

УДК 612. 463. 4+616. 12-008.334 ] – 085. 225. 2 : 616. 611-002

## **ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОГО РУСЛА И ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ**

**Князева Л. И., Свидовская С.В., Михалевская Н.А., Галченкова О.С.**

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России» Курск, Россия (305041, Курск, ул. К. Маркса, 3), e-mail: kafedra\_n1@bk.ru*

Обследовано 56 больных с гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (ХГН) с сохраненной функцией почек (СКФ –  $82,3 \pm 3,6$  мл/мин.), 20 мужчин и 36 женщин, средний возраст которых составил  $40,3 \pm 6,5$  лет. У 16 больных проведена морфологическая верификация диагноза, определен мезангиопролиферативный вариант хронического гломерулонефрита. Установлено, что при гипертоническом варианте ХГН изменения структурно-функциональных свойств сосудистого русла характеризуются увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индексов ригидности (ASI) и аугментации (AIx), снижением времени распространения пульсовой волны (РТТ). Установлены достоверные корреляционные связи между скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ), индексом аугментации и индексами почечного периферического сопротивления (Ri и Pi). Показано, что комбинация зофеноприла и фелодипина обладает большей вазопротективной и органопротективной активностью в сравнении с применением зофеноприла в сочетании с амлодипином.

Ключевые слова: гипертонический вариант хронического гломерулонефрита, жесткость артериального русла, почечная гемодинамика, зофеноприл, фелодипин, амлодипин.

## **HYPOTENSIVE TREATMENT IMPACT ON PARAMETERS OF VASCULATURE RIGIDITY AND RENAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**

**Knyazeva L.I., Svidovskaya S.V., Mikhalevskaya N.A., Galchenkova O.S.**

*Gbou Vpo Ksmu, Ministry Of Health And Social Development Of Russia*

56 patients with hypertonic variant of chronic glomerulonephritis (CG) and preserved kidney function (GFR  $82.3 \pm 3.6$  ml/min) were examined; among them were 20 males and 36 females with the average age  $40.3 \pm 6.5$  years old. Morphological verification of CG was carried out in 16 patients - they were diagnosed with mesangioproliferative variant of chronic glomerulonephritis. Changes in structural-functional vasculature properties, characterized by the increase of pulse wave transmission velocity, decrease of pulse wave transmission time (PTT), rigidity (ASI) and augmentation (AIx) indices were determined in patients with hypertonic variant of chronic glomerulonephritis. Significant correlation relationships were determined between the pulse wave transmission velocity, augmentation index and indices of renal peripheral resistance (Ri, Pi). It was found out that the combination of zofenopril and felodipine had a more prominent anti-inflammatory, vasoprotective and organ-protective activity compared to zofenopril plus amlodipine use.

Key words: hypertonic variant of chronic glomerulonephritis, proinflammatory cytokines, arterial vasculature rigidity, zofenopril, felodipine, amlodipine.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из ведущих синдромов при хронической болезни почек (ХБП). Среди диффузных паренхиматозных заболеваний почек синдром АГ наиболее часто встречается при поражении клубочкового аппарата почек (60-70% при хроническом гломерулонефрите) [1]. АГ является ведущим фактором прогрессирования почечной недостаточности и развития сердечно-сосудистых осложнений, во многом определяющих прогноз заболевания у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН). Взаимобусловленность патологических процессов кардиоваскулярной системы и почек позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как непрерывную цепь

событий, составляющих своеобразный порочный круг, так называемый кардиоренальный континуум [10].

АГ относится к «классическим» модифицированным факторам риска кардиоваскулярных осложнений и во многом определяет формирование структурно-функциональных нарушений артериального русла, усугубляющих течение ХГН [7]. В настоящее время жесткость артериального русла признана в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска, при этом надо отметить, что механизмы ее формирующие, достаточно многообразны и до конца не определены. Следует особо подчеркнуть потенциальную обратимость патологических изменений сосудистой ригидности [9]. Изучение структурно-функциональных свойств артерий при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита, является актуальной задачей с позиций не только оценки прогноза заболевания, но и в качестве маркера эффективности терапии.

