [12]. Несмотря на высокую распространенность артериальной гипертензии и наличие эффективных гипотензивных препаратов, достичь рекомендуемых целевых уровней удается лишь небольшому числу пациентов. Однако в общей популяции наблюдается положительная динамика. Сравнительный анализ в предыдущие десятилетия показывает, что выявление и контроль артериальной гипертензии улучшает течение болезни с 69 до 80 % и с 27 до 50 % соответственно. Данные проспективных исследова-

ний пациентов с ХБП по выявлению и контролю артериальной гипертензии показали, что своевременное лечение улучшает прогноз заболевания и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП [13-15]. Возможной причиной этого несоответствия являются сложности адекватного контроля уровня артериального давления у пациентов с ХБП и «симптомом белого халата», что приводит к некорректным показателям истинного артериального давления [16].

Артериальная гипертензия также чрезвычайно распространена среди пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, а также пациентам с трансплантированными почками. Стоит отметить, что у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, удаление жидкости после процедуры приводит к различным показателям артериального давления до, после и во время диализа. Эти различия артериального давления препятствуют четкому определению гипертензии и целевого артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе. Агарвал и Льюис предложили границу артериального давления до диализа 150/85 ммрт. ст. для определения гипертензии и контроля. Они показали, что артериальное давление >150/85 мм рт. ст. может привести к артериальной гипертензии во время диализа с чувствительностью до 80 % [16]. Исходя из этого определения, они обнаружили, что у 86 % пациентов на гемодиализе была гипертензия, в том числе только 30 % имели адекватный контроль артериального давления. Аналогичная распространенность артериальной гипертензии отмечена у перитонеальных диализных больных и у более 70 % реципиентов почечного трансплантата гипертензии.

Существует много противоречий касательно контроля АД у диализных больных. Анализ данных показывает прямую зависимость между АД и смертностью. Но у пациентов, находящихся на гемодиализе с исходно более низким АД, уровень смертности выше. Хотя точная патофизиологическая причина данного несоответствия неясна, предполагается, что высокий уровень смертности у пациентов на диализе с более низким кровяным давлением связан с наличием сопутствующей тяжелой сердечной недостаточности. Имеются достоверные данные, что после трансплантации артериальная гипертензия является независимым фактором риска

отторжения трансплантата и смерти, и адекватный контроль АД снижает этот риск [17].

**Патофизиология.** Почка играют важную роль в регуляции артериального давления. По мнению Ж.Гайтона, артериальная гипертензия не возникает без нарушений почечной экскреции натрия. Действительно практически все виды артериальной гипертензии у пациентов, а также в эксперименте показали нарушенную экскрецию натрия почками. В своем эксперименте на животных и изолированной перфузии почки Ж. Гайтон показал, что резкое повышение артериального давления приводит к значительному увеличению экскреции натрия почками с последующей нормализацией АД. В то время как нагрузка натрием вызывает повышение АД только при уменьшении экскреции натрия почками, которая была спровоцирована аблацией 70 %-ной почечной массы или назначением ангиотензина или альдостерона. В этих условиях повышение артериального давления было результатом увеличения объема внеклеточной жидкости, несмотря на уменьшение общего периферического сопротивления. На этой стадии повышение АД происходит вследствие увеличения сердечного выброса и проявляется преимущественным повышением показателей систолического АД. В последующем после нормализации объема внеклеточной жидкости и сердечного выброса артериальная гипертензия сохраняется за счет увеличенного общего периферического сопротивления, проявлением которого является повышение диастолического АД.

Незначительные нарушения почечной функции могут лежать в основе патогенеза эссенциальной гипертензии, что подтверждается несколькими исследованиями. В когорте пациентов с почечной недостаточностью, обусловленной гистологически доказанным нефросклерозом в исходе гипертонии, пересадка почки от доноров, не страдающих АГ, привела к нормализации АД. Также было установлено, что люди с нормальным АД, но с семейным анамнезом артериальной гипертонии реагируют на натриевую нагрузку меньшей экскрецией натрия и более высоким уровнем артериального давления, чем популяция с неотягощенной наследственностью по АГ. Также в исследовании жертв ДТП по результатам аутопсии выявилось меньшее количество нефронов у пациентов, которые страдали артериальной гипертензией. Однако остается неясной настоящая причина поражения по-

чечных структур, отвечающих за несоответствие экскреции натрия, или факторов, которые влияют на последующее повышение периферического сопротивления.

