

Клинические особенности течения артериальной гипертензии у больных с различными формами гломерулопатий

Е. М. Евсиков, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1¹

Н. В. Теплова, зав. кафедрой клинической фармакологии, д.м.н., проф. ¹

В. И. Вечорко, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1¹, гл. врач²

Л. В. Корсакова, зав. отделением нефрологии²

Н. Г. Артамонова, ассистент кафедры клинической фармакологии¹

¹Лечебный факультет ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»

Clinical features of arterial hypertension in patients with various forms of glomerulopathy

E. M. Evsikov, N. V. Teplova, V. I. Vechorko, L. V. Korsakova, N. G. Artamonova

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov; Moscow, Russia

Резюме

В обзоре литературы приведены данные исследований, посвященных изучению клинических характеристик и особенностей течения артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом. Приведены сведения о клинико-инструментальных и морфологических вариантах злокачественного и резистентного к терапии течения гипертензии, возможные механизмы формирования синдрома медикаментозной резистентности. Оценена роль методов суточного мониторинга артериального давления для устранения резистентности и ее профилактики.

Ключевые слова: гломерулонефрит, злокачественная артериальная гипертензия, мониторинг артериального давления, морфология почек.

Summary

The literature review provides data from studies on the clinical characteristics and features of the course of arterial hypertension in patients with chronic glomerulonephritis. The information on the clinical, instrumental and morphological variants of the malignant and therapy-resistant course of hypertension, possible mechanisms of the formation of the drug resistance syndrome are presented. The role of 24-hour blood pressure monitoring methods for elimination of resistance and its prevention was evaluated.

Key words: glomerulonephritis, malignant arterial hypertension, blood pressure monitoring, renal morphology.

В доступной к настоящему времени литературе и руководствах по нефрологии содержатся лишь скудные сведения о характере течения артериальной гипертензии (АГ) и распространенности злокачественных, тяжелых, с кризовым течением, осложненным гипертензивной энцефалопатией, резистентных к гипотензивной терапии ее форм при различных формах гломерулонефрита (ГН) [1, 2]. Своевременная диагностика и лечение тяжелых форм АГ при ГН являются актуальной задачей современной нефрологии и кардиологии, так как злокачественная гипертензия (МГТ) существенно ухудшает течение и прогноз при всех формах гломерулопатий, в том числе при IgA-нефропатии (IgAN). Ее распространенность, патогенез и эволюция малоизвестны. В совместном сообщении испанских и уругвайских нефрологов приводятся данные о клинических и гистологических вариантах IgA-нефропатии при

ее осложнении МГТ и авторы делают вывод, что злокачественная гипертензия является формой IgAN, имеющей, без специфического эффективного лечения, значительно худший почечный исход [3].

В отдельных клинико-морфологических исследованиях было показано, что злокачественная гипертензия является значимым фактором риска развития острого почечного повреждения (ОПП). В исследовании сотрудников отдела нефрологии университета г. Гуанджоу (Китай), авторы установили, что злокачественная гипертензия, протеинурия, пожилой возраст, мужской пол, клеточные полулуния, фиброцеллюлярные полулуния, гломерулярный склероз 50% и выше были наиболее значимыми факторами риска развития острого почечного повреждения ОПП [4].

Системные васкулиты часто являются причиной ГН с тяжелым течением АГ. Варианты тяжелой АГ

у больных с ГН описаны в основном при вторичном волчаночном поражении почек и редко описываются при первичных формах гломерулонефрита. Артериальная гипертензия отягощает до двух третей случаев ГН у больных с системной красной волчанкой (SLE) и способствует ускоренному развитию атеросклероза и является причиной высокого сердечно-сосудистого риска [5, 6].

Работы по оценке частоты и характера течения МГТ у больных ГН с морфологическим подтверждением диагноза немногочисленны. В исследовании испанских и уругвайских нефрологов были изучены клинические и гистологические варианты IgA-нефропатии при ее осложнении МГТ. Авторы провели описательное и ретроспективное исследование, чтобы сообщить о клинических характеристиках и развитии гипертензии у 13 пациентов, у которых была диагностирована IgA-нефропатия

при биопсии почки и развилась МГТ (IgAN-МГТ). Распространенность МГТ у пациентов с IgAN составила 7 % (13/186). Средний возраст составлял 37 ± 12 лет, и 84 % были мужчинами. Среднее систолическое / диастолическое артериальное давление при поступлении составило 219 ± 32 / 132 ± 18 мм рт. ст. соответственно. У всех пациентов было выявлено нарушение функции почек, средний уровень креатинина в сыворотке – $4,73 \pm 3,12$ мг/дл. Ни у одного пациента не было выявлено клинических признаков тромботической микроангиопатии. Биопсия почек показала хронические изменения, подтверждающие диагноз IgA-нефропатии, и только у четырех пациентов были обнаружены признаки тромботической микроангиопатии. Все пациенты получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостерона, и двое получали стероиды. У них наблюдалась быстрая потеря почечной функции. В конце наблюдения один пациент умер, десять находились на хроническом диализе, а в двух случаях диагностирована стадия IIIb хронической болезни почек. Почечная выживаемость составила 69 и 35 % через 3 и 6 лет соответственно. У шести пациентов выполнена пересадка почки. У четырех пациентов был диагностирован рецидив IgAN. У одного из них рецидивировала МГТ, связанная с синдромом HELLP. Авторы сделали вывод, что злокачественная гипертензия является клинической формой IgAN, имеющей без эффективного гипотензивного лечения значительно худший почечный исход [3].

