

УДК 616.12-008.331.1+616.441-008.64]-08: 615.225

ДИНАМИКА ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Н. В. Солдатенко

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

INTRARENAL BLOOD FLOW DYNAMICS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AGAINST THE BACKGROUND OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

N. V. Soldatenko

Kuban State University of Medicine, Krasnodar, Russia

Цель. Оценить динамику внутрипочечного кровотока у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с субклиническим гипотиреозом (СГ) на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

Материалы и методы. Обследовано 68 больных, разделенных на 2 группы: пациенты 1-й группы в течение 18 месяцев получали амлодипин+индапамидом, пациенты 2-й группы – лизиноприл+индапамид.

Результаты. На фоне лечения комбинацией амлодипин+индапамид через 18 месяцев достоверно увеличиваются индексы резистентности в почечных артериях (RI справа $0,659\pm 0,03$ и $0,677\pm 0,035$; $p=0,03$; RI слева $0,665\pm 0,038$ и $0,689\pm 0,033$; $p=0,005$) и ухудшается почечный венозный кровоток (dV_{ven} справа $20,33\pm 5,72$ и $23,73\pm 3,66$; $p=0,003$; dV_{ven} слева $21,52\pm 5,90$ и $25,23\pm 3,71$; $p=0,003$). Лечение комбинацией лизиноприл+индапамид достоверно улучшает венозный кровоток по магистральным венам почек (dV_{ven} справа $19,78\pm 3,43$ и $18,10\pm 2,87$; $p=0,04$; dV_{ven} слева $22,07\pm 5,12$ и $19,53\pm 4,36$; $p=0,04$).

Выводы. У больных АГ в сочетании с СГ целесообразно в качестве антигипертензивной терапии применение комбинации лизиноприла с индапамидом.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, субклинический гипотиреоз, почечный кровоток, антигипертензивная терапия.

Aim. To assess the dynamics of intrarenal blood flow in patients with arterial hypertension (AH) associated with subclinical hypothyroidism (HT) against the background of antihypertensive therapy.

Materials and methods. Sixty eight patients divided into 2 following groups were examined: group 1 during 18 months took amlodipin + indapamide, group 2 – lisinopril + indapamide.

Results. Eighteen months later, against the background of combined therapy including amlodipin + indapamide, renal arteries' resistance indices increased (right RI $0,659\pm 0,03$ and $0,677\pm 0,035$; $p=0,03$); left RI $0,665\pm 0,038$ and $0,689\pm 0,033$; $p=0,005$) and renal venous blood flow became worse (right dV_{ven} $20,33\pm 5,72$ and $23,73\pm 3,66$; $p=0,003$; left dV_{ven} $21,52\pm 5,90$ and $25,23\pm 3,71$; $p=0,003$). Combined lisinopril + indapamide therapy significantly improved renal magistral venous blood flow (right dV $19,78\pm 3,43$ and $18,10\pm 2,87$; $p=0,04$; left dV $22,07\pm 5,12$ and $19,53\pm 4,36$; $p=0,04$).

© Солдатенко Н. В., 2013
e-mail: natalia.soldatenko@mail.ru
тел. 8 (861) 252 85 68

[Солдатенко Н. В. – аспирант кафедры факультетской терапии].

Conclusion. Lisinopril combined with indapamide should be recommended as an antihypertensive therapy to patients with AH associated with SH.

Key words. Arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, renal blood flow, antihypertensive therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Поражение почек оказывает значимое влияние на развитие и течение артериальной гипертензии (АГ). Являясь органом-мишенью при АГ, почки детерминируют прогрессирование артериальной гипертонии. Почечная дисфункция выявляется у трети пациентов с АГ 2–3-й степени. Тяжесть поражения почек при АГ коррелирует с тяжестью поражения других органов-мишеней [1, 9]. Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов развитие поражения органов-мишеней у больных АГ, повышая риск появления сердечно-сосудистых осложнений, является потенциально обратимым состоянием, что свидетельствует о важности своевременной диагностики поражения почек [2]. Поскольку на начальных этапах гипертонической нефропатии изменения касаются сосудистого русла почек и нередко в течение длительного времени не отражаются значимо на их функции, возрастает значимость визуализирующих методов оценки сосудистого русла при АГ, в том числе и сосудов почек [12, 14]. Артериальная гипертензия сочетается с гипотиреозом в 21–50% случаев [7]. Между тем в доступной литературе мы не встретили работ, посвященных изучению динамики почечного кровотока у пациентов с АГ в сочетании с гипотиреозом, в том числе на фоне антигипертензивной терапии.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение внутрпочечной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в сочетании с субклиническим гипотиреозом на фоне схем комбинированной антигипертензивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики внутрпочечного кровотока проведено у 68 пациентов с субклиническим первичным гипотиреозом (повышение уровня ТТГ в пределах 5,1–10,0 мЕд/л при нормальном уровне тиреоидных гормонов [6]) в сочетании с АГ. Диагностика АГ проводилась в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2010) [2].