Значительная роль объемной перегрузки при артериальной гипертонии вследствие ХБП недооценивается в связи с применением ультрафильтрации или диуретиков для контроля артериального давления у пациентов с ХБП. Лишь небольшая часть пациентов, которым проводится 8-часовой гемодиализ трижды в неделю или короткий ежедневный гемодиализ, требуется антигипертензивная терапия для нормализации артериального давления. Данное наблюдение подтверждено в исследовании FHN Daily, показавшее улучшение выживаемости и регресса гипертрофии левого желудочка в группе пациентов, которым проводился частый гемодиализ. Также лучший контроль артериального давления может быть достигнут путем перитонеального диализа, или использованием петлевых диуретиков на ранних стадиях ХБП.

Положительный натриевый баланс является доминирующим, но не единственным фактором в артериальной гипертензии у пациентов с ХБП (табл. 1). Как было указано ранее, данные экспериментальных исследований четко продемонстрировали, что артериальная гипертония вследствие задержки натрия и воды поддерживается за счет повышенного периферического сопротивления.

Активация системы «ренин - ангиотензин» (РАС) наглядно продемонстрирована исследованиями у диализных больных с неконтролируемой гипертензией, несмотря на оптимизированную ультрафильтрацию. При лечении таких больных было выявлено, что двусторонняя нефрэктомия, или применение ингибиторов РАС, приводит к адекватному контролю АД, что предположительно связано с исключением выработки избыточного ренина [18]. Кроме прямого прессорного эффекта ренина возможно, что активация РАС будет способствовать повышению АД у больных ХБП посредством стимуляции симпатической нервной системы. При микронефрографическом исследовании пациентов с ХБП было отмечено увеличение активности симпатической нервной системы, который реагирует на и-АПФ или билатеральную нефрэктомия. Даже при сохранённой функции почек активация РАС является важным фактором в патогенезе гипертензии при поликистозе почек, что

Таблица 1

**Факторы, вызывающие артериальную гипертонию при хронической болезни почек**

Фактор	Основной механизм
Нарушение экскреции натрия	Увеличение объема внеклеточной жидкости
Активация PAC	Вазоконстрикция Активация симпатической системы
Активация симпатической системы	Прямое вазоконстрикторное действие Стимуляция выброса ренина
Дисбаланс простагландинов или кининов	Вазоконстрикция
Эндотелии	Прямое вазоконстрикторное действие Повреждение почек
Снижение высвобождения оксида азота	Уменьшение вазодилатации

Примечание: PAC-ренин - ангиотензиновая система.

может быть обусловлено сжатием почечных сосудов за счет увеличения размера кист. Другие факторы, объясняющие повышение общего сосудистого сопротивления при ХБП, включают:

- увеличение продукции эндотелина и эндогенной дигиталис-подобной субстанции;
- снижение производства таких вазодилаторов, как оксид азота, и кининов;
- наличие дисбаланса между сосудорасширяющим и сосудосужающим действием простагландинов.

В то время как этиология окислительной реакции при артериальной гипертензии и хронической почечной болезни неизвестна, она часто сопровождается оба расстройства и, как полагают, вносит свой вклад в звенья их патогенеза. Функция графта после трансплантации почек является важным предиктором артериальной гипертензии.

Стеноз почечной артерии трансплантата или артерий проксимальнее анастомоза, является нечастой, но потенциально обратимой причиной артериальной гипертонии после пересадки почек.

**Лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек.** Смертность среди пациентов с ХБП обусловлена в основном осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, чем потребностью в диализе. При развитии терминальной почечной не-

достаточности (ТХПН) смертность у данных пациентов в 8 раз выше, чем в общей популяции. При этом в более чем 50 % случаев смертность обусловлена осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Таким образом, у пациентов с ХБП с высоким риском осложнений чрезвычайно необходим контроль модифицируемых факторов риска (например, артериальной гипертензии).

**Целевые значения артериального давления.** В соответствии с последними национальными рекомендациями по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии и рекомендациями по оценке результатов лечения заболевания почек у пациентов с ХБП целевой уровень артериального давления должен составлять < 130/80 мм рт. ст. [19]. Как было отмечено выше, достижение целевых значений артериального давления замедляет прогрессирование почечной дисфункции при ХБП и протеинурии. Однако остается неясным, является ли данное целевое значение АД применимым для всех пациентов с ХБП. Во-первых, нет определенных данных о том, что пациентам без значительной протеинурии необходим жесткий контроль АД, как пациентам с изолированной АГ без ХБП (<140/90 мм рт. ст.). Во-вторых, не установлено, что у пациентов старше 70 лет снижение АД также благоприятно влияет на прогноз течения заболевания ввиду того, что в большинстве исследований данная группа пациентов была исключена. В-третьих, анализ значительного количества проспективных клинических исследований показал, что у пациентов с ХБП поддержание АД на уровне ниже 120 мм рт. ст. сопряжено с высоким риском инсульта или инфаркта миокарда, если диастолическое давление ниже 80 мм рт. ст. [20]. Преимущество лечения изолированной систолической АГ не было изучено в клинических исследованиях. Программа «Систолическая артериальная гипертензия у пожилых», в котором были исключены пациенты с почечной дисфункцией, показала, что лечение АГ снижает риск смертности и улучшает прогноз. Однако стоит отметить, что среднее систолическое АД, достигнутое при лечении, составляло 143 мм рт. ст. Так как пациенты с ХБП, как правило, старше и имеют больше факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы, рекомендуется индивидуально подходить к лечению пациентов, особенно тех, у которых отмечается значимая протеинурия.

Большинство клинических исследований, в которых значимость контроля артериального давления у пациентов с ХБП использовали в качестве первичной конечной точки прогрессирования заболевания почек, были разделены по уровню протеинурии и этиологии заболевания почек. Ниже будут рассмотрены данные о пользе контроля АД при таких клинических состояниях, как диабетическая нефропатия, нефропатии с протеинурией и др. В табл. 2 обобщены данные по лечению АГ у пациентов с ХБП в зависимости от этиологии почечной дисфункции.

Таблица 2

**Лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек**

Нозология	Целевое значение АД, мм рт.ст.	Класс ЛС
Диабетическая нефропатия	<130/80	иАПФ, блокатор РА
Не диабетическая нефропатия с протеинурией	<130/80	иАПФ, блокатор РА
Нефропатия с протеинурией	<140/80	Любой
Трансплантация почек		Любой, с осторожностью верапамил или дилтиазем

*Примечание:* АД - артериальное давление; иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; РА- рецепторы ангиотензина.

**Лечение нефропатии без протеинурии.** При лечении нефропатии без протеинурии не было установлено преимущество снижения целевого значения АД менее 140/90. В рандомизированном афроамериканском исследовании ХБП в сочетании с АТ АASK пациенты были распределены по группам с низким и нормальным АД, в которых сравнивалась эффективность лечения рамиприлом, метопрололом, амлодипином. Исследование в группе амлодипина было прекращено досрочно, так как промежуточный анализ показал худший результат сравнительно с группой пациентов, принимавших рамиприл. Большинство включенных в исследование пациентов имели исходно соотношение белка в моче к креатинину меньше, чем 300 мг/сут. Достигнутый уровень АД в группах с низкими и

нормальными показателями АД был 128/78 и 141/85 соответственно. Не было установлено никакой разницы в скорости прогрессирования заболевания почек, но применение рамиприла оказалось более эффективным в предупреждении вторичного ухудшения почечной функции и развития терминальной ХПН. Долгосрочное наблюдение когорты пациентов, включенных в исследование, показало эффективность использования иАПФ (ангиотензин-превращающего фермента) у пациентов с более высоким уровнем протеинурии. Также не определено дополнительное преимущество более строгого контроля АД у пациентов с поликистозом почек, которые не сопровождались выраженной протеинурией [21].