Генетические причины и факторы в развитии тяжелых форм АГ у больных ГН изучены мало. В доступных информационных ресурсах мы встретили только одну работу такого плана. Ученые из отдела нефрологии Пекинского университета (Китай) исследовали значение генетических факторов в развитии злокачественной гипертензии у больных с идиопатической IgA-нефропатией. Был изучен полиморфизм промотора хромогранина А (CHGA) – белка, совместно хранящегося и совместно высвобождаемого с катехоламинами из секреторных везикул в мозговом

веществе надпочечников и постганглионарных симпатических аксонов. Его уровень был исследован у 39 пациентов со злокачественной гипертензией, вторичной к идиопатической IgA-нефропатии (IgAN-МГТ), у 23 пациентов с первичной злокачественной гипертензией и у 63 лиц контрольной группы. Все пациенты были генотипированы секвенированием. Полиморфизмы и гаплотипы промотора CHGA не были связаны с первичной МГТ и IgAN-МГТ. Среди 39 пациентов с IgAN-МГТ, у которых были доступны клинические и гистологические данные, пациенты с генотипом –415ТТ имели более высокий уровень креатинина в сыворотке (Scr), чем пациенты с генотипом –415ТC/СC ($636,94 \pm 524,07$ против $277,84 \pm 196,39$ мкмоль/л). Исследователями сделан вывод, что варианты полиморфизма промотора хромогранина А могут играть роль в почечной дисфункции у пациентов с IgAN со злокачественной АГ [7].

Редко описываются в литературе случаи тяжелого течения АГ при постинфекционном ГН. Связанный с инфекцией гломерулонефрит чаще всего представляет собой острую почечную болезнь с признаками снижения уровня комплемента (*hypocomplementinemia*), осложненную гипертензией, после эпизода фарингита или пиодермии. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) редко развивается при этом гломерулонефрите, ее патогенез связан с продуцируемыми эндотелием тканевыми факторами гемостаза, нацеленными на антиген вирусной нейраминидазы, при участии системы комплемента. Нефрологи из госпиталя г. Бангалор (Индия) сообщили о случае ТМА при вторичной к злокачественной гипертензии, осложняющей течение постинфекционного гломерулонефрита у 28-летнего мужчины. В клинической симптоматике, развившейся через 30 дней после вирусной респираторной инфекции, доминировали энцефалопатия и судорожный синдром, сопровождавшиеся тромбоцитопенией, высокой АГ. Нарушения функции почек сопровождалась протеинурией (1,9 г в сутки), эритроцитурией, азотемией с уровнем креатинина в сыворотке

крови 389 мкмоль/л, отеком синдромом. При биопсии почек было выявлено поражение артериол и клубочковых капилляров с утолщением их стенок, образованием тромбоцитарных тромбов в их просвете и полной или частичной их обструкцией и отложение комплемента $C_3(3+)$ в стенках капилляров и мезангиуме и IgG (2+) в сморщенных клубочках [8].

По данным литературы, риск развития тяжелой гипертензии, мезангиокапиллярного гломерулонефрита и хронической болезни почек (ХБП) существенно связан с использованием психостимуляторов [9]. Злоупотребление психотропным препаратом метамфетамин резко возросло в Южной Африке. Хронические последствия злоупотребления препаратом для функции почек и артериального давления были изучены в работе нефрологов из отдела нефрологии университета г. Кейптауна (ЮАР). В проведенном авторами исследовании анализировались данные пациентов, проходивших исследование между 2005 и 2013 годами, которые использовали метамфетамины. Были проанализированы демография пациентов, биофизические параметры, артериальное давление, почечная функция, результаты УЗИ и биопсии почек, осложнения хронического заболевания почек и сопутствующие заболевания. Данные 47 пациентов были включены в анализ. Их средний возраст 29 лет. Гипертензия была выявлена у 42 (89,4 %) пациентов, злокачественная гипертензия – у 21 (44,7 %). Сорок пять (95,7 %) имели хроническое заболевание почек, а 26 (55,3 %) – терминальную стадию почечной недостаточности. Биопсия почки выполнена у 24 пациентов. В 12 (50 %) из биопсий выявлены гипертонические изменения и в 14 (58,3 %) – мезангиокапиллярный гломерулонефрит первого типа с отложением IgM и комплемента C3. Сделан вывод, что использование метамфетамина связано с тяжелой гипертензией, мезангиокапиллярным гломерулонефритом и ХБП [10].

Злокачественная гипертензия является серьезным осложнением ГН, что редко встречается у пациентов с СКВ. Однако это может произойти

при присоединении синдрома антифосфолипидных антител (APS) или развитии тампонады сердца. Изменчивость сердечно-сосудистых нарушений является одной из характеристик системной красной волчанки (СКВ). Среди сердечно-сосудистых проявлений артериальная гипертензия отмечается у 14–58 % пациентов в различных этнических группах и остается клинически важной проблемой из-за ее тесной связи с ранней смертностью у пациентов с СКВ. Характер течения гипертонии у пациентов с СКВ связан с прогрессирующим заболеванием почек, связанным с волчанкой, и лекарствами, используемыми для лечения волчанки. В сообщении интернистов из католического университета г. Дегу (Корея) проанализирован случай пациента с СКВ и злокачественной гипертонией с гипертонической ретинопатией, у которого первоначально не было клинических признаков APS или гипертонической нефропатии, но они проявились и были верифицированы в процессе проведения патогенетического лечения заболевания [11].

