

На правах рукописи

**Фетисова**  
**Надежда Викторовна**

**Исследование особенностей реабсорбции натрия в почке  
при изменении скорости клубочковой фильтрации и  
уровня артериального давления**

14.00.48. - Нефрология

03.00.13. - Физиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2005

Работа выполнена в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, на медицинском факультете Санкт-Петербургского государственного университета и в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

***Борис Георгиевич Лукичев,***

доктор биологических наук, профессор, академик РАН

***Юрий Викторович Наточин***

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор

***Марина Сергеевна Команденко,***

доктор медицинских наук

***Яков Юрьевич Багров***

Ведущее учреждение - Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2005 г. в\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.090.01 при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого,6-8) в зале заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета.

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2005 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Т.В. Антонова**

**Актуальность проблемы.** Почти каждый третий человек на планете страдает артериальной гипертензией, из них 5% имеют вторичную гипертензию, развившуюся на фоне заболеваний почек (Лавиль М, 2000; Perneger T.V. et al., 1997). Патология почек является частой причиной артериальной гипертензии, и относится к факторам высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Почечная гипертензия отличается устойчивостью к терапии и прогрессирующим течением, усугубляет течение заболевания почек и способствует быстрому наступлению и прогрессированию хронической почечной недостаточности.

Основными причинами формирования труднокорректируемой артериальной гипертензии считают ишемию почек с последующей гиперпродукцией ренина и истощением выработки депрессорных гормонов и прогрессирующее снижение способности почек выводить ионы натрия и другие осмотически активные вещества, что приводит к задержке в организме натрия и воды (Кутырина И.М., 2000). Несмотря на огромное количество исследований, посвященных изучению механизмов развития почечной гипертензии, выбору оптимальной гипотензивной терапии, несмотря на наличие подробных рекомендаций ВОЗ-МОГ, успех в лечении артериальной гипертензии остается недостаточным. Около 90% пациентов, страдающих патологией почек, остаются с высоким артериальным давлением, несмотря на получаемую терапию (Ridao N. et al., 2001; Vakris G.L., 2003). Поэтому дальнейшие исследования, направленные на изучение особенностей работы почек, связанных с развитием устойчивой артериальной гипертензии, и использование физиологических подходов к анализу изменений артериального давления остаются актуальными.

В нефрологической практике, особенно при лечении артериальной гипертензии у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, используются, в основном, петлевые диуретики как наиболее сильные и сохраняющие свою эффективность даже при терминальной почечной недостаточности. Крайне широкое применение диуретиков требует оценки факторов, влияющих на эффективность диуретика. Фуросемид является сильным диуретиком и в тоже время наименее токсичным препаратом, поэтому был использован в нашем исследовании.

**Цель работы** - анализ особенностей реабсорбции натрия и роли функционального состояния почек в развитии труднокорректируемой артериальной гипертензии при сниженной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с заболеванием почек на фоне введения фуросемида.

### **Задачи работы.**

1. Исследование взаимосвязи между диуретическим и натрийуретическим действием фуросемида и динамикой артериального давления в условиях сниженной скорости клубочковой фильтрации.
2. Выявление функциональных особенностей работы почек при хронической почечной недостаточности, анализ особенностей реабсорбции натрия при изменении скорости клубочковой фильтрации.
3. Оценка влияния изменений функционального состояния почек на выраженность гипотензивного действия фуросемида.
4. Изучение влияния клинических особенностей течения заболевания почек на развитие устойчивости артериальной гипертензии к гипотензивной терапии.
5. Изучение влияния клинических особенностей течения заболевания почек на развитие устойчивости артериальной гипертензии к гипотензивному действию фуросемида.

**Научная новизна.** Впервые с помощью физиологического анализа работы почек показано, что в условиях сниженной скорости клубочковой фильтрации диуретическая и натрийуретическая реакция на однократное введение фуросемида не отличается у пациентов со снижением артериального давления до нормальных значений и при отсутствии нормализации артериального давления.

Показано, что после диуретической и натрийуретической реакции на введение фуросемида у пациентов, не достигших нормального артериального давления, выведение натрия резко снижено по сравнению с пациентами, достигшими нормализации артериального давления.

Обнаружено, что у пациентов с недостаточной гипотензивной реакцией на введение фуросемида концентрация ионов калия в сыворотке крови была ниже, а его экскреция почкой выше, чем у пациентов с нормализацией артериального давления.

Снижение артериального давления после однократного введения фуросемида у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации менее выражено при исходно более высоком уровне артериального давления.

**Положения, выносимые на защиту.** Усиление реабсорбции натрия в почках снижает силу гипотензивного действия фуросемида.

Анализ суточной динамики мочеотделения позволяет выявить особенности натрийуреза, способствующие развитию устойчивой артериальной гипертензии у обследованного больного.

Развитие устойчивости артериальной гипертензии к диуретикам и развитие устойчивости гипертензии к другим гипотензивным препаратам связано с одинаковыми особенностями течения заболевания почек.

Большое значение для формирования устойчивой артериальной гипертензии имеет длительность существования гипертензии.

Развитие устойчивой артериальной гипертензии в значительной степени зависит от совместных усилий врача и пациента, касающихся соблюдения режима терапии и выбора тактики лечения артериальной гипертензии.

**Практическая значимость работы.** Сведения, полученные в ходе настоящей работы, позволяют прогнозировать и активно препятствовать развитию устойчивой артериальной гипертензии у больных с заболеванием почек. Анализ суточной динамики мочеотделения и использование физиологических подходов к анализу гипотензивного действия фуросемида позволяет объяснить механизмы устойчивости артериальной гипертензии и дифференцированно подходить к назначению мочегонной терапии, то есть позволяет прогнозировать эффективность фуросемида как гипотензивного средства у больных с заболеванием почек до применения лекарственных препаратов.