**Терапия артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом.** Для достижения целевого АД менее 130/80 мм рт. ст. в лечении диабетической нефропатии используют иАПФ или БРА (блокаторы рецепторов ангиотензина). В большинстве клинических испытаний подтверждено нефропротективное действие иАПФ и БРА. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа применение каптоприла привело к замедлению прогрессирования микроальбуминурии, а также перехода имеющейся нефропатии в терминальную почечную недостаточность.

Два крупных клинических исследования также показали, что применение таких БРА, как ирбесартан и лозартан, у больных с явной диабетической нефропатией вследствие сахарного диабета 2-го типа снижает риск прогрессирования ХБП [20, 22].

В исследовании Trial (IDNT) оценивались нефропротективные эффекты ирбесартана, амлодипина и плацебо при диабетической нефропатии. Все 3 группы имели средний уровень экскреции белка в моче 1,9 г, а достигнутые уровни АД в группах ирбесартана, амлодипина и плацебо были 140/77, 141/77 и 144/80 мм рт. ст. соответственно. Вторичный анализ IDNT показал, что снижение систолического артериального давления до 120 мм рт. ст. защищает от сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования почечной недостаточности, но дальнейшее снижение артериального давления является вредным. Достижение диастолического артериального давления 85 мм рт. ст. оказывало благоприятный эффект в плане предотвращения сердечно-сосудистых событий, но конечные точки по ХПН не были изучены [23].

Преимущество достижения рекомендованного в настоящее время целевого АД <130/80 непосредственно не изучено в клинических испытаниях диабетической нефропатии. Однако вторичный анализ результатов существующих исследований предполагает, что снижение артериального давления до этого уровня может улучшить функцию почек и предотвратить сердечно-сосудистые осложнения. В проспективном исследовании Diabetes Study (UKPDS) сравнивался эффект снижения артериального давления ниже 150/85 и 180/85 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией [24]. Были исключены пациенты с диабетической ретинопатией и креатинином сыворотки крови >2 мг/дл; среднее артериальное давление, достигаемое в контрольных группах, было 144/82 и 152/87 мм рт. ст. соответственно у более 80 % пациентов наблюдалась экскреция альбумина с мочой <50 мг/л. При анализе исходных данных авторы не обнаружили порогового значения АД, у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией рекомендуют стремиться к систолическому АД 120 мм рт. ст. для благоприятного прогноза сочетанного течения данных заболеваний [22].

Рекомендации для снижения АД <130/80 у пациентов с диабетической нефропатией должны соблюдаться с осторожностью. Необходим индивидуальный подход в каждом клиническом случае при достижении данного целевого уровня, так как большинство исследований не достигли такого уровня контроля, и эта рекомендация основана главным образом на анализе данных постфактум. Это особенно актуально в свете результатов крупного исследования ACCORD [25], включавшее пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с СД или по крайней мере с двумя дополнительными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Оценивалось влияние снижения систолического артериального давления ниже 120 или 140 мм рт. ст. Участники исследования имели средний уровень креатинина сыворотки 0,9 мг/дл и незначительную протеинурию, либо отсутствие таковой. Несмотря на достижение систолического артериального давления 119 и 135 мм рт. ст. на фоне стандартной или усиленной терапии, не было выявлено различий в первичных конечных точках (нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, сердечно-сосудистой смерти). В кон-

трольной группе интенсивной терапии риск развития инсульта был ниже, но за счет более высоких темпов возникновения серьезных побочных эффектов.