Причины вторичных АГ у детей с тяжелым течением, осложненным гипертонической энцефалопатией, были изучены в исследовании педиатров Национального университета Джеонджу (Корея). Целью исследования было оценить клинические характеристики гипертонической энцефалопатии в соответствии с основными причинами АГ у детей. Авторы ретроспективно оценили данные 33 пациентов, у которых была диагностирована гипертоническая энцефалопатия, в детской больнице Национального университета Чонбука. Данные 18 пациентов были исключены из анализа из-за того, что магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ) не проводилась. 17 пациентов были разделены на группы с нефрогенной АГ и гипертензией непочечного происхождения. Анализировали клинические особенности и результаты МРТ головного мозга в группах. В первой группе был диагностирован стеноз почечной артерии (4 случая), острый постстрептококковый гломерулонефрит (2), волчаночный нефрит (2) и острая почечная недостаточность (1).

В другой группе – гипертоническая болезнь (4), феохромоцитома (2), тиреотоксикоз (1) и острый промиелоцитарный лейкоз (1). Среднее систолическое артериальное давление в почечной группе детей составило $172,5 \pm 36,9$ мм рт. ст. и было выше, чем в группе без выявленной патологии почек и сосудов ($137,1 \pm 11,1$ мм рт. ст.). Судорожный синдром был наиболее распространенным неврологическим симптомом в почечной группе. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES), который является наиболее типичным признаком гипертонической энцефалопатии, был обнаружен преимущественно в почечной группе по сравнению с группой без патологии почек (66,6 % против 12,5 %), [12].

Варианты тяжелого, осложненного, в том числе гипертоническими кризами и энцефалопатией, течения АГ при гломерулонефрите у детей описываются редко. В литературе нет надежной статистики осложнения этого заболевания гипертоническими кризами, гипертензивной энцефалопатией, отеком легких. В исследовании эндокринологов из госпиталя «Медвин» г. Хайдерабада (Индия) была проанализирована причина гипертонических кризов у детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с различными причинами вторичных АГ (135 больных). У 42 (31,1 %) пациентов течение заболевания осложнялось гипертоническим кризом. Основные причины АГ включали хронический гломерулонефрит у 56 (41,5 %), эндокринные расстройства – у 21 (15,5 %), обструктивную уропатию – у 16 (11,8 %), рефлюксную нефропатию – у 12 (8,8 %) и реноваскулярные заболевания – у 5 (3,7 %). Исследователи пришли к выводу, что гипертония у детей чаще всего связана с поражением почек при хроническом гломерулонефрите и является потенциально опасной для жизни проблемой [13].

Состояние и причины резистентности к гипотензивной терапии у больных АГ с различными формами первичного и вторичного ГН мало изучены и представлены в современной литературе [14,15]. Среди возможных причин резистентного течения АГ называется ГН у больных с СКВ.

Артериальная гипертензия отягощает до двух третей случаев ГН у больных с системной красной волчанкой (SLE), способствует ускоренному атеросклерозу и является причиной высокого сердечно-сосудистого (ССР) риска. Для изучения частоты АГ и причин ее резистентного к гипотензивной терапии течения у таких больных сотрудниками отдела внутренней патологии национального университета г. Куала Лумпура (Малайзия) было проведено перекрестное исследование 64 пациентов с люпус-нефритом (ЛН), которые посещали нефрологическую и СКВ клинику в Национальном медицинском центре Малайзии. Исследовали пациентов с волчаночным нефритом (LN), которые находились в состоянии полной клинической ремиссии (КР) в течение минимум 6 месяцев, с оценочной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) выше 60 мл/мин/1,73 м². Критериями АГ были стойкое артериальное давление (АД) 140/90 мм рт. ст. и выше, зарегистрированное по меньшей мере за два посещения), КР в течение минимум 6 месяцев и СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² (скорость клубочковой фильтрации). По этим критериям 34 (53,1 %) пациента были гипертониками. Резистентность к гипотензивной терапии АГ была связана с длительностью заболевания, острым повреждением почек и высоким АД в начале LN, с более длительным интервалом для достижения КР, числом рецидивов и применением циклоспорина А (CyA). Не было никакой связи между гистологическими классами, протеинурией нефротического диапазона, индексом массы тела и окружностью талии с резистентностью АГ. Факторами, независимо связанными с эффективностью гипотензивной терапии (ГПТ), были длительность заболевания, более длительный интервал для достижения КР, количество рецидивов и проведенное лечение CyA. Авторы пришли к выводу, что распространенность АГ среди LN высока, несмотря на ремиссию заболевания. Агрессивное лечение важно для достижения ранней клинической ремиссии, предотвращения рецидивов заболевания, повышения эффективности гипотензивной терапии [5, 16].