**Внедрение в практику.** Результаты проведенного исследования внедрены - в практику Городского консультативного нефрологического центра с целью повышения эффективности лечения устойчивой артериальной гипертензии у больных с хронической почечной недостаточностью.

**Апробация работы.** Результаты исследования доложены и обсуждены на IX Всероссийской конференции по физиологии почек (Санкт-Петербург, 2001 г), на 4-й Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей "Человек и его здоровье" (Санкт-Петербург, 2001г), 5-й Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей "Человек и его здоровье" (Санкт-Петербург, 2002г), на III Всероссийской конференции "Механизмы функционирования висцеральных систем" (Санкт-Петербург, 2003г), на 7-й Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей "Человек и его здоровье" (Санкт-Петербург, 2004г), на Всероссийской конференции "Болезни почек: эпидемиология, диагностика, лечение" (Кызыл, 2004 г).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов, трех глав результатов

исследования, обсуждения результатов, выводов, списка литературы, включающего 172 источника. Диссертация иллюстрирована 52 таблицами и 27 рисунками.

### **Материалы и методы исследования**

Объекты исследования *Клиническая характеристика больных*: обследовано 103 пациента, имеющие хроническую патологию почек с развитием вторичной артериальной гипертензии (АГ) и хронической почечной недостаточности (ХПН). Все пациенты находились на стационарном лечении. *Описание исследования*: исследование проходило в два основных этапа. На I-ом этапе были выделены две группы пациентов в зависимости от уровня артериального давления (АД) в период включения в исследование и устойчивости АГ к проводимой терапии. 1-ая группа включала 42 пациента в возрасте от 23 до 77 лет (23 мужчины и 19 женщин) с нормальным рабочим АД, у которых нормализация АД была достигнута на фоне обычной гипотензивной терапии. 2-ая группа включала 61 пациента в возрасте от 18 до 76 лет (34 мужчины и 27 женщин) с повышенным АД, несмотря на получаемую гипотензивную терапию. На этом этапе исследования проводилось сравнение таких данных, как: пол, возраст, длительность заболевания почек, сроки появления АГ и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), особенности течения основного заболевания почек, наличие и выраженность отеков и протеинурии, морфологическая картина поражения почек, характер проводимой терапии, соблюдение пациентом режима лечения. На II-ом этапе исследования пациентам с повышенным АД вводили внутривенно фуросемид. Исследование проводили в течение нескольких суток, в зависимости от гипотензивной реакции на введение фуросемида, при этом пациенты получали ранее назначенную терапию, исключая диуретики. В течение 1-х, 2-х и 3-х суток проводили раздельный сбор всех проб мочи при произвольном мочеиспускании, измерение АД через равные интервалы времени, контроль объема выпитой жидкости.

1-е сутки: все пациенты (61 человек) проходили исследование без приема фуросемида. 2-е сутки: всем пациентам (61 человеку) однократно, в 8 часов утра, внутривенно вводили фуросемид в дозе ~1 мг/кг (большинство получало 80 мг фуросемида, при СКФ < 30 мл/мин - 120 мг). Перед введением фуросемида производился забор крови. 3-е сутки: Если у больного АД нормализовалось, то есть снизилось до 140/90 мм рт. ст. и ниже, то на 3-е сутки он фуросемид не получал (24 человека). В случае, если у больного АД снижалось, но оставалось выше, чем 140/90 мм рт. ст., то на 3-е сутки он получал фуросемид, но в меньшей дозе (9 человек). Пациенты, у которых АД оставалось на прежнем уровне,

получали большую дозу фуросемида (120-160 мг) (23 человека). Если у больного АД нормализовалось, но имело тенденцию к концу суток к повышению, то на 3-е сутки он вновь получал фуросемид, но в меньшей дозе (4 человека).

Методы исследования. *Осмоляльность* сыворотки крови и мочи оценивали методом осмометрии на осмометре МТ-4 (Россия). *Определение концентрации креатинина* проводили по методу Поппера (Popper et al, 1937) в модификации Наточина и Шахматовой (Наточин, Шахматова, 1973) на спектрофотометре СФ-16 (ЛОМО, Россия). *Определение концентрации ионов натрия и калия* проводили в разведенных дистиллированной водой пробах методом пламенной фотометрии на пламенном фотометре Corning-410 (Англия) в воздушно-пропановом пламени с использованием стандартных растворов (Ciba Corning, Англия). Статистическая обработка проводилась с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики и с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0, Statgraphics v.7.0 и др.).