**Лечение недиабетической нефропатии с протеинурией.** Данные контролируемых клинических исследований подтверждают, что контроль артериального давления сдерживает прогрессирование почечной дисфункции при недиабетической протеинурии. В исследовании MDRD было установлено, что от степени протеинурии зависит прогноз ХБП [26]. Хотя в исследовании MDRD не было подтверждено дополнительного преимущества от применения ингибиторов АПФ, в последующих рандомизированных контролируемых исследованиях поддерживают использование ингибиторов АПФ с целью нефропротекции, особенно у пациентов со значительной протеинурией (ежедневный белка в моче экскреции 1 г и более), поскольку в этих исследованиях не был достигнут уровень АД < 130/80, наиболее достоверные данные для целевых АД представлены в анализе исследования MDRD. Данные об использовании БРА при лечении недиабетической нефропатии с протеинурией ограничены, но БРА, как правило, считаются эквивалентом ингибиторов АПФ. Проведенные исследования подтверждают нефропротективный эффект иАПФ, однако не отражают влияние контроля АД на исход сердечно-сосудистых заболеваний.

**Комбинированная терапия.** При лечении пациентов с ХБП для коррекции АГ, как правило, необходимо комбинированное применение гипотензивных препаратов. Выбор группы гипотензивных лекарственных средств, которые имеют дополнительные механизмы действий или показаны для лечения коморбидных состояний, является полезной стратегией для оптимизации терапии и минимизации побочных эффектов. Петлевые диуретики часто необходимы для лечения объемной перегрузки или гиперкалиемии. Сочетанная терапия с ингибиторами АПФ и БРА снижает протеинурию в большей степени, чем ведение монопрепаратом другого класса [27]. Вызывает беспокойство повышенный риск развития побочных эффектов, наблюдаемый в исследовании Global Endpoint Trial (ONTARGET), при длительном лечении телмисартаном и в комбинации с рамиприлом [28]. В этом крупном испытании пациентов с высоким риском развития сосудистых

заболеваний средний уровень креатинина сыворотки составлял примерно 1,1 мг/дл. Одна треть включенных пациентов имели нормальные показатели АД и только у 13 % АГ сопровождалась микроальбуминурией. Сочетанное применение вышеуказанных препаратов привело к ухудшению почечной функции и гиперкалиемии. Также не было никакой разницы при анализе сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Несмотря на дополнительный антипротеинурический эффект сочетанного применения антагонистов альдостерона и ингибиторами РАС, не следует поощрять данную комбинацию в связи с отсутствием доказательной клинической базы и повышенным риском развития побочных эффектов [29]. Роль и безопасность комбинированной блокады РАС, состоящей из прямого ингибитора ренина у пациентов с ХБП, до конца не выяснены. Aliskiren в оценке протеинурии у больных сахарным диабетом изучили группу тщательно отобранных пациентов с сахарным диабетом с СКФ  $>30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без гиперкалиемии; алискирен с лозартаном хорошо переносятся и приводят к снижению альбуминурии. Дальнейшее проспективное исследование может показать, является ли данная комбинированная терапия оптимальной для улучшения конечных клинических точек [30].

**Немедикаментозная терапия.** Хотя фармакологическая терапия необходима для контроля артериального давления у большинства больных с ХБП, ограничение натрия, отказ от курения, умеренное употребление алкоголя, потеря веса и регулярные физические упражнения должны быть частью комплексной стратегии эффективного лечения гипертензии у пациентов с ХБП. Диетические рекомендации должны быть изменены в зависимости от стадии ХПН с целью оптимальной регуляции белка, фосфора и потребления калия.

**Лечение стеноза почечной артерии.** Атеросклеротическое поражение почечной артерии может привести к артериальной гипертензии и ХБП. Так как большинство поражений являются бессимптомными, истинная распространенность неизвестна. Исследования страховых случаев данных пациентов, проходящих ангиографию, показывают значительные различия в распространенности в диапазоне от 0,5 до 45 % [31]. Прогрессирующая почечная недостаточность, или неконтролируемая АГ развивается у меньшинства пациентов с данной

патологией. На сегодняшний день контролируемые клинические испытания не продемонстрировали превосходство чрескожной реваскуляризации над медикаментозной терапией [32]. Эти исследования охватывали долгосрочный период наблюдения с использованием различных вмешательств, учитывались критерии включения, протоколы лечения, а также конечные точки. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии и других атеросклеротических факторов остается основой лечения, в том числе при атеросклеротическом стенозе почечной артерии. Реваскуляризация может быть оправдана у пациентов с рецидивирующим отеком легких, единственной или пересаженной почкой, или прогрессировании ХПН [33].