Высокая частота резистентных к терапии форм АГ у больных с IgAN может быть связана с более выраженными возрастными изменениями сосудистой системы почек. Сотрудники отдела нефрологии и гипертензии клиники Майо (г. Rochester, США) изучили этот вопрос по данным исследования нативных биопсий почки у больных с диагнозом IgAN ($n = 1084$), проходивших лечение в клинике в 1994–2013 годах. После исключения вторичного IgAN были идентифицированы 45 пожилых пациентов с IgAN (65 лет и старше). Сто шестьдесят два человека (18–64 лет) с IgAN были случайным образом отобраны для сравнения. По сравнению с более молодыми взрослыми пациентами в группе больных пожилого возраста была отмечена более высокая частота хронической гипертензии (62,2 против 27,2%), более высокое пульсовое давление (65 ± 17 против 51 ± 15 мм рт. ст.), требующее большего количества антигипертензивных препаратов ($2,5 \pm 1,2$ против $1,7 \pm 0,7$) в период забора биоптата почки. В биоптатах почек пожилых пациентов были выявлены более выраженная степень тубулоинтерстициального фиброза и ангиосклероза. Спектр примененных гипотензивных препаратов включал использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецептора ангиотензина II (БРА) и был сходным в обеих группах [17].

Известно, что своевременное выявление первичной этиологии кардиоренального синдрома, как одной из причин резистентной АГ, остается постоянной проблемой в нефрологии. В исследовании польских нефрологов из отделения нефрологии и гемодиализа военно-медицинского института в г. Варшаве (Польша) были изучены возможности метода УЗИ почек в диагностике почечного повреждения и формирования кардио-ренального синдрома у больных с хронической АГ. Авторы предположили, что гипертоническое поражение почек можно отличить от хронического гломерулонефрита на ранней стадии хронического заболевания почек (ХБП) по данным ультразвуковой доплерографии (УЗИ).

Ими было проведено исследование у 56 мужчин (возраст 54 ± 15 лет; ИМТ $28,3 \pm 3,5$ кг/м²) с артериальной гипертензией и стабильной ХБП на стадиях II–IV (в том числе 38 – с эссенциальной артериальной гипертензией [HT-CKD]; 18 – с гломерулонефритом [GN-CKD]). В ходе исследования анализировались исследования крови, концентрация креатинина в моче (UACR), эхокардиография, мониторинг АД (ABPM), УЗИ сканирование (ИМТ) сонной артерии и ультразвуковое динамическое измерение тканевой перфузии (DTPM) коркового вещества почек. Авторы установили, что у пациентов с ХБП была снижена перфузия проксимальной части коры почки, а также уменьшена общая и проксимальная площадь артерии коры почки. Проксимальная площадь артерии коры почки $0,149$ см² и менее была признаком ХБП, связанным с артериальной гипертензией (чувствительностью 71 % и специфичностью 78 %). Сделан вывод, что данные об уменьшении площади артериальной сосудистой системы или снижении перфузии проксимальной коры почки, полученные из доплерографии, могут помочь в дифференциации гипертонической нефропатии от ХБП, связанной с гломерулонефритом [18].

Мониторинг АД у больных с ГН и АГ, в том числе амбулаторный, позволяет получить более объективную информацию о механизмах гипертензии и влиянии этого синдрома на патогенетические механизмы иммунного воспаления в сосудистых структурах почек, выявлять резистентность АГ к лечению, в том числе при ночных формах гипертензии, оценивать недостатки и особенности проводимой гипотензивной терапии и контролировать ее безопасность [2, 14].

Изучение средних значений артериального давления, индекса амбулаторной артериальной жесткости (AASI), пульсового давления (PP), вариабельности артериального давления (BPV) и циркадного ритма артериального давления с использованием амбулаторного мониторинга артериального давления (ABPM) было проведено сотрудниками отдела педиатрии

и нефрологии медицинского университета г. Варшавы (Польша) у детей с IgA- и Шенлейн-Геноха – нефропатиями (IgAN/HSN). В исследовании включили данные 48 детей (29 с IgAN, 19 с HSN) в возрасте $14,04 \pm 3,76$ года, оценили ретроспективно характер изменений 24-часового систолического и диастолического АД (24hSBP, 24hDBP), AASI, PP, систолическое и диастолическое BPV, ночное снижение АД с помощью ABPM, индекс массы тела (ИМТ), Z-показатель, характер гипотензивной терапии и биохимические показатели. Контрольную группу (КГ) составили 20 здоровых детей в возрасте $13,36 \pm 4,12$ года. По данным ABPM, плохо контролируемая артериальная гипертензия была обнаружена у 14 из 22 (63,6%) пациентов с ранее диагностированной артериальной гипертензией. Никаких различий в BPV или ночном падении BP не было обнаружено между группами всех детей с IgAN/HSN. 24hDBP значительно коррелировал с протеинурией, холестерином, триглицеридами и дозой преднизона; Z-показатель ИМТ коррелировал с SBPV, DBPV и PP. Дети с IgAN имели более высокую артериальную жесткость по сравнению со здоровыми сверстниками. У них протеинурия и гиперлипидемия являлись факторами риска повышенного диастолического артериального давления, а ожирение – фактором риска повышенной вариабельности артериального давления и пульсового давления. Авторами сделан вывод, что дети с IgAN/HSN нуждаются в регулярной оценке ABPM для раннего выявления плохого фармакологического контроля гипертензии [19].