С целью оценки эффективности антигипертензивной терапии пациенты были распределены на две группы. Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1. Пациенты 1-й подгруппы получали комбинированную терапию, включавшую антагонист кальция амлодипин (Нормодипин, GEDEON RICHTER, Венгрия) в суточной дозе 5–10 мг и диуретик индапамид гемигидрат (Индапамид, ХЕМОФАРМ, Югославия – далее

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных

Показатель	1-я группа Амлодипин+ индапамид (n=37)	2-я группа Лизиноприл+ индапамид (n=31)
Возраст, лет	53,47±8,6	52,10±8,51
ИМТ, кг/м ²	32,37±4,15	32,67±4,09
АД _{ср} , мм рт. ст.	169,75±3,79	170,03±4,86
АД _{макс} , мм рт. ст.	95,77±2,63	96,79±2,77
Объем ШЖ, см ³	16,61±8,66	15,67±5,83
V кровотока в ШЖ, см/с	28,61±11,64	27,34±9,62
ТТГ, мЕд/л	7,12±0,97	7,28±0,91
Креатинин, мкмоль/л	82,81±11,15	81,59±10,94
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м ²	71,05±12,52	73,32±12,50
Стаж АГ, лет	7,17±2,74	7,21±2,67

индапамид) в суточной дозе 1,5 мг 1 раз в сутки. Пациенты 2-й подгруппы получали комбинированную терапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) лизиноприлом (Диротон, GEDEON RICHTER, Венгрия) в суточной дозе 5–10 мг в сочетании с индапамидом. Титрование дозы антигипертензивного препарата проводили с учетом уровня АД.

Динамическое наблюдение за состоянием больных осуществлялось на протяжении 18 месяцев. На этапе включения в исследование и через 18 месяцев лечения проводилось антропометрическое обследование с расчетом индекса массы тела (ИМТ), лабораторное обследование, включавшее определение уровня креатинина, ТТГ методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 УНИПЛАН, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, также выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) и почек.

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD-11 XE (США) с применением линейного многочастотного датчика 7,5–12 МГц по стандартной методике в положении лежа на спине с подложенным под плечевую пояс валиком и вытянутой шеей. Оценивали структуру щитовидной железы, определяли объем органа, в режиме энергетического доплера изучали скорость кровотока в сосудах паренхимы. Одновременно проводили исследование общих и доступных для осмотра участков внутренних и наружных сонных артерий, оценивали величину просвета, прямолинейность хода, наличие атеросклеротических бляшек (АСБ). Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения аппарата в средней трети общих сонных артерий в месте, свободном от АСБ, на протяжении 1 см при анализе кинопетли не менее 75 кадров.

Ультразвуковое исследование почек, почечных артерий и вен осуществлялось многочастотным датчиком конвексного формата на ультразвуковом сканере «Philips» HD-11 XE. Использовались следующие ультразвуковые технологии: сканирование в В-режиме, цветное доплеровское картирование (ЦДК), импульсно-волновая доплерография. В режиме ЦДК изучалась возможность визуализации сосудистой ножки почки, архитектоника сосудистого русла органа. Затем в триплексном режиме анализировали кровотоки в магистральных почечных артериях и венах вблизи ворот почек. Исследование проводилось в положении больного на боку. Для количественной характеристики артериального ренального кровотока оценивались: максимальная (V_{max}) и минимальная (V_{min}) скорость в магистральной почечной артерии (ПА); индексы резистентности (RI), рассчитываемые с использованием программного обеспечения аппарата. Скорость в магистральных почечных венах (ПВ) исследовалась при задержке дыхания на неполном выдохе, регистрировали максимальную ($V_{ven\ max}$), минимальную ($V_{ven\ min}$) венозную скорость и разницу между этими показателями – dV_{ven} . В соответствии с разработанным нами «Способом оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам» при dV_{ven} , превышающем 20 см/с, картина расценивалась как нарушение оттока по ПВ [3].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные параметры СКФ (MDRD) в обеих группах достоверно не различались, выявлена обратная корреляция СКФ с толщиной КИМ ($r=-0,37$). Показатели почечной гемодинамики у пациентов обеих групп были сопоставимы и характеризовались повышенными индексами резистентности кровотока (RI) в артериях обеих почек, значимые различия между группами отсутствовали (табл. 2). Это не связано с венозным оттоком по магистральным венам почек, в состоянии которого значимых различий между группами больных выявлено не было. Исходно двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока ($dV_{ven} \geq 21$ см/с) определены у 61,3% больных 1-й группы и у 58,1% больных 2-й; в обеих группах выявлена положительная корреляция индекса резистентности с возрастом ($r=0,69$ и $r=0,66$ соответственно). Эти результаты согласуются с нашими более ранними исследованиями и данными литературы [4, 10].