При лечении артериальной гипертензии после трансплантации почек на основе имеющихся данных по ведению хронического заболевания почек K/DOQI рекомендует придерживаться целевого уровня АД  $< 130/80$  у реципиентов после пересадки почки. Как указывалось выше, отдаленные результаты соблюдения этого уровня АД для пациентов с ХБП без протеинурии не установлены. Также до конца не изучено, обеспечивают ли конкретные классы гипотензивных средств дополнительное преимущество для реципиентов помимо адекватного контроля АД. Пока нет конкретных противопоказаний или убедительных показаний для конкретного класса гипотензивных средств, любой антигипертензивный препарат может быть использован в лечении АГ у реципиентов. Однако необходим тщательный контроль при использовании ингибиторов РАС и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, поскольку первые могут привести к гиперкалиемии, а последние тормозят метаболизм иммуно-супрессивных агентов системой цитохром P450 [34, 35].

**Выводы.** Лечение артериальной гипертензии у больных с ХБП следует назначать с учетом этиологии патологии почек. У пациентов с диабетической нефропатией или протеинурией при патологии почек отмечается лучший контроль АД на уровне  $< 130/80$  мм рт. ст. при лечении иАПФ или блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Целевой уровень АД  $< 140/80$  мм рт. ст. является приемлемым у большинства пациентов с различными формами ХБП. Следует избегать двойного или тройного блокирования ренин-ангиотензиновой системы. Проанализировав данные литературы и клинических исследований,



можно утверждать, что хроническая почечная недостаточность (ХПН) является следствием различных заболеваний почек, а артериальная гипертензия - причиной и следствием ХБП. Учитывая значительное распространение сочетанного течения этих двух состояний, тре-

буется дальнейшее исследование данной проблемы по причине существующих пробелов в изучении данного вопроса. Кроме того, необходимы разработка мер профилактики и совершенствование организации специализированной помощи.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Принципы диагностики и лечения нефрологических больных в амбулаторных условиях // Тер. архив. - 2003. - № 1. - С. 24-27.
- 2 Levey A., Coresh J., Culeton B. et al, for the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Work Group. CKD: evaluation, classification and stratification //Am J Kidney. - 2002. - Vol. 39 (Suppl 1). - P. S17-S31.
- 3 Anavekar N.S., McMurray J.J. V., Velazquez E.J. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction // New England Journal of Medicine. - 2004. - Vol. 351, № 13. - P. 1285-1295.
- 4 Coresh J, Selvin E., Stevens L. A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // Journal of the American Medical Association. - 2007. - Vol. 298, № 17. - P. 2038-2047.
- 5 Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008 // Journal of the American Medical Association. - 2010. - Vol. 303, № 20. - P. 2043-2050.
- 6 U S Renal Data System,USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, Md, USA, 2010.
- 7 Кулжанов М.К., Аканов А.А., Абдикалиев Н.А., Мусаева М.С. Проблемы и перспективы кадрового потенциала медицинской науки Казахстана // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 1996. - № 3. - С. 8-15.
- 8 Сарсебеков Е.К., Мусаева М.С. Определение потребности во врачебных кадрах урологического профиля поликлинических учреждений // Новые технологии в медицине и фармации: сб. тр. Междунар. конф., посвящ. 10-летию независимости РК. - Астана, 2001. - С. 64.
- 9 Умбешалина Н.С., Сейсембеков Т.З., Алиханова К.А., Искаков Е.Б. Распространенность патологических анкетных признаков в общей популяции студенческого контакта и среди больных с заболеваниями МВС // Клиническая медицина Казахстана. - 2005. - № 3 (4). - С. 86-87.
- 10 Омралиша Е.Т., Каражанова Л.К. Эпидемиология заболеваний почек среди взрослого населения Семипалатинского региона: матер. Междунар. науч.-практ. конф. // Актуальные вопросы детской нефрологии и урологии. - Алматы, 1998.
- 11 Умбешалина Н.С., Сейсембеков Т.З., Алиханова К.А., Искаков Е.Б. Распространенность патологических анкетных признаков в общей популяции студенческого контакта и среди больных с заболеваниями МВС // Клиническая медицина Казахстана. - 2005. - № 3(4). - С. 86-87.
- 12 Schena F.P. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. Kidney Int 2000;57 [Suppl 74]: S39-S45].
- 13 Muntner R, Judd S.E., Krousel-Wood M., McClellan W.M., Safford M.M. Low medication adherence and hypertension control among adults with CKD: data from the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study // American Journal of Kidney Diseases. - 2010. - Vol. 56. - P. 447-457.
- 14 Sarafidis P.A., Li S., Chen S.C. et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease // American Journal of Medicine. - 2008. - Vol. 121, № 4. - P. 332-340.
- 15 Snyder J. J., Collins A.J. KDOQI hypertension, dyslipidemia, and diabetes care guidelines and current care patterns in the united states CKD population: National health and nutrition examination survey 1999-2004 // American Journal of Nephrology. - 2009. - Vol. 30, № 1. - P. 44-54.