По данным кардиологической литературы, аномальный циркадный ритм артериального давления (АД) при медикаментозной резистентности должен быть тесно связан с повреждением органов-мишеней при гипертензии [16]. Однако связь между изменениями циркадного ритма АД и повреждением почек пока изучена недостаточно. Предполагается, что изменения циркадного ритма АД, диагностируемые методом суточного мониторингирования артериального давления (СМАД), у больных с ГН могут быть связаны с изменением

функции почек и морфологическим вариантом нефропатии. Для уточнения этих предположений китайскими нефрологами у взрослых пациентов с IgA-нефропатией и АГ была изучена связь между измененным циркадным ритмом АД и выраженностью морфологических изменений почек. Исследование было проведено сотрудниками отдела нефрологии медицинского университета г. Чонгквинг (Китай). Авторы попытались ответить на вопрос: связано ли повреждение почек с аномальным ночным АД и нарушенным циркадным ритмом АД у китайских больных с IgAN. Данные клинического и 24-часового амбулаторного мониторинга АД были получены у 330 китайских пациентов с IgAN со средним АД в течение 24 часов ниже 130/80 и средним АД в дневное время ниже 135/85 мм рт. ст. Гистопатологическое повреждение почек оценивали по оксфордской классификации IgAN. Установили, что среди 330 пациентов с IgAN 35,8% страдали ночной гипертензией, 61,5% имели аномальный циркадный ритм АД, а 27,0% – ночную гипертензию без физиологического снижения АД ночью (non-dipping). По сравнению с нормотензивными пациентами, у пациентов с ночной гипертензией был выявлен значительно более высокий уровень цистатина С в крови, мочево́й кислоты в крови и были более низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а также значительно более высокий средний показатель повреждения почечной ткани. В группе «нондиппинг» (non-dipping) показатели ночного диастолического и систолического АД, мочево́й кислоты в крови и гломерулосклероза были значительно выше, тогда как СКФ – ниже, чем у дипперов. У пациентов с нондиппинг показатели экскреции натрия с мочой и повреждения почечной ткани были значительно выше, чем у пациентов-дипперов. Ночная гипертензия и измененное циркадное АД коррелировали с повреждением почечной ткани, интерстициальным фиброзом почек и атеросклерозом дуги аорты. Авторы сделали вывод, что аномальный циркадный ритм АД и ночная гипертензия являются частыми клиническими проявлениями

у китайских пациентов с IgAN с нормальным средним значением АД за 24 часа. Аномальное циркадное АД и ночная гипертензия могут ускорять прогрессирование IgAN, усугубляя дисфункцию почек и их гистопатологические повреждения [20].

Одним из основных механизмов резистентности больных с АГ к проводимой гипотензивной терапии является измененная солечувствительность (СЧ). Данные сразу нескольких клинических исследований, проведенных нефрологами в клиниках ряда стран у больных с морфологически верифицированным диагнозом ГН, подтвердили наличие у них связи АГ с повреждением интерстиция почек, изменением чувствительности к потреблению соли, при этом СЧ была тесно связана с повышением ночного АД [21, 22, 23].

Данные, полученные при проведении СМАД у больных АГ с ГН, позволяют оценить у них состояние таких органов-мишеней для АГ, как сосуды почек, сердца, головного мозга. Ряд параметров СМАД, в том числе патологический показатель вариабельности артериального давления (ВАД) в течение суток, отсутствие физиологической динамики АД в течение 24 часов и отличия средних значений АД, измеренного в последующие дни, также могут быть связаны с повреждением органов-мишеней и почек у больных ГН. Изучение этих данных при ГН было проведено сотрудниками отдела внутренней медицины университета г. Хамаматы (Япония). Авторы оценивали дневной и ночной уровни АД и его суточную вариабельность (СВВ), которая отражала кратковременные изменения АД, соотношение систолического АД (САД) в ночное время и днем (Н/Д) и 7-дневную динамику АД у 29 пациентов с нормотензивной IgAN. Результаты мониторинга сопоставили с характером структурных изменений в биоптатах почек. В исследовании было установлено, что степень артериолярного гиалиноза положительно коррелировала с возрастом пациентов, со средними значениями ночного САД, отсутствием физиологического снижения значений САД в ночное время, аномальной вариабельностью

АД в дневное и ночное время, отношением Н/Д для САД и 7-дневной динамикой САД и отрицательно коррелировала с расчетными значениями СКФ. Авторами отмечено, что кратковременные эпизоды аномальной вариабельности АД в ночное время связаны с артериолярным гиалинозом у пациентов с нормотензивной IgAN. Множественный линейный регрессионный анализ выявил, что уровень артериолярного гиалиноза, но не атеросклероза, был связан с уровнем САД за ночной период измерения или показателем вариабельности АД в ночное время после корректировки по возрасту, полу, индексу массы тела, СКФ и среднего значения ночного САД. Исследователи подтвердили, что аномальная вариабельность артериального давления (АД) в течение 24 часов и изменения показателя в разное время суток связаны с повреждением сосудов почек. Сделан вывод, что уменьшение значений ночной вариабельности АД и недостаточное его ночное снижение связаны с артериолярным гиалинозом у пациентов с еще нормотензивным течением IgAN [24].