В связи с чем, **целью работы** явилось проведение сравнительной оценки влияния комбинированной антигипертензивной терапии зофеноприл+амлодипин и зофеноприл+фелодипин на показатели ригидности сосудистого русла и почечный кровоток у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 56 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита - 20 мужчин и 36 женщин, средний возраст больных составил  $40,3 \pm 6,5$  лет. Диагноз хронического гломерулонефрита устанавливался на основании анамнеза и клинико-лабораторных исследований. У 16 больных диагноз ХГН подтвержден морфологически (выявлен мезангиопролиферативный вариант заболевания). Артериальная гипертензия (АГ) у больных ХГН диагностировалась на основании рекомендаций ВНОК (2010). У обследованных больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита суточная протеинурия в среднем не превышала  $0,6 \pm 0,2$  г/сут. Среднее значение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанное по формуле MDRD (Modification Diet in Renal Disease Study), составляло  $82,3 \pm 3,6$  мл/мин. Средний уровень систолического артериального давления равнялся  $170 \pm 8$  мм рт. ст., диастолического  $98 \pm 6$  мм рт. ст.

Критериями включения в исследование явились: гипертонический вариант ХГН, СКФ > 60 мл/мин.; информированное согласие пациентов на включение в исследование. Критерии исключения пациентов из исследования: все виды артериальных гипертензий, не обусловленные ХГН; СКФ < 60 мл/мин; ХБП более 2 стадии по классификации K/DOQI; инфаркт миокарда, стенокардия и наличие указаний на них в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность более II ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации кардиологов

(NYHA, 1998), воспалительные процессы любой локализации, в том числе мочевыводящих путей, сахарный диабет, подагра.

Группу контроля составили 24 здоровых донора: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст -  $41,2 \pm 4,3$  лет.

Исследование параметров ригидности сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании “Петр Телегин” (г. Нижний Новгород) и программного комплекса VPLab. Ультразвуковое исследование сосудов почек проводили с использованием датчика 3,5 МГц. Определяли следующие показатели кровотока: пиковая систолическая скорость кровотока ( $V_s$ , см/с), максимальная конечная диастолическая скорость кровотока ( $V_{ed}$ , см/с), максимальная скорость кровотока ( $TAMX$ , см/с); систоло-диастолическое отношение скоростей ( $s/d$ ) по формуле  $s/d = V_s/V_{ed}$ , индексы пульсации ( $P_i$ ) и периферического сопротивления ( $R_i$ ) по формулам:  $P_i = (V_s - V_{ed})/TAMX$  и  $R_i = (V_s - V_{ed})/V_s$ .

Лечение больных включало диету – диетотерапию с ограничением поваренной соли до 5 г/сут. Пациенты с нефрогенной артериальной гипертензией в качестве гипотензивной терапии получали зофеноприл (15-30 мг/сут.) в сочетании с фелодипином (10 мг/сут) или комбинацию зофеноприла (15-30 мг/сут.) с амлодипином (10 мг/сут.). В соответствии с рекомендациями ВОЗ целью гипотензивной терапии было достижение целевого уровня артериального давления ( $САД < 140$  мм рт.ст.,  $ДАД < 90$  мм рт. ст.).

Оценка показателей иммунного статуса, ригидности сосудистой стенки, почечной гемодинамики проводилась дважды: при первом визите и через 6 месяцев терапии. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона с применением программного комплекса Statistica 8,0 for Windows.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенные исследования жесткости артериального русла показали наличие у обследованных больных ХГН нарушений упруго-эластических свойств сосудистой стенки (табл.1).

**Таблица 1**

**Показатели жесткости сосудистой стенки у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита ( $M \pm m$ ).**

Параметры	Контроль (n=24)	Больные ХГН (n=56)
	1	2
РТТ (мс)	$165,2 \pm 1,6$	$132,1 \pm 3,1^{*1}$
(dPdt)max	$1208,2 \pm 9,3$	$915,9 \pm 6,4^{*1}$
ASI	$38,2 \pm 1,4$	$54,9 \pm 2,3^{*1}$
AIx (%)	$-31,4 \pm 1,3$	$-16,4 \pm 1,1^{*1}$

Ssys (%)	53,1±1,5	74,3±2,4* <sup>1</sup>
----------	----------	------------------------