- 16 *Tedla E., Hayashi R., McFarlane S.I., Salifu M.O.* Hypertension after renal transplant // *Journal of Clinical Hypertension*. - 2007. - Vol. 9, № 7. - P. 538-545.
- 17 *Kasike B.L., Anjum S., Shah R.* et al. Hypertension after kidney transplantation // *American Journal of Kidney Diseases*. - 2004. - Vol. 43, № 6. - P. 1071-1081.
- 18 *Blaustein M.P., Zhang J., Chen L.* et al. The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension // *Hypertension*. - 2009. - Vol. 53, № 2. - P. 291-298.
- 19 U.S. Renal Data System, *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Md, USA, 2008
- 20 *Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B.* et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2005. - Vol. 16, № 7. - P. 2170-2179.
- 21 *Levey A.S., Rocco M.V., Anderson S.* et al. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // *American Journal of Kidney Diseases*. - 2004. - Vol. 43, № 5. - P. S1-S290.
- 22 *Weiner D.E., Tighiouart H., Levey A.S.* et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2007. - Vol. 18, № 3. - P. 960-966.
- 23 *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R.* et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *New England Journal of Medicine*. - 2006. - Vol. 345, № 12. - P. 851-860.
- 24 *Brenner B.M., Cooper M.E., De Zeeuw D.* et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *New England Journal of Medicine*. - 2005. - Vol. 345. - № 12. - P. 861-869.
- 25 *Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P.* et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *New England Journal of Medicine*. - 2010. - Vol. 362, № 17. - P. 1575-1585.
- 26 *Klahr S., Levey A.S., Beck G.J.* et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease // *New England Journal of Medicine*. - 2004. - Vol. 330, № 13. - P. 877-884.
- 27 *Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F.E.* Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease // *Annals of Internal Medicine*. - 2008. - Vol. 148, № 1. - P. 30-48.
- 28 *Yusuf S., Teo K.K., Pogue J.* et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *New England Journal of Medicine*. - 2008. - Vol. 358, № 15. - P. 1547-1559.
- 29 *Navaneethan S.D., Nigwekar S.U., Sehgal A.R., Strippoli G.F.M.* Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. - 2009. - Vol. 4, № 3. - P. 542-551.
- 30 *Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V.* et al. Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE): rationale and study design // *Nephrology Dialysis Transplantation*. - 2009. - Vol. 24, № 5. - P. 1663-1671.
- 31 *Kalra P.A., Guo H., Kausz A.T.* et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis // *Kidney International*. - 2005. - Vol. 68, № 1. - P. 293-301.
- 32 *Wheatley K., Ives N., Gray R.* et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis // *New England Journal of Medicine*. - 2009. - Vol. 361, № 20. - P. 1953-1962.
- 33 *Cooper C.J., Murphy T.P., Matsumoto A.* et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial // *American Heart Journal*. - 2006. - Vol. 152, № 1. - P. 59-66.
- 34 *Scheffers J.M., Kroon A.A., Schmidli J.* et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2010. - Vol. 56, № 15. - P. 1254-1258.