Исходя из предположения, что протеинурия и повышение артериального давления в ночное время являются заметными маркерами риска хронического заболевания почек и тесно связаны друг с другом, но суточная экскреция белка с мочой (UPE) всегда колеблется, нефрологи из отдела нефрологии университетского госпиталя г. Йокогамы (Япония) провели исследование у пациентов ГН с минимальными признаками нефротического синдрома (MCNS). Был изучен вопрос, является ли концентрация альбумина в сыворотке крови (SAC) надежным маркером протеинурии и проведена оценка связи между циркадными изменениями АД, SAC и UPE. Для этого у пациентов с MCNS (12 мужчин и 11 женщин в возрасте 43 ± 18 лет) образцы крови и суточной мочи собирали за 3 дня до лечения, а также измеряли 24-часовое АД в течение 3 дней. Затем у пациентов проводилось интервенционное исследование для изучения циркадных изменений АД, вызванных лечением. Соотношение АД во время сна и бодрствования анализировали как показатель циркадного

АД. В 3-дневных измерениях до начала лечения средний коэффициент вариации, индекс дисперсии данных для SAC составлял 7,4%, что было заметно ниже, чем 35,7% для UPE. Уровень альбумина в крови обратно коррелировал с соотношениями систолического и диастолического АД во время сна и бодрствования за все 3 дня, в то время как суточная протеинурия (UPE) не коррелировала значимо с соотношением диастолического АД во время сна и бодрствования на 3-й день. Систолическое и диастолическое соотношения АД во время сна и бодрствования составляли 96 и 95% и были выше, чем у здоровых субъектов с 89 и 88%. Лечение снижало уровень протеинурии и гипоальбуминемии и сопровождалось снижением соотношения систолического и диастолического АД во время сна и бодрствования. Данные исследования свидетельствуют о том, что снижение SAC у пациентов с протеинурией связано с нарушением циркадного ритма АД [25].

Имеющиеся в литературе данные позволяют считать, что оценка параметров СМАД и их сопоставление с изменениями почечных гистопатологических данных у больных с ХБП с АГ могут иметь значение в выборе тактики и коррекции гипотензивной терапии при резистентной гипертензии. Для уточнения этого предположения в ретроспективном перекрестном исследовании нефрологов из Токийского медицинского университета (Япония) был проведен амбулаторный мониторинг артериального давления у больных ХБП. Исследование включало в общей сложности данные 138 пациентов ХБП с подтвержденным нефросклерозом, у которых как биопсия почки, так и амбулаторный мониторинг артериального давления были выполнены в течение одного и того же периода поступления. Почечные гистопатологические данные, включая признаки глобального гломерулосклероза, интерстициального фиброза / канальцевой атрофии и наличие артериальных поражений и поражений артериол, были оценены и проанализированы в сопоставлении с данными амбулаторного мониторинга артериального

давления. Исследователи установили, что только степень выраженности интерстициального фиброза / канальцевой атрофии имела значительную связь с повышенным средним значением дневного и ночного артериального давления. Другие гистопатологические признаки показали только тенденции или слабую связь с этими показателями. Кроме того, было показано, что умеренная степень интерстициального фиброза / канальцевой атрофии была достоверно связана как с дневным, так и ночным временем артериальной гипертензии, которая была, по данным многомерного анализа, независимой от функции почек, протеинурии и гипотензивного эффекта от антигипертензивных препаратов. Показатель отношения среднего АД в течение ночи к уровню среднего дневного давления имел значительную тенденцию к увеличению в зависимости от степени интерстициального фиброза / канальцевой атрофии. Результаты исследования позволили авторам предположить, что показатель «интерстициальный фиброз / канальцевая атрофия» является наиболее важным гистопатологическим параметром почек, связанным с изменениями ритма суточного кровяного давления, включая ночную гипертензию, в этой группе пациентов [26].

Для уточнения вопроса, связан ли аномальный циркадный ритм кровяного давления (АД) при недиабетической хронической болезни почек (ХБП) с гипоальбуминемией, нефрологи из отдела нефрологии университета г. Йокогамы (Япония) изучили взаимосвязь между циркадным ритмом АД и концентрацией сывороточного альбумина, а также исследовали показатели вегетативной нервной активности пациентов. В исследование были включены пациенты с ХБП без диабета с протеинурией ($n = 197$; 105 мужчин, 92 женщины; возраст $47,2 \pm 13,3$ года; расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин и выше) были разделены на имевших нефротический синдром (НС, NS) (NS: $n = 46$; SAC ≤ 30 г/л), группы гипоальбуминемии ($n = 65$; SAC 30–40 г/л) и нормоальбуминемии ($n = 86$; SAC ≥ 40 г/л). Пациентов, не имевших протеинурии

($n = 97$; соотношение белка и креатинина в моче ниже 30 мг/г креатинина), включили в группу сравнения. Амбулаторный 24-часовой мониторинг АД проводился у всех пациентов. Одновременно проводился спектральный анализ сердечного ритма для оценки симпатовагального баланса. Уровень АД в дневное время был ниже в группах с гипоальбуминемией и НС, чем в других группах. Среднее соотношение АД во время сна и бодрствования не отличалось между группами без протеинурии ($0,87 \pm 0,07$) и с нормоальбуминемией ($0,89 \pm 0,08$), но было значительно увеличено в группах гипоальбуминемии ($0,92 \pm 0,08$) и NS ($0,96 \pm 0,08$). Значимая обратная корреляция наблюдалась между SAC и средним соотношением АД во время сна и бодрствования ($r = -0,274$) у всех пациентов. По данным многофакторного регрессионного анализа, уровень сывороточного альбумина (SAC) и симпатовагальный баланс были предикторами повышенного соотношения АД во время сна и бодрствования в качестве зависимой переменной. Исследователями был сделан вывод, что у недиабетических пациентов с ХБП и протеинурией нарушенные циркадные ритмы АД были связаны с SAC и изменениями суточного симпатовагального баланса [27].