Примечание: в этой и следующей таблице \* отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ), цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Выявлено достоверное снижение в сравнении с контролем РТТ в  $1,4 \pm 0,3$  раза ( $p < 0,05$ ); индекс ригидности (ASI) превышал значение контроля в  $1,6 \pm 0,4$  раза ( $p < 0,05$ ); индекс аугментации (AIx) был более чем в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) ниже контроля. Минимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt)max была меньше в  $1,4 \pm 0,3$  раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем; также установлено повышение исходной величины систолического индекса площади (Ssys) в  $1,2 \pm 0,2$  раза ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных гипертоническим вариантом ХГН на  $12,2 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем ( $117,1 \pm 2,6$  см/с).

Изучение почечной гемодинамики выявило у больных ХГН достоверное повышение систоло-диастолического отношения (s/d) и снижение скоростных показателей кровотока (Vs, Ved, ТАМХ) на уровне междолевых и сегментарных артерий, также определены достоверно более высокие индексы почечного периферического сопротивления – Ri и Pi в сравнении с контролем (табл. 2).

Таблица 2

### Динамика показателей почечного кровотока у больных ХГН на фоне терапии (M±m)

Показатели	Контроль (n=24)	Больные ХГН (n=27)			Больные ХГН (n=29)		
		Исходно	после терапии зофеноприл+ фелодипин	Δ%	исходно	после терапии зофеноприл+ амлодипин	Δ%
	1	2	3		4	5	
<b>Сегментарные</b>							
Ri	0,58±0,05	0,65±0,01* <sup>1</sup>	0,59±0,01* <sup>2</sup>	-10,5±1,64	0,66±0,05* <sup>1</sup>	0,62±0,02* <sup>1</sup>	-8,1±1,8
Pi	0,95±0,03	1,31±0,02*	1,24±0,05* <sup>1,2</sup>	-6,1±0,5	1,32±0,08* <sup>1</sup>	1,26±0,2* <sup>1,4</sup>	-5,1±0,8
S/d	2,42±0,2	2,86±0,1	2,51±0,05* <sup>2</sup>	-7,6±0,9	2,87±0,3* <sup>1</sup>	2,69±0,3* <sup>1,4</sup>	-7,6±0,8
Vs, см/с	50,6±2,3	41,2±2,39* <sup>1</sup>	48,5±2,1* <sup>2</sup>	12,4±1,9	41,9±1,8* <sup>1</sup>	46,1±1,5* <sup>1,4</sup>	8,3±1,2
Ved, см/с	20,4±3,3	15,6±1,8* <sup>1</sup>	19,9±1,6* <sup>2</sup>	28,3±2,1	15,8±1,7* <sup>1</sup>	17,2±1,1* <sup>1,4</sup>	12,1±1,5*
ТАМХ, м/с	31,4±2,8	24,6±1,3* <sup>1</sup>	29,3±2,1* <sup>2</sup>	20,6±1,3	23,1±1,8*	26,6±1,6* <sup>1,3</sup>	10,5±0,7
<b>Междолевые артерии почек</b>							
Ri	0,57±0,02	0,65±0,02	0,59±0,01* <sup>2</sup>	-9,8±1,2	0,64±0,04* <sup>1</sup>	0,60±0,05* <sup>1,4</sup>	-5,5±1,1
Pi	1,2±0,01	1,7±0,06* <sup>1</sup>	1,3±0,03* <sup>2</sup>	-33,6±2,4	1,6±0,04* <sup>1</sup>	1,4±0,04* <sup>1,4</sup>	-10,1±0,2
S/d	2,45±0,03	2,64±0,02* <sup>1</sup>	2,50±0,03* <sup>2</sup>	-7,2±0,9	2,61±0,08* <sup>1</sup>	2,4±0,12* <sup>1,4</sup>	-5,8±0,1