### **Результаты исследования**

#### *Клиническая характеристика пациентов с легко корригируемой и устойчивой АГ*

Данные группы не различались по полу ( $p > 0,1$ ), возрасту (средний возраст в группах составил  $53,1 \pm 1,6$  и  $50,2 \pm 2,1$  лет, соответственно;  $p > 0,05$ ) и степени снижения СКФ (в группе пациентов с нормальным АД СКФ в среднем составила  $29,6 \pm 2,0$  мл/мин, в группе с высоким АД -  $34,4 \pm 2,7$  мл/мин;  $p > 0,1$ ). На момент начала исследования группы достоверно различались по уровню систолического и диастолического АД ( $p < 0,001$ ). У пациентов с устойчивой АГ еще до начала гипотензивной терапии, то есть в дебюте гипертензии, наблюдался более высокий уровень как систолического ( $p < 0,003$ ), так и диастолического ( $p < 0,02$ ) АД. Положительная корреляция уровня систолического АД ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ) и диастолического АД ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ) в дебюте гипертензии с уровнем АД, наблюдающегося перед началом исследования, указывает на то, что склонность к высоким цифрам АД сохраняется на протяжении всего заболевания. Результаты множественного регрессионного анализа доказывают, что уровень АД неуклонно нарастает с увеличением продолжительности АГ ( $p < 0,001$ ). Зависимость между длительностью АГ и уровнем АД носит нелинейный характер. Уровни систолического и диастолического АД претерпевают наибольшие изменения в первые 5 лет существования АГ - в этот период средние значения систолического АД возрастают почти на 15 мм рт. ст., и диастолического - более, чем на 5 мм

рт. ст., далее темпы роста АД замедляются и приобретают практически линейный характер. Обращают на себя внимание и значимые изменения эффективности гипотензивной терапии, по мере нарастания высоты гипертензии, эффективность терапии прогрессирующе снижается, то есть у все большей части пациентов АД остается повышенным - через 10 лет после появления АГ менее 30% пациентов имеют нормальное АД ( $r=0,30$ ;  $p<0,002$ ).

При таких заболеваниях, как хронический пиелонефрит, поликистозная болезнь и гипертонический нефросклероз, гипертензия отличалась устойчивостью к терапии. АГ, развившаяся на фоне амилоидоза, напротив, легко корригировалась ( $p<0,01$ ). Устойчивость АГ при хроническом гломерулонефрите (ГН) зависела от морфологической формы ГН. Так при мембранозно-пролиферативном ГН устойчивая гипертензия наблюдалась в 15 из 16 случаев, тогда как при мезангио-пролиферативном ГН - в 12 из 27 случаев ( $\chi^2=8,45$ ;  $p<0,004$ ). Течение мембранозно-пролиферативного ГН отличалось более ранним началом АГ по отношению к дебюту заболевания почек ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ) и более высокими цифрами систолического АД, как в дебюте гипертензии ( $r=0,50$ ;  $p<0,001$ ), так и на момент включения в исследование ( $r=0,66$ ;  $p<0,001$ ), и более высокими цифрами диастолического АД на момент включения в исследование ( $r=0,43$ ;  $p<0,004$ ). В группе с хорошо корригируемой АГ повышение АД в течение заболевания сопровождалось большей протеинурией ( $\chi^2=11,28$ ;  $p<0,01$ ). На момент начала исследования группы не отличались по наличию отеков, у 83% обследованных отеков не было. Но ранее, в анамнезе, в группе с хорошо корригируемой АГ отеки чаще появлялись именно при повышении АД - у 16 (84,2%) из 19 пациентов, имевших отеки в анамнезе, тогда как в группе с устойчивой АГ - только у 15 (57,7%) из 26 пациентов гипертензия сопровождалась отеками, и из 13 пациентов, у которых гипертензия протекала без отеков, 11 (84,6%) страдали труднокорригируемой АГ ( $p<0,03$ ). Данное наблюдение подтверждается значимой корреляцией уровня АД и частотой возникновения отеков на фоне повышения АД в анамнезе (для систолического давления  $r=-0,36$ ;  $p<0,02$ ). Схожая картина наблюдалась и в отношении нефротических отеков. Пациенты с более высоким АД отличались меньшей частотой возникновения нефротических отеков в анамнезе (для систолического давления  $r=0,49$ ;  $p<0,001$ , для диастолического давления  $r=0,41$ ;  $p<0,006$ ). На момент начала исследования из 19 пациентов, не ограничивающих потребление хлорида натрия, 18 (94,7%) имели высокие цифры АД, тогда как у 40 из 82 (48,8%) пациентов, ограничивающих потребление хлорида натрия, АД было нормальным ( $\chi^2=10,38$ ;  $p<0,001$ ). Важность ограничения хлорида натрия



подтверждается положительной корреляцией между степенью потребления хлорида натрия и уровнем АД (для систолического АД  $r=0,39$ ;  $p<0,001$ , для диастолического АД  $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ). Нами получены косвенные указания на большую эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в профилактике устойчивой АГ. Так большинство пациентов, получавших в анамнезе ( $p<0,01$ ) или в период исследования ( $\chi^2=26,31$ ;  $p<0,006$ ) ингибиторы АПФ, имели нормальное АД. Важную роль играет и постоянство приема гипотензивных препаратов. Из 25 пациентов, принимавших гипотензивные препараты нерегулярно, у 21 (84,0%) АГ корректировалась достоверно хуже, чем при постоянном приеме, когда устойчивая АГ встречалась только у 36 из 65 (55,4%) обследованных ( $\chi^2=5,19$ ;  $p<0,02$ ).

Таким образом, устойчивость АГ к терапии или, иными словами, эффективность гипотензивной терапии, определяется множеством факторов, наиболее важными из которых для клинической практики представляются: длительность АГ; морфологический тип гломерулонефрита; характер проводимой терапии; соблюдение пациентом рекомендаций по приему препаратов и потреблению хлорида натрия.

#### ***Гипотензивное действие фуросемида и функциональное состояние почек***

Введение фуросемида позволило выделить такие особенности реакции АД, как наличие или отсутствие гипотензивного эффекта от введения препарата, скорость наступления ответа или отсроченность эффекта, стойкость нормализации АД; в зависимости от реакции АД пациенты были разделены на группы для оценки функционального состояния почек. Гипотензивный эффект оценивался как положительный при снижении АД ниже 140/90 мм рт. ст. в течение суток после введения фуросемида.