Характер изменений офисного и амбулаторного артериального давления (АД) при развитии терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) и резистентной АГ у больных гломерулопатией с недиабетической хронической почечной недостаточностью был исследован в работе кардиологов из клиники по борьбе с гипертензией университета г. Валенсия (Испания). В исследование были включены данные 79 пациентов: средний возраст 57 ± 11 лет, 47 мужчин, ИМТ $28 (4)$, АД $151 (25) / 92 (14)$ мм рт. ст., расчетная скорость клубочковой фильтрации $28 (14)$ мл/мин на $1,73/\text{м}^2$. Причинами почечной недостаточности были нефросклероз ($n = 33$), гломерулонефрит ($n = 19$), интерстициальный нефрит ($n = 12$) и неидентифицированные причины ($n = 15$). Средний период наблюдения составил 44 месяца (от 9 до 72 месяцев). Первичным исходом

было сочетание смерти от любой причины или развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) с потребностью начала заместительной почечной терапии. У всех пациентов проводили 24-часовой амбулаторный мониторинг АД и оценку массы левого желудочка в начале исследования. В течение периода наблюдения у 41 (52 %) пациента прогрессировала ТПН. Кроме того, 9 (11 %) пациентов умерли, четверо – еще до достижения ТПН. Общий показатель достижения конечной точки у 45 пациентов составил 6,3 на 100 пациентов в год. В многомерной модели пропорционального риска Кокса, которая включала в себя возраст, пол, статус, терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами рецептора ангиотензина II и предполагаемую скорость клубочковой фильтрации, офисное АД, не было получено дополнительной прогностической информации о риске первичного исхода. Уровень дневного амбулаторного АД и статус пациентов до начала медикаментозного лечения не различались с позиций прогнозирования конечных точек исследования. Значение ночного САД более 130 мм рт. ст. было связано с удвоением риска в дополнение к другим значимым факторам. Авторами сделан вывод, что скорость клубочковой фильтрации и аномальные ночные значения САД у исследованных были связаны с риском развития ТПН [28].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что характер течения АГ у больных с гломерулярными повреждениями существенно связан с этиологическими факторами и причинами ГН. Распространенность тяжелых и злокачественных ее форм может колебаться в значительных пределах: от 7 % при первичном ГН – IgA нефропатии, до 44 % при вторичных формах ГН, в том числе при метамфетаминовой гломерулопатии мезангиопролиферативного характера [28–30]. В то же время данные о частоте резистентных к гипотензивной терапии форм

АГ, о причинах и факторах, ее определяющих, о вариантах ее течения, осложненных, в том числе гипертоническими кризами, гипертонической энцефалопатией, изолированной систолической и ночной АГ, имеющих непосредственное отношение к прогрессированию заболевания до терминальных стадий ХБП у больных с ГН, в имеющихся информационных источниках пока малочисленны и разнородны.

Список литературы

1. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с. (серия «Национальные руководства»). ISBN 978-5-9704-1174-2. For citation: Nephrology: national guidelines / ed. by N.A. Mukhin. M.: GEOTAR-Media, 2009. 720 p. (series «National Guidelines»). ISBN 978-5-9704-1174-2.
2. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. Русский кардиологический журнал. 2009; 4 (14): 6–16. For citation: Lyusov V.A., Evsikov E.M., Teplova N.V. Etiology and factors of development and progression of severe and malignant arterial hypertension. Russian journal of cardiology. 2009; 4 (14): 6–16.
3. Sevillano AM, Cabrera J, Gutiérrez E, Morales E, Mérida E, Huerta A, Caverio T, Hernández E, Moreno JA, Praga M. Malignant hypertension: a type of IgA nephropathy manifestation with poor prognosis. Nephrologia. 2015; 35 (1): 42–9.
4. Zhang L, Li J, Yang S, Huang N, Zhou Q, Yang Q, Yu X. Clinicopathological features and risk factors analysis of IgA nephropathy associated with acute kidney injury. Ren Fail. 2016 Jun; 38 (5): 799–805.
5. Shaharir SS, Mustafar R, Mohd R, Mohd Said MS, Gafar HA. Persistent hypertension in lupus nephritis and the associated risk factors. Clin Rheumatol. 2015 Jan; 34 (1): 93–7.
6. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. Врач. 2012; 7: 24–28. For citation: Putilina M.V. the role of endothelial dysfunction in cerebrovascular diseases. Doctor. 2012; 7: 24–28.
7. Yu L, Jiang L, Zhou XJ, Zhu L, Zhang H. Common genetic variants in the chromogranin a promoter are associated with renal injury in IgA nephropathy patients with malignant hypertension. Ren Fail. 2010 Jan; 32 (1): 41–6.
8. Vankalakunti M, Malleshappa P, Hussain H, Marilingegouda A. Atypical presentation of post infectious glomerulonephritis as malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. Indian J Nephrol. 2014 Mar; 24 (2): 110–3.
9. Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. РМЖ. 2011; 9 (19): 569–573. For citation: Putilina M.V. Modern ideas about the treatment of anxiety and depressive disorders in chronic brain ischemia. RMZh. 2011; 9 (19): 569–573.
10. Jones ES, Rayner BL. Hypertension, end-stage renal disease and mesangiocapillary glomerulonephritis in methamphetamine users. S Afr Med J. 2015 Mar; 105 (3): 199–201.
11. Choe JY, Park SH, Kim JY, Jung HY, Kim SK. A case of systemic lupus erythematosus presenting as malignant hypertension with hypertensive retinopathy. Korean J Intern Med. 2010 Sep; 25 (3): 341–4.
12. Ahn CH, Han SA, Kong YH, Kim SJ. Clinical characteristics of hypertensive encephalopathy in pediatric patients. Korean J Pediatr. 2017 Aug; 60 (8): 266–271.
13. Kota SK, Kota SK, Meher LK, Sruti J, Kotni G, Panda S, Tripathy PR, Modi K. Clinical analysis of hyper-

