

4. Mehtiev S.N., Grinevich V.B., Kravchuk Ju.A., Brashhenkova A.V. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical features, diagnosis and treatment. *Lechashhij vrach*. 2008; 2: 29—32 (in Russian).
5. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Ju.O. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Rossijskie medicinskie vesti*. 2009; 3(14): 1—12 (in Russian).
6. Butorova L.I. Nonalcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations. Principles of diagnosis, current treatment options. Moskva; 2012; 52p (in Russian).
7. Kosobjan E.P., Smirnova O.M. Modern concepts of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Saharnyj diabet*. 2010; 1: 55—64 (in Russian).
8. Polunina T.E., Maev I.V. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Gastrojenterologija*. 2012; 1: 35—9.
9. Bueverov A.O., Volikovskij L.Ja., Tesaeva E.V. Elastography — a new method for non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Gepatologicheskij forum*. 2007; 2: 14—8 (in Russian).
10. Talwalkar A., Kurtz M., Schoenleber J. et al. Indirect elastography liver by ultrasound in the diagnosis of fibrosis: a systematic review and metanaliz. *Klin. gastrojenterologija i gepatologija*. Russkoe izdanie. — 2008; 1(2): 76-83.
11. Drapkina O., Popova I. The problems associated with overweight. *Vrach* 2012; 9: 32—6 (in Russian).
12. Kurskaja A.G., Chesnokova L.V., Troshina I.A., Goncharova M.N., Petrov I.M. The structure of the hepatic lesions in patients with obesity and metabolic syndrome. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 2013; 1(73): 34—7 (in Russian).
13. Butrova S.A. Visceral obesity — a key part of the metabolic syndrome. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal* 2009; 2(20) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8766> (Accessed 28 May 2013).
14. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int. Immunol.* 2010; 22: 347—52.

Поступила 05.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.225.2.03:616.12-008.331.1].015.4

## ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

*Б.Г. Искендеров<sup>1</sup>, З.М. Будаговская<sup>2</sup>, О.Н. Сисина<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, 440060 Пенза; <sup>2</sup>ГБУЗ Пензенская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г.А. Захарьина

*Цель исследования — определить влияние терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина на структурно-функциональные показатели сердца и сосудов, показатели внутривисцеральной гемодинамики у больных с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени дисфункции почек.*

*Материал и методы.* В исследование включили 112 больных (63 мужчин и 49 женщин). Из них у 35 больных (1-я группа) скорость клубочковой фильтрации составила 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более, у 43 больных (2-я группа) — 60—89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у 34 больных (3-я группа) — 59—45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Больные в течение 24 нед получали лечение фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина в виде лекарственных форм (10/5 или 10/10 мг/сут).

*Результаты.* Во всех группах препарат продемонстрировал выраженный и сопоставимый антигипертензивный эффект, однако динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка и плечевой артерии была выражена у больных 3-й группы. При этом показатели эндотелийзависимой вазодилатации, сердечного индекса и фракции выброса достоверно повысились, индекс массы миокарда левого желудочка, наоборот, уменьшился. У больных 2-й и 3-й групп достоверно уменьшились индекс сопротивления и индекс пульсации в междолевых почечных артериях, скорость клубочковой фильтрации, наоборот, повысилась. Уровень креатинина в сыворотке крови достоверно снизился только в 3-й группе. Экскреция альбумина с мочой достоверно уменьшилась во всех группах у больных, имеющих микроальбуминурию.

*Заключение.* Выраженность ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией и органопротективная эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина коррелируют со степенью дисфункции почек.

*Ключевые слова:* артериальная гипертония; комбинация периндоприла и амлодипина; органопротекция; внутривисцеральная гемодинамика.

### ORGANOPROTECTIVE EFFECTS OF THE COMBINATION OF PERINDOPRIL AND AMLODIPINE DEPENDING ON THE RENAL FUNCTIONAL STATE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*B.G. Iskenderov<sup>1</sup>, Z.M. Budagovskaya<sup>2</sup>, O.N. Sisina<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Penza Institute of Advanced Medical Training; <sup>2</sup>G.A. Zakhar'in Penza Emergency Care Hospital, Russia

*Aim.* To estimate effect of combined perindopril/amlodipine therapy on structural and functional characteristics of the heart and blood vessels, intrarenal hemodynamics in patients with essential arterial hypertension (AH) depending on the degree of renal dysfunction.