#### ***Оценка функционального состояния почек до введения фуросемида***

В ходе исследования после первого или второго введения фуросемида 34 пациента достигли целевого уровня АД, у 27 пациентов АД осталось выше целевого уровня.

Средние значения концентрации креатинина, осмотически активных веществ и натрия в сыворотке крови в обеих группах были одинаковыми ( $p>0,1$ ). Концентрация калия была достоверно выше у пациентов, достигших целевого уровня АД ( $5,3\pm 0,1$  ммоль/л), чем у пациентов второй группы ( $4,6\pm 0,1$  ммоль/л) ( $t=3,32$ ;  $p<0,002$ ). Средний уровень СКФ в группах был одинаковый. В группе пациентов, достигших целевого уровня АД, клиренс креатинина колебался в течение суток от  $36,6\pm 4,4$  мл/мин днем до  $31,2\pm 3,4$  мл/мин ночью, в группе пациентов, не

достигших целевого уровня АД, соответственно, от  $31,1 \pm 4,1$  до  $38,9 \pm 5,3$  мл/мин ( $p > 0,5$ ). То есть гипотензивная реакция на фуросемид не была связана со степенью почечной недостаточности. Средние значения суточного диуреза также были одинаковыми -  $1536 \pm 73,2$  мл в группе пациентов, достигших нормального АД, и  $1692 \pm 81,2$  мл в группе пациентов, не достигших нормального АД, ( $p > 0,2$ ). Минутный диурез в рассматриваемых группах в течение суток не претерпевал существенных изменений и в группе пациентов, достигших нормального АД составил от  $0,8 \pm 0,1$  мл/мин в утренние часы до  $1,1 \pm 0,1$  мл/мин в вечерние часы, и в группе пациентов, не достигших нормального АД -  $0,9 \pm 0,1$  -  $1,2 \pm 0,1$  мл/мин ( $p > 0,3$ ). В утренние часы (с 6 до 12 часов) у пациентов, не достигших нормального АД, отмечались большие скорости выведения осмотически активных веществ и натрия, чем у пациентов, достигших нормального АД. Различия в величине экскретируемой фракции натрия не достигали статистической значимости ( $p > 0,1$ ). Средние величины скорости реабсорбции осмотически свободной воды в обеих группах имели положительные значения на протяжении суток. Разница по данному показателю оставалась статистически незначимой ( $p > 0,06$ ). Наблюдались существенные отличия между группами в выведении ионов калия. У пациентов, не достигших нормального АД, скорость выведения и величина экскретируемой фракции калия выше, чем у пациентов, достигших нормального АД ( $p < 0,05$ ).

Из представленных результатов видно, что нормализация АД под влиянием фуросемида не зависит от степени снижения СКФ, концентрации в крови осмотически активных веществ и ионов натрия. У пациентов, не достигших нормального АД, уже до введения фуросемида больше выводилось натрия, калия и осмотически активных веществ, чем у пациентов, достигших нормального АД, особенно в утренние часы. Обращает на себя внимание, что у пациентов, достигших нормального АД, в крови была выше концентрация ионов калия, а выводилось с мочой значительно меньше, чем у пациентов с высоким АД.

Данные, полученные при рассмотрении других групп пациентов, аналогичны выше представленным результатам, так как из 34 пациентов, нормализовавших АД в ходе данного исследования, 28 достигли целевого уровня давления именно после 1-го введения фуросемида и у 26 пациентов давление оставалось на достигнутом уровне до конца исследования. Пациенты, которые достигли нормального АД после 2-го введения фуросемида, не имели статистически незначимых отличий по исходным показателям работы почек от пациентов, не достигших целевого уровня давления.

### Функциональное состояние почек до и после введения фуросемида

А. Группа пациентов, достигших нормального АД в ходе исследования

Под влиянием фуросемида в течение 8 часов отмечено увеличение минутного диуреза в 3-3,5 раза по сравнению с исходным уровнем ( $t=6,56$ ;  $p<0,001$ )(рис. 1).

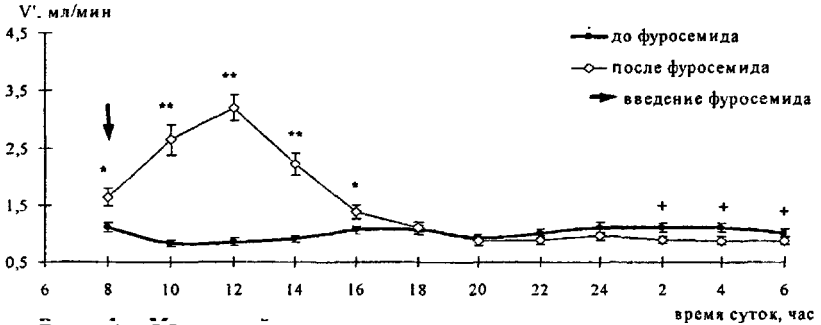


Рис. 1. Минутный диурез у пациентов, достигших нормального АД, после 1-го и 2-го введения фуросемида ( $n=34$ )

Примечание: + -  $p<0,05$ ; \* -  $p<0,01$ ; \*\* -  $p<0,001$  (здесь и далее)

В этот же период наблюдались изменения и других показателей функции почек, отражающих действие фуросемида. В ночные часы отмечено снижение минутного диуреза на  $-0,2$  мл/мин ниже исходного уровня ( $p<0,02$ ). После введения фуросемида в течение всех суток не происходило существенного изменения СКФ ( $p>0,09$ ).