Vs, см/с	34,3±2,1	24,9±0,9* <sup>1</sup>	31,2±1,7* <sup>2</sup>	21,7±1,7	25,1±2,6* <sup>1</sup>	28,9±1,2* <sup>1,4</sup>	11,1±1,2
Ved, см/с	13,4±2,6	9,3±0,6* <sup>1</sup>	12,6±0,8* <sup>2</sup>	34,5±12,4	9,6±0,7* <sup>1</sup>	10,1±0,9* <sup>1</sup>	4,1±0,7
TAMX, м/с	21,1±1,7	15,3±0,3* <sup>1</sup>	18,6±1,1* <sup>1,2</sup>	21,6±2,1	15,1±0,4* <sup>1</sup>	17,9±0,3* <sup>1,4</sup>	73,1±2,3

Установлены достоверные корреляционные связи между СРПВ, индексами пульсации (Pi) и периферического сопротивления (Ri) на уровне сегментарных ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ) и междолевых артерий ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,56$ ,  $p<0,05$  соответственно); между СРПВ и S/d, косвенно характеризующим периферическое сопротивление ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ). Также прямые корреляционные зависимости выявлены между индексом аугментации (AIx) и резистивными характеристиками Ri и Pi по сегментарным и междолевым артериям ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,63$ ,  $p<0,05$ );  $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ) соответственно. Повышение жесткости артериального русла приводит к нарушению демпфирующей функции артерий, что негативно влияет на гемодинамику, вносит существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, его диастолической дисфункции [2,4,10], что в свою очередь, приводит к прогрессированию нарушений почечной гемодинамики, усугублению почечной недостаточности.

Результаты исследований показали, что на фоне проводимой антигипертензивной терапии во всех группах больных был достигнут положительный клинический эффект, что проявлялось достижением целевого уровня АД. Важно при этом отметить уменьшение суточной протеинурии до  $0,3\pm0,01$  мг/сут и увеличение скорости клубочковой фильтрации до  $87,6\pm2,4$  мл/мин. ( $p<0,05$ ) после терапии зофеноприлом в сочетании с амлодипином. Лечение больных ХГН зофеноприлом в комбинации с фелодипином сопровождалось увеличением СКФ до  $92,3\pm1,2$  мл/мин. ( $p<0,05$ ), уровень протеинурии снизился до  $0,15\pm0,02$  г/сутки ( $p<0,05$ ).

Нарушения механических свойств сосудистой стенки являются одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых событий и маркером эффективности терапевтического воздействия [2,3,6,7]. Проведенная сравнительная оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии на параметры жесткости сосудистого русла показала, что у больных ХГН после 6 месяцев терапии как зофеноприлом в сочетании с амлодипином, так и в комбинации с фелодипином, было достигнуто достоверное увеличение РТТ на  $13,2\pm0,6\%$  и  $14,3\pm0,5\%$  соответственно; снижение СРПВ в сравнении с исходными данными составило соответственно  $13,1\pm0,5\%$  ( $p<0,05$ ) и  $15,9\pm0,6\%$  ( $p<0,05$ ). Также определено уменьшение индексов ASI и AIx на  $11,8\pm0,4\%$  и  $8,9\pm0,5\%$  ( $p<0,05$ ) соответственно. Определение показателей почечной гемодинамики у больных ХГН после лечения показало (табл. 3), что применение зофеноприла в комбинации с амлодипином приводило к уменьшению Ri на уровне сегментарных и междолевых артерий почек на  $8,1\%$  и  $5,5\%$  ( $p<0,05$ ), индекс Pi также