Обследование пациентов в динамике через 18 месяцев показало, что изучаемые комбинации антигипертензивных препаратов оказали достоверный гипотензивный эффект, в обеих группах были достигнуты целевые значения АД по критериям ВНОК [2]. Офисное САД у пациентов 1-й группы уменьшилось на 20,9% ($p=0,0001$), офисное ДАД – на 10,8% ($p=0,0001$); у пациентов 2-й группы офисное САД снизилось на 21,6% ($p=0,0001$), офисное ДАД – на 13,3% ($p=0,0001$). Достоверных различий в степени снижения АД на фоне применения двух схем лечения не выявлено. За весь период наблюдения отмечена хорошая переносимость проводимой терапии, случаев отмены препаратов не зарегистрировано.

Уровень креатинина в обеих группах на фоне приема креатинина достоверно не изменился ($82,16 \pm 10,41$ мкмоль/л в 1-й группе и $76,62$ мкмоль/л во 2-й). Значимого изменения СКФ (MDRD) на фоне лечения пациентов 1-й группы не выявлено. Вместе с тем

Таблица 2

Изменение почечной гемодинамики на фоне приема исследуемых препаратов

Показатель	1-я группа (n=37) Амлодипин+индапамид		2-я группа (n=31) Лизиноприл+индапамид		
	исходно	через 18 мес.	исходно	через 18 мес.	
АД _{сис.} , мм рт. ст.	169,75±3,79	134,28±4,79*	170,03±4,86	133,33±5,29*	
АД _{диаст.} , мм рт. ст.	95,77±2,63	85,42±4,31*	96,79±2,77	83,93±4,35*	
Правая почка	V_{max} , см/с	82,02±11,59	78,79±7,04	80,59±13,11	83,07±11,30
	V_{min} , см/с	28,05±5,71	25,47±3,85	27,67±5,21	28,09±4,69
	RI	0,659±0,03	0,677±0,035*	0,656±0,039	0,661±0,035
	$V_{ven,max}$, см/с	27,41±4,71	27,76±3,91	25,81±4,10	25,42±4,35
	$V_{ven,min}$, см/с	7,00±6,55	4,03±4,05	6,03±3,95	7,25±5,03
	dV_{ven} , см/с	20,33±5,72	23,73±3,66*	19,78±3,43	18,10±2,87*
Левая почка	V_{max} , см/с	82,41±17,02	79,26±13,69	79,85±10,84	82,75±17,67
	V_{min} , см/с	27,63±7,13	24,70±5,31	26,95±4,39	27,56±7,40
	RI	0,665±0,038	0,689±0,033*	0,662±0,033	0,668±0,030
	$V_{ven,max}$, см/с	27,27±4,13	28,32±3,59	29,11±5,61	25,57±5,64
	$V_{ven,min}$, см/с	5,23±5,11	3,09±2,84	7,03±5,54	5,89±4,84
	dV_{ven} , см/с	21,52±5,90	25,23±3,71*	22,07±5,12	19,53±4,36*

Примечание: * – $p < 0,05$ (достоверный уровень значимости)