В течение 1-х и 2-х суток исследования у всех пациентов каждые 2 часа контролировалось АД.

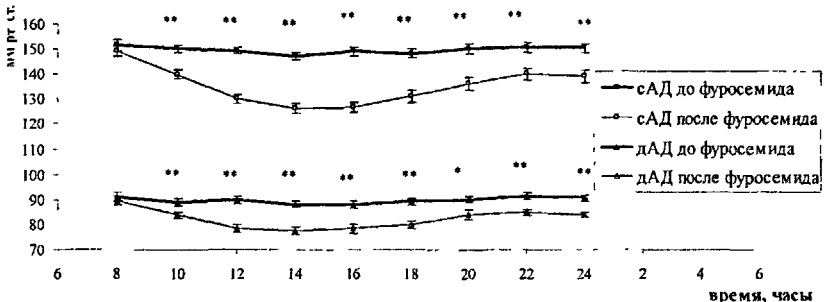
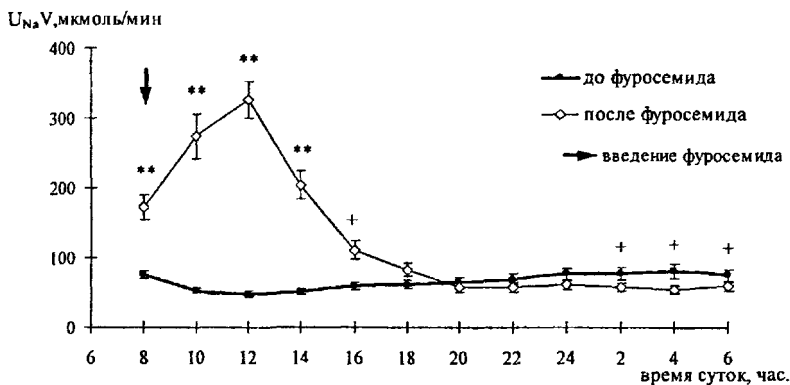


Рис. 2. АД у пациентов, достигших нормального АД после 1-го и 2-го введения фуросемида ( $n=34$ )

На рис. 2 видно, что уже через 2 часа после первого введения фуросемида произошло значимое снижение как систолического, так и диастолического АД ( $p < 0,001$ ). АД оставалось в пределах нормальных значений до конца суток, несмотря на снижение минутного диуреза и выведения натрия ниже исходного уровня в вечернее время.

Как видно на рис. 3, в течение 8 часов после введения фуросемида, наблюдалось увеличение выведения натрия в 4 - 6 раз ( $p < 0,001$ ), - в ночные часы наблюдалось снижение скорости выведения натрия на  $\sim 15-20$  мкмоль/мин ниже исходного ( $p < 0,02$ ).



**Рис. 3. Выведение натрия у пациентов, достигших нормального АД, после 1-го и 2-го введения фуросемида (n=34)**

В первые 10 часов после введения фуросемида наблюдались аналогичные изменения величины экскретируемой фракции натрия ( $p < 0,0001$ ), но в вечерние часы, когда происходило снижение выведения натрия (рис. 3), экскретируемая фракция натрия оставалась выше исходного уровня, хотя разница была уже статистически незначима ( $p > 0,3$ ). В течение 8 часов после введения фуросемида, скорость выведения калия возрастала в 2 раза ( $p < 0,001$ ). В дальнейшем, как и в случае с натрием, выведение калия снижалась ниже исходного уровня, но статистически значимое снижение наблюдалось только с 20 до 22 часов ( $t_d = 2,90$ ;  $p < 0,01$ ). Экскретируемая фракция калия возрастала также в 2 раза ( $p < 0,001$ ), и оставалась выше исходного уровня до конца суток.

**Б. Группа пациентов, не достигших нормального АД в ходе исследования**

В течение первых 6 часов после введения фуросемида, как видно на рис. 4, наблюдалось значимое увеличение минутного диуреза в 2,5-3 раза ( $p < 0,001$ ). В данной группе продолжительность и выраженность диуретического ответа была меньше, чем в группе пациентов, достигших

нормального АД. Более того, у пациентов, не достигших нормального АД, после окончания действия фуросемида, с 20 часов вечера до 4 часов ночи (в течение 8 часов), отмечено гораздо более длительное и выраженное снижение минутного диуреза ( $p < 0,005$ ), чем у пациентов, достигших нормального АД (рис. 1).

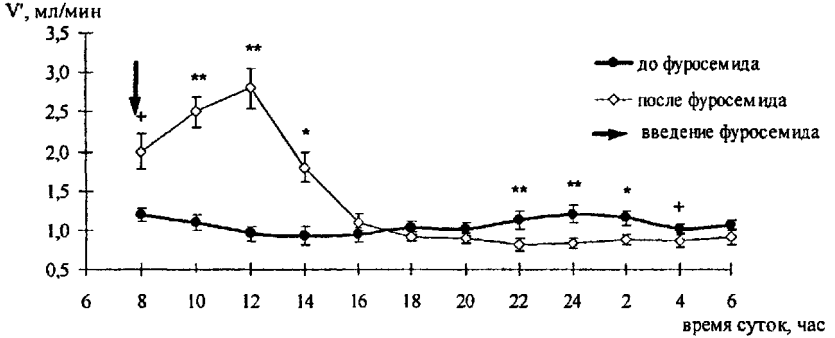


Рис. 4. Минутный диурез у пациентов, не достигших нормального АД (n=27)

В данной группе пациентов отмечалось небольшое статистически значимое снижение АД, особенно в первые 4 часа после введение фуросемида, но оставалось значительно выше, чем 140/90 мм рт. ст. (рис. 5). Более того, диастолическое АД после прекращения действия фуросемида возвратилось на прежний уровень.