снизились на 5,1 и 10,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно. После использования зофеноприла с фелодипином снижение  $R_i$  на уровне почечных сегментарных и междолевых артерий составило 10,5% и 9,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно, а индексы  $P_i$  в сравнении с исходными показателями уменьшились соответственно на 6,1% и 33,6% ( $p < 0,05$ ). Снижение индексов почечного сопротивления на фоне проводимой терапии сопровождалось достоверным повышением скоростных показателей почечного кровотока, как в сегментарных, так и в междолевых артериях. Одновременно было достигнуто снижение систоло-диастолического отношения (S/d), в большей степени, после терапии зофеноприлом в комбинации с фелодипином.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у исследуемых антигипертензивных препаратов вазопротективного и органопротективного действий, которые во многом обусловлены свойствами зофеноприла снижать продукцию ангиотензина II, обладающего мощным вазоактивным и пролиферативным действиями и вызывающий нарушения внутрипочечной гемодинамики, пролиферацию мезангиальных клеток, активацию выброса цитокинов в почечной ткани, всплеск факторов окислительного стресса [4]. Кроме того, снижение продукции АТ-II под влиянием терапии зофеноприлом сопровождается уменьшением образования ЭТ-1, играющего центральную роль в нарушении метаболизма NO и усилении артериолоконстрикции, развитии эндотелиальной дисфункции, прогрессировании жесткости сосудистого русла. Кроме того, важным свойством зофеноприла является антиоксидантное действие, являющееся существенным звеном в потенцировании вазопротективной активности препарата [11]. Механизмы действия фелодипина и амлодипина заключаются в увеличении продукции оксида азота, обладающего мощным эндотелиопротективным и вазопротективным влиянием. Кроме того, установлено свойство фелодипина снижать почечное сосудистое сопротивление [12]. Следует отметить, что фелодипин также обладает антифиброзным действием и, в меньшей степени в сравнении с амлодипином, оказывает негативное влияние на вегетативную регуляцию сердечной деятельности [5], что, по-видимому, определяет большую эффективность корректирующего действия комбинации зофеноприла и фелодипина на показатели ремоделирования сосудистого русла и почечный кровоток при гипертоническом варианте ХГН.

#### Выводы.

1. У больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита структурно-функциональные нарушения сосудистого русла характеризуются повышением жесткости (увеличение СРПВ) и снижением эластичности (увеличение AIX, ASI).

2. Достоверные корреляционные взаимосвязи имеют место между показателями ригидности артериального русла и почечной гемодинамики при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.
3. Терапия зофеноприлом в комбинации с фелодипином при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита обладает большей активностью вазопротективного и органопротективного действий в сравнении с применением зофеноприла в комбинации с амлодипином.

### Список литературы

1. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения / И.М. Кутырина, С.А. Мартынов, М.Ю. Швецов и др. // Терап. архив. – 2004. - №9. - с. 10-15.
2. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда. /С.В. Недогода, О.В. Илюхин, В.В. Иваненко и др. // Журнал “Сердечная недостаточность”. – т. 4., №2. – 2009. – С.95-98.
3. Кисляк О. А. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией / О. А. Кисляк, А. В. Стародубова //Consillium medicum. – 2009. – Т.11, №10. – с. 42-47.
4. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / М.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, А.С. и др. // Терап. архив. – 2005. - №6. – С. 10-15.
5. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция / Т. В. Адашева, В.С. Задионченко, Н. Ю. Тимофеева, Н. В. Данилова // Актуальные вопросы болезни сердца и сосудов. - 2010. - №4 – с. 52-58.
6. Кобалава Ж.Д. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Б.А. Баркова, С.В. Виллевайце // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2006. - №5. – С.10-16.
7. Лопатин Ю. М. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии / Ю. М. Лопатин, О. В. Илюхин, М. В. Илюхина //Журн. сердечная недостаточность – 2004. – Т5, №4 – С 130-131.
8. Лукьянов М. М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике / М. М. Лукьянов, С. А. Бойцов // Сердце. - 2010. - №3(53), Т. 9. - С. 156-164.

9. Моисеева С.И. Состояние сосудистого тонуса (индекс аугментации) у подростков с хронической почечной недостаточностью и после трансплантации почки / С.И. Моисеева, Д.Е. Мюллер-Виефаль // Педиатрия. – 2010. - №6. – с. 17-20.
10. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек / А.В. Смирнов, Н.Н. Петрищев, И.Ю. Панина и др. // Терап. архив. – 2007. - №6. – с. 25-30.
11. Терещенко С. Н. Место зофеноприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Все ли ингибиторы АПФ одинаково эффективны при остром инфаркте миокарда? / С. Н.Терещенко, И. В. Жиров // Сердце. – 2006. – Т.5. - №7. – с. 372-376.
12. Фомин В.В. Антагонисты кальция: на пути к расширению показаний / В.В. Фомин // Терап. архив. – 2010. - №6. – С. 72-77.

**Рецензенты:**

Никитин А.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития России, г. Воронеж.

Вишневский В.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» Минобрнауки России, г.Орел.