на фоне приема комбинации лизиноприл+индапамид установлено достоверное увеличение СКФ на 8,9% ($p=0,034$). Сравнительный анализ почечной гемодинамики, выполненный через 18 месяцев лечения, выявил разнонаправленные изменения в зависимости от схемы комбинированной терапии. Так, на фоне приема комбинации амлодипин+индапамид достоверно увеличились RI в почечных артериях: в правой почечной артерии на 2,7% ($p=0,03$), в левой почечной артерии – на 3,6% ($p=0,005$). Также установлено достоверное двухстороннее ухудшение почечного венозного кровотока: dV_{ven} справа увеличился на 16,7% ($p=0,003$), dV_{ven} слева – на 17,2% ($p=0,003$). Число больных с двусторонними нарушениями почечного венозного кровотока ($dV_{ven} \geq 21$ см/с) увеличилось в 1,5 раза (до 94,6%). Напротив, прием комбинации лизиноприл+индапамид в течение 18 месяцев значимо не изменил RI почечных артерий и достоверно улучшил венозный кровоток в обеих почках. Так, в правой почке dV_{ven} снизился на 8,5% ($p=0,041$), dV_{ven} слева – на 11,5% ($p=0,040$). Число больных с двухсторонними нарушениями почечного венозного кровотока ($dV_{ven} \geq 21$ см/с) уменьшилось в 2,5 раза (до 22,6%).

Высокая эффективность влияния ИАПФ на почечную гемодинамику определяется их способностью подавлять активность ренин-ангиотензиновой системы, оказывать антиоксидантное действие, препятствовать прогрессированию фиброза, атеросклероза и уменьшать выраженность воспалительной реакции [13], что приводит к уменьшению спазма эфферентных артериол почек, вызванного ангиотензином II, снижению внутриклубочкового давления [8]. Отмечено, в том числе и в крупных исследованиях (JLIGNT), что ИАПФ имеют более выраженный ренопротективный эффект по сравнению с антагонистами кальция при лечении АГ, это выражается в большем снижении

клубочкового давления, уменьшении альбуминурии, улучшении показателей клубочковой фильтрации [11]. Приводятся данные о положительном влиянии амлодипина на почечную гемодинамику (увеличиваются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, снижается сопротивление сосудов почек), однако уступающем ингибиторам АПФ [5], что, вероятно, также справедливо и в отношении больных АГ в сочетании с субклиническим гипотиреозом.

Выводы

1. Комбинированная антигипертензивная терапия ИАПФ (лизиноприл)+индапамид и антагонистом кальция (амлодипин)+индапамид является эффективной для достижения целевого АД у пациентов с АГ и субклиническим гипотиреозом.

2. На фоне лечения комбинацией амлодипин+индапамид через 18 месяцев со стороны почечной гемодинамики достоверно увеличиваются индексы резистентности в почечных артериях и ухудшается почечный венозный кровоток.

3. Лечение комбинацией лизиноприл+индапамид в течение 18 месяцев достоверно улучшает венозный отток по магистральным венам почек.

4. У больных АГ в сочетании с субклиническим гипотиреозом с доплерографическими признаками нарушения венозного оттока из почек и (или) высокими индексами резистентности в артериях с точки зрения ренальной гемодинамики целесообразно в качестве антигипертензивной терапии применение комбинации ИАПФ (лизиноприла) с индапамидом, при использовании которой наряду с лучшими резистивными показателями в артериях выявлено положительное влияние на состояние почечного венозного кровотока.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфилтрация у больных артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования. *Терапевтический архив* 2009; 8: 24–30.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
3. Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Тонян А.Г. Способ оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам. Патент на изобретение № 2373856. RU БИПМ 2009; 33: 420.
4. Ждамарова О.И., Елисеева Л.Н. Возрастно-половые особенности артериального и венозного кровотока почек при гипертонической болезни. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2011; 4: 84–85.
5. Петровская Н.В., Желнов В.В., Комарова И.С. Применение антагониста кальция амлодипина для лечения пациентов с артериальной гипертензией. *Русский медицинский журнал* 2009; 18: 1164–1169.
6. Подзолков А.В., Фадеев А.А. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009; 2: 4–16.
7. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Огнева Н.А., Мазурина Н.В. Нарушения функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2010; 1: 12–19.
8. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина. *Русский медицинский журнал* 2009; 8: 600–606.
9. Bock J.S., Gottlieb S.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 23: 2592–2600.
10. Gyselaers W., Molenberghs G., Van Mieghem W., Ombebe W. Doppler measurement of renal interlobar vein impedance index in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28: 23–33.
11. Iino Y. Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension, a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens Res* 2004; 27: 21–30.
12. Tokmakci M., Erdogan N. Investigation of the arterial stiffness on renal artery Doppler sonograms. *J. Med. Syst.* 2009; 33: 101–106.
13. Van der Meer I.M. The role of renin angiotensin system inhibition in kidney repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010; 4: 3–7.
14. Viazzi F. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20 (12): 1276–1282.

Материал поступил в редакцию 10.12.2012