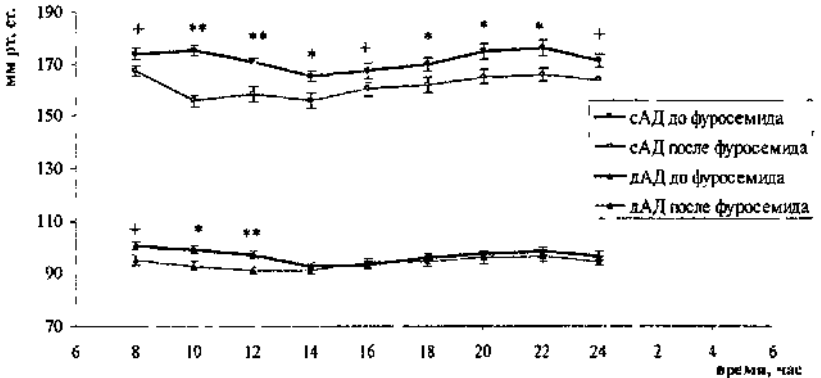


Рис. 5. АД у пациентов, не достигших нормального АД после 1-го и 2-го введения фуросемида (n=27)

Таким образом, у пациентов рассматриваемой группы, несмотря на яркую диуретическую реакцию, снижение АД было значительно менее выражено, чем у пациентов предыдущей группы ( $p < 0,03$ ).

С 12 часов утра до 22 часов вечера, то есть через 4 часа после введения фуросемида, наблюдалось снижение СКФ на  $-6-9$  мл/мин ниже исходного уровня ( $p < 0,02$ ), чего не было в группе, достигшей нормализации АД. Выведение натрия возросло в 3 - 4 раза (см. рис. 6).

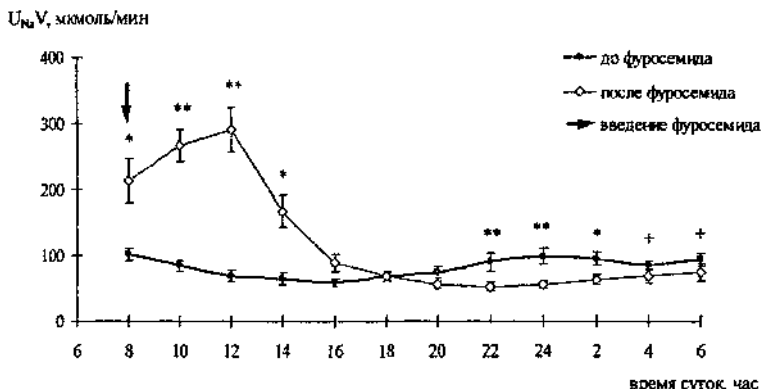


Рис. 6. Выведение натрия у пациентов, не достигших нормального АД ( $n=27$ )

Как видно на рис. 10, уже через 10 часов после введения фуросемида, выведение натрия значимо снизилось ниже исходного уровня. Возрастание величины экскретируемой фракции натрия в 2,5 раза наблюдалось в течение 8 часов после введения фуросемида, но уже после 18 часов, как и выведение натрия, величина экскретируемой фракции натрия упала ниже исходного уровня ( $p < 0,004$ ). Выведение калия увеличилось с 8 до 14 часов до  $55,4 \pm 4,2$  мкмоль/мин по сравнению с исходным уровнем  $31,6 \pm 3,3$  мкмоль/мин ( $t_d=4,20$ ;  $p < 0,001$ ). Но уже после 14 часов выведение калия становится меньше исходного, и такое снижение достигает статистической значимости в вечернее и ночное время ( $p < 0,01$ ). Экскретируемая фракция калия с 8 до 14 часов увеличилась в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), далее также снизилась ниже исходного уровня ( $p < 0,01$ ).

Пациентам с недостаточным гипотензивным ответом на третьи сутки вводили фуросемид в дозе в 1,5 раза превышающей первую дозу, для усиления диуретического и гипотензивного ответа. Но диуретическая и натрийуретическая реакция почек не становилась продолжительней - также наблюдалась в течение первых 6 часов, а снижение показателей выведения электролитов проявлялось гораздо раньше - через 8 часов

после введения фуросемида, и продолжалось до конца суток. АД осталось высоким у 29 из 36 пациентов, повторно получавших фуросемид. То есть, повторное введение нарастающей дозы диуретика не привело к увеличению диуреза, натрийуреза и снижению АД.

Диуретический и натрийуретический ответ на фуросемид в обеих группах не позволяет связать отсутствие гипотензивного ответа с изменением чувствительности почек к петлевым диуретикам у пациентов, не достигших нормального АД. Сопоставление изменений в работе почек под влиянием фуросемида в изучаемых группах показало, что у пациентов, достигших нормального АД, значимые изменения выведения жидкости, осмотически активных веществ, натрия и калия наблюдались в течение более длительного времени, чем у пациентов, не достигших нормального АД. Особенно важным представляется то, что у пациентов, достигших нормального АД, в вечернее и ночное время наблюдалось небольшое снижение показателей выведения электролитов ниже исходного уровня, в отличие от противоположной группы, где изучаемые показатели снижались значительно ниже исходного уровня после прекращения действия фуросемида. Такие изменения указывают на усиление процессов реабсорбции в данной группе пациентов, с чем связано и укорочение диуретического эффекта фуросемида и недостаточная гипотензивная реакция.