tension in children: an urban Indian study. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013 Jul; 24 (4): 844–52.

14. Теплова Н.В., Люсов В.А., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Шарипов Р.А. Нефрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией: Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 6 (11): 590–594. For citation: Teplova N.V., Lyusov V.N., Oganov R.G., Evsikov E.M., Sharipov R.A. Nephrogenic factors of resistance formation to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension: Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015; 6 (11): 590–594.
15. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов Вальсартан (Диован) в клинической практике. РМЖ. 2005; 14: 944. For citation: Teplova N.V., Evsikov E.M. angiotensin receptor blocker Valsartan (Diovan) in clinical practice. 2005; 14: 944.
16. Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Шарипов Р.А., Харченко А.В. Изменение функции и структуры почек у больных первичной злокачественной гипертензией. Лечебное дело. 2012; 4: 116–121. For citation: Evsikov E.M., Teplova N.V., Sharipov R.A., Kharchenko A.V. changes in kidney function and structure in patients with primary malignant hypertension. Medical business. 2012; 4: 116–121.
17. Cheungpasitporn W, Nasr SH, Thongprayoon C, Mao MA, Qian Q. Primary IgA nephropathy in elderly patients. Nephrology (Carlton). 2015 Jun; 20 (6): 419–25. DOI: 10.1111/nep.12440.
18. Isobe S, Ohashi N, Ishigaki S, Tsuji N, Tsuji T, Kato A, Yasuda H. Increased nocturnal blood pressure variability is associated with renal arteriolar hyaline in normotensive patients with IgA nephropathy. Hypertens Res. 2017 Nov; 40 (11): 921–926.
19. Skrzypczak P, Mizerska-Wasiak M, Jerszow B, Ruszczykowski P, Pańczyk-Tomaszewska M. Ambulatory arterial stiffness index, blood pressure variability, and nocturnal blood pressure dip in children with IgA and Henoch-Schönlein nephropathy. Clin Nephrol. 2017 Jun; 87 (6): 301–309.
20. Lin L, Zhang H, Yang J, Zhang J, Li K, Huo B, Dai H, Zhang W, Yang J, Tan W, He Y. Nocturnal and Circadian Rhythm of Blood Pressure Is Associated with Renal Structure Damage and Function in Patients with IgA. Arch Med Res. 2016 Jan; 47 (1): 25–32.
21. Kohagura K, Ohya Y. Renal tubulointerstitial damage and salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: is the tubulointerstitium relevant beyond the glomerulus? Hypertens Res. 2015 Feb; 38 (2): 102–3.
22. Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Fukui A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Renal histopathological findings in relation to ambulatory blood pressure in chronic kidney disease patients. Hypertens Res 2015; 38: 116–122.
23. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Cianciaruso B, Zamboli P, Conte G, Gabba FB, De Nicola L. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2011; 171: 1090–1098.
24. Lubas A, Kade G, Ryzek R, Banasiak P, Dyrka P, Szamotulska K, Schneditz D, Niemczyk S. Ultrasonic evaluation of renal cortex arterial area enables differentiation between hypertensive and glomerulonephritis-related chronic kidney disease. Int Urol Nephrol. 2017 Sep; 49 (9): 1627–1635.
25. Ando D, Yasuda G. Circadian Blood Pressure Rhythm Is Changed by Improvement in Hypoalbuminemia and Massive Proteinuria in Patients with Minimal Change Nephrotic Syndrome. Cardiorenal Med. 2016 May; 6 (3): 209–15.
26. Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Fukui A, Miyazaki Y, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. Renal histopathological findings in relation to ambulatory blood pressure in chronic kidney disease patients. Hypertens Res. 2015 Feb; 38 (2): 116–22.
27. Ando D, Hirawa N, Yasuda G. Relation between circadian blood pressure rhythm and serum albumin level in non-diabetic patients with proteinuria. Blood Press. 2016; 25 (1): 44–50.
28. Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Muñoz J, Martinez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. J Hypertens. 2010 Mar; 28 (3): 602–7.

Для цитирования: Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Вечорко В.И., Корсакова Л.В., Артамонова Н.Г. Клинические особенности течения артериальной гипертензии у больных с различными формами гломерулопатий. Медицинский алфавит. 2020; (36): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-36-13-19>.

For citation: Evsikov E.M., Teplova N.V., Vechorko V.I., Korsakova L.V., Artamonova N.G. Clinical features of arterial hypertension in patients with various forms of glomerulopathy 20 Mechanisms and factors of arterial hypertension development in patients with various types of morphologically verified glomerulonephritis. Medical alphabet. 2020; (36): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-36-13-19>.