35 *Esler M.D., Krum K, Sobotka RA. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial // The Lancet. - 2010. - Vol. 376, № 9756. - P. 1903-1909.*

#### ТУЙІН

Артерияльщ гипертензия (АГ) созылмалы буйрек аурулары салдары мен себебі болып табылады. Кептеген клиникальщ зерттеулер кан қысымы бакылау маңыздылығын керсегп. ВіраК, кан қысымын бакылау маңызы элі нақты Түсінікті емес. Кептеген жоғары кан қысымын зерттеулерде СБА зерттеуге қосылған жоқ- Сонымен қатар, созылмалы буйрек ауруы кептеген эр турлі клиникальщ бузылуынын, үлкен тобын қамтиды. Осы статьяда қолжетімді гипертензия ұшастыра СБА ұстау және емдеу туралы деректер қаралды және, сондай-ақ осы аурудың Қазіргі емдеушдеп қиындықтарды этап етідк СБА бар науқастарда АГ емдеу буйрек ауруынын, этиологиясы непыде тағайындау керек. Буйрек патологиясы мен диабетик нефропатия және протеинурия бар науқастарда кан қысымы <130/80 мм рт. ст. денгейшде АПФ ингибиторлары немесе ангиотензин рецепторлардын, блокаторларымен емдеуде ұздк бакылау байқалады. Максатты кан қысымы <140/80 мм рт. ст. денгейыде СБА ауыратын кептеген науқастарға қолайлы болып табылады. Ренин-ангиотензин жүйеа қосарланған немесе ұштк турлі блокатор бермеуге айтылады. Эдебиед деректерін және клиникальщ зерттеулер талдағаннан кейін, АГ гипертония СБА себебі және салдары болып табылады, ал созылмалы буйрек аурулары, буйрек турлі аурулардын, нәтижеа екенін айтуға болады. Ескере отырып, осы ею жағдай аралас ағынының айтарльщтай таралуы одан эр! осы мәселені зерттеуде қолданыстағы олқылщтарды ескере отырып, мәселенін, зерттеу, сондай-ақ алдын алу және мамандандырылған медицинальщ көмек ұйымдастыруды жеттдіру жөніндеп іс-шаралар эзірлеуді талап етеді.

**Түйінді сездер:** созылмалы буйрек аурулары, артерияльщ гипертензия, кант сусамыры, шумақтағы сузілу декегі.

#### SUMMARY

Arterial hypertension (AH) is both a cause and a consequence of chronic kidney disease. Numerous clinical studies have shown the importance of blood pressure control. However, it remains unclear how significant blood pressure control in patients with chronic kidney disease (CKD). In many studies on the treatment and management of patients with AH cases with concomitant CKD were excluded. In addition, chronic kidney disease includes a large group of clinical disorders with various a etiology and pathogenesis. In this article were current available data on the management and treatment of CKD in combination with hypertension, as well as highlighted the current challenges of this disease. Treatment of hypertension in patients with CKD should be prescribed based on the etiology of renal disease. In patients with diabetic nephropathy and proteinuria in renal pathology it is observed best BP control at <130/80 mm Hg during the treatment with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers. Targeted blood pressure <140/80 mm Hg is acceptable in the majority of patients with various forms of CKD. Double or triple block of renin-angiotensin system should be avoided. After analyzing of literature and data from clinical studies, it can be stated that chronic renal failure (CRF) is an outcome of various kidney diseases, while hypertension is both a cause and a consequence of CKD. Considering the significant prevalence of combination of these two conditions it is required further study of the problem in view of the existing gaps in the study of this issue, as well as the development of prevention and improving the organization of specialized care.

**Key words:** chronic kidney disease, hypertension, diabetes, glomerular filtration rate.