#### *Оценка функционального состояния почек после введения фуросемида*

Для оценки различий в реакции почек на введение фуросемида у пациентов рассматриваемых групп было проведено сравнение прироста в скорости выведения натрия ( $\Delta U_{Na} V$ ) под влиянием фуросемида, однако статистически значимых отличий между группами по данному показателю не выявлено. У пациентов, достигших нормального АД, наблюдались меньшие величины реабсорбции осмотически свободной воды (у них данный показатель колебался в течение суток от  $-0,1 \pm 0,1$  до  $0,2 \pm 0,1$  мл/мин), чем в группе пациентов, не достигших нормального АД (соответственно  $0,1 \pm 0,1$  -  $0,3 \pm 0,1$  мл/мин), указанные различия достигали статистической значимости с 10 до 12 часов дня, в период максимума действия фуросемида ( $p < 0,05$ ). То есть, у пациентов, достигших нормального АД, под влиянием фуросемида прекращалась реабсорбция осмотически свободной воды, в отличие от пациентов, не достигших нормального АД. Концентрационный показатель и величина экскретируемой фракции калия был выше на протяжении всех суток у пациентов, не достигших нормального АД ( $p < 0,02$ ;  $p < 0,006$ ). То есть, у пациентов, сохранивших высокое АД, по сравнению с пациентами, нормализовавшими АД, усиление секреции способствовало выведению большего количества калия.

Отмеченные отличия позволяют говорить о более интенсивных процессах реабсорбции электролитов у пациентов, не достигших нормального АД, по сравнению с пациентами, достигшими нормального АД, что, вероятно, и определяет устойчивость АГ к применяемой терапии.

*Клиническая характеристика пациентов, в зависимости от реакции почек на введение фуросемида.*

После первого или второго введения фуросемида у 34 пациентов АД достигло нормальных значений ( $133,7 \pm 1,3 / 81,6 \pm 1,1$  мм рт. ст.), а у 27 пациентов АД осталось повышенным ( $159,9 \pm 2,4 / 95,1 \pm 2,8$  мм рт. ст.) ( $p < 0,0001$ ). Рассматриваемые группы и в дебюте заболевания и перед введением фуросемида имели разный уровень АД, у пациентов с более высокой АГ эффективность диуретической терапии оказалась значительно ниже ( $p < 0,001$ ), несмотря на то, что пациентам с более высокими цифрами АД вводились большие дозы фуросемида ( $t = 2,79$ ;  $p < 0,007$ ). Податливость АД коррекции фуросемидом не была связана с полом, средний возраст в группе пациентов, не достигших нормального АД, был больше ( $56,5 \pm 1,3$  лет), чем в первой группе ( $49,2 \pm 3,0$  лет) ( $p < 0,03$ ). Гипотензивный ответ наблюдался чаще при длительности АГ до 10 лет. Так из 22 пациентов, страдающих АГ менее 10 лет, 17 (77,3%) достигли нормального АД, тогда как пациенты, страдающие АГ более 10 лет, менее чем в 50% случаев нормализовали АД ( $p < 0,02$ ). Статистически значимой связи между характером заболевания почек и реакцией на фуросемид не обнаружено, но при мезангио-пролиферативном ГН фуросемид был значительно более эффективен, чем при мембранозно-пролиферативном ГН ( $\chi^2 = 8,93$ ;  $p < 0,003$ ). По сравнению с мезангио-пролиферативным ГН, мембранозно-пролиферативный ГН отличается более высоким уровнем АД (для систолического АД -  $r = 0,89$ ;  $p < 0,001$ , для диастолического АД -  $r = 0,67$ ;  $p < 0,03$ ). Пациенты, у которых в прошлом повышение АД сопровождалось отечным синдромом, чаще на введение фуросемида отвечали снижением АД ( $\chi^2 = 5,23$ ;  $p < 0,03$ ). Пациенты, ограничивающие потребление хлорида натрия, намного легче снижали АД под влиянием фуросемида, чем пациенты, потребляющие хлорид натрия без ограничения ( $\chi^2 = 9,35$ ;  $p < 0,004$ ). Пациенты, получавшие в анамнезе ингибиторы АПФ, лучше отвечали на фуросемид. Так из 26 пациентов, получавших ранее ингибиторы АПФ, 18 (69,2%) достигли нормального АД, а из 15 пациентов, получавших Р-блокаторы и/или гипотензивные средства центрального действия без ингибиторов АПФ, только у 1 (6,7%) нормализовалось АД ( $\chi^2 = 26,78$ ;  $p < 0,009$ ) Прямой зависимости реакции АД на введение диуретика от постоянства приема гипотензивных препаратов в прошлом не



обнаружено, но получена статистически значимая корреляция между постоянством гипотензивной терапии и уровнем АД (для систолического АД  $r=0,58$ ;  $p<0,001$ , для диастолического АД  $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ), значит, нерегулярный прием препаратов также способствует формированию устойчивой АГ.

Таким образом, снижение АД под действием диуретика, так же как и под влиянием обычной гипотензивной терапии, как показано выше, зависело от длительности существования АГ, морфологического типа ГН, характера ранее проводимой гипотензивной терапии, появления отеков при повышении АД и соблюдения пациентом рекомендаций по ограничению потребления хлорида натрия.

Полученные результаты указывают на значение характера течения заболевания почек, лечебной тактики, интенсивности процессов реабсорбции натрия в почках в формировании труднокорректируемой АГ, указывают на объемзависимый механизм лабильной АГ. Предлагаемая нами методика оценки ионовывделительной функции почек позволяет оценить особенности реабсорбции натрия до и после введения диуретика и позволяет предвидеть силу гипотензивного ответа на введение фуросемида. Полученные данные помогут прогнозировать развитие устойчивой АГ у пациентов, проводить профилактику прогрессирования АГ и подбирать адекватную терапию.

### Выводы

1. Гипотензивное действие фуросемида в условиях сниженной скорости клубочковой фильтрации, при одинаковой силе диуретического и натрийуретического ответа на введение диуретика, обусловлено интенсивностью реабсорбции натрия в почках.

2. У пациентов с устойчивой артериальной гипертензией наблюдается выраженное и продолжительное снижение выведения жидкости, натрия и иных осмотически активных веществ после окончания действия фуросемида без изменения скорости клубочковой фильтрации в этот период, что указывает на усиление их реабсорбции в почке.

3. Анализ суточной динамики мочеотделения, позволил обнаружить до введения фуросемида большее выведение натрия и, особенно, калия с мочой в утренние часы и снижение выведения электролитов после введения фуросемида у пациентов с устойчивой артериальной гипертензией, по сравнению с пациентами с легкокорректируемой гипертензией,

4. Клинические факторы, способствующие развитию устойчивой гипертензии, являются общими для гипертензии устойчивой к стандартной гипотензивной терапии и устойчивой к введению

диуретиков, то есть податливость артериальной гипертензии коррекции не связана со специфическим действием гипотензивных препаратов, а связана с механизмами развития самой гипертензии.

5. Длительность гипертензии и уровень артериального давления оказывают наибольшее влияние на развитие труднокорректируемой артериальной гипертензии. При длительности гипертензии менее 10 лет стандартная гипотензивная терапия эффективна более чем в 55% случаев, а при длительности 10 лет и более - эффективность становится менее 30%.

6. Характер протеинурии и отеков, степень потребления хлорида натрия, то есть признаки характерные для объемзависимой гипертензии, указывают на большую эффективность гипотензивной и диуретической терапии.

7. Развитию устойчивой артериальной гипертензии способствуют такие модифицируемые факторы, как позднее начало терапии, нерегулярный прием гипотензивных препаратов и избыточное потребление хлорида натрия и воды.

#### Практические рекомендации

1. Для предотвращения развития устойчивости артериальной гипертензии к гипотензивной терапии в условиях хронической почечной недостаточности необходимо раннее назначение гипотензивной терапии, включение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в схему лечения, регулярный прием гипотензивных препаратов и ограничение потребления хлорида натрия пациентом.

2. Для выявления у пациента труднокорректируемой артериальной гипертензии целесообразна оценка особенностей и длительности течения заболевания почек и выявление признаков объемнезависимой артериальной гипертензии.

3. При недостаточном гипотензивном эффекте диуретиков в условиях сниженной скорости клубочковой фильтрации анализ суточной динамики мочеотделения до и после введения фуросемида позволяет установить причины устойчивости артериальной гипертензии и отказаться от наращивания дозы диуретика при усиленной реабсорбции натрия и секреции калия.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Боголепова А.Е., Фетисова Н.В. Исследование зависимости выведения почкой простагландина  $E_2$  от уровня артериального давления у больных хронической почечной недостаточностью. IX Всероссийская конференция по физиологии почек. Санкт-Петербург, 2001 г //Нефрология.-2001.-Т.5, №3.-С. 121.

2. Фетисова Н.В. Исследование ионорегулирующей функции почек при хронической почечной недостаточности и артериальной гипертензии //Четвертая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей "Человек и его здоровье".- Санкт-Петербург, 2001.- С. 274-275.

3. Фетисова Н.В. Исследование выведения почками ионов натрия и магния у пациентов с ХПН и артериальной гипертензией //Пятая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей "Человек и его здоровье".- Санкт-Петербург, 2002.- С. 253-254.

4. Фетисова Н.В., Лукичев Б.Г. Прессорный натрийурез //Нефрология.- 2002.- Т.6, №2.- С.35-38.

5. Фетисова Н.В., Лукичев Б.Г. Фуросемид при хронической почечной недостаточности //Нефрология.- 2003.- Т.7, №1.- С.20-25.

6. Фетисова Н.В. Изменение артериального давления, диуреза и натрийуреза под влиянием фуросемида при почечной недостаточности //III Всероссийская конференция "Механизмы функционирования висцеральных систем".- Санкт-Петербург, 2003.- С.332-333.

7. Фетисова Н.В., Лукичев Б.Г. Роль модифицируемых факторов в развитии труднокорректируемой артериальной гипертензии //Нефрология.- 2004.- Т.8, №3.- С. 42-47.

8. Фетисова Н.В. Анамнестические признаки, ассоциированные с трудно контролируемой артериальной гипертензией при заболевании почек //Седьмая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей "Человек и его здоровье".- Санкт-Петербург, 2004.- С. 302-303.

9. Фетисова Н.В. Устойчивость артериальной гипертензии к терапии при заболеваниях почек //Всероссийская конференция "Болезни почек: эпидемиология, диагностика, лечение".- Кызыл, - Нефрология.- 2004.- Т.8, Прил.2.-С161.

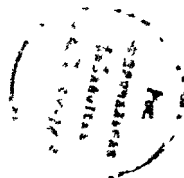
Печать ризограф. Гарнитура таймс. Бумага офсетная.

Заказ № 52. Тираж 100 экз.

Отпечатано в ООО «Балтияр»

197376, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 7

16 FEB 2005



1707