*Material and methods.* 112 patients (63 men and 49 women) were included in the study; 35 of them (group 1) had the glomerular filtration rate (GFR) 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> or higher; 43 (group 2) — 60—89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> and 34 (group 3) — 59—45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. The patients were treated with a fixed combination of dosage forms of perindopril and amlodipine at 10/5 mg/days or 10/10 mg/days for 24 weeks.

*Results.* Pronounced antihypertensive effect of therapy was comparable in all groups. However dynamics of structural and functional indicators of the left ventricle (LV) and a brachial artery was apparent only in group 3. Endothelium-dependent

*vasodilation, cardiac index and LV ejection fraction increased significantly whereas myocardium mass index of LV decreased. A reduction of resistance and pulsation indices was recorded in interlobar renal arteries especially in groups 2 and 3. Serum creatinine level and urinary albumin excretion were significantly decreased while GFR increased.*

*Conclusion. Manifestations of remodeling of cardiovascular system and protective efficiency of the fixed combination of perindopril and amlodipine correlate with the degree of renal dysfunction.*

*Key words: arterial hypertension; fixed combination of perindopril and amlodipine; organoprotection; intrarenal hemodynamics.*

Дисфункция почек, определяемая по величине снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или повышения уровня креатинина в сыворотке крови, коррелирует с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности [1, 2]. Одним из проявлений кардиоренального континуума является поражение почек и развитие терминальной стадии почечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией (АГ) [3, 4]. В свою очередь ремоделирование сердечно-сосудистой системы и развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) способствуют дальнейшему прогрессированию дисфункции почек [4—6]. Показано также, что адекватный контроль артериального давления (АД) и выбор рациональной комбинации антигипертензивных препаратов в соответствии с нефропротективной стратегией приводят к уменьшению риска развития терминальной стадии почечной недостаточности на 30—50% и необходимости заместительной почечной терапии и/или трансплантации почки, а также позволяют дополнительно сэкономить финансовые ресурсы [7, 8].

При АГ сосудистая система почек подвергается структурно-функциональной перестройке — ремоделированию внутривисцеральных сосудов, особенно на уровне микроциркуляторного русла [9]. Кроме того, поражение эндотелия сосудов приводит к усилению апоптоза и уменьшению регенерации эндотелиоцитов, которые способствуют ишемии почечной ткани и становятся патофизиологической основой формирования гипертонической нефропатии [10].

Основной целью терапии АГ является максимальное снижение суммарного риска сердечно-сосудистых, мозговых и почечных осложнений [8]. В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ комбинации антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рассматриваются как рациональные и рекомендуемые схемы лечения, которые дают синергические и взаимодополняющие терапевтические эффекты, способны нейтрализовать нежелательные побочные эффекты, а также оказывают выраженное антигипертензивное действие [8, 11]. В настоящее время, с позиций общепринятой стратегии комбинированной терапии АГ, приоритетным считается создание фиксированных комбинаций препаратов, одной из которых является комбинация периндоприла аргинина и амлодипина бесилата [8, 12].

Цель исследования — определить влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на ремоделирование сердца и сосудов, а также на показатели внутривисцеральной гемодинамики и функциональное состояние почек у больных с эссенциальной АГ I—II степени в зависимости от выраженности дисфункции почек.

## Материал и методы

В открытое проспективное клиническое исследование включили 112 больных (63 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 37 до 65 лет, страдающих АГ и хронической болезнью почек (ХБП). В зависимости от величины СКФ выделены 3 группы больных: 1-я группа (35 больных) — СКФ 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и более (I стадия ХБП), 2-я группа (43 больных) — СКФ 89—60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (II стадия ХБП), 3-я группа (34 больных) — СКФ 59—

45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (III стадия ХБП). Престанс (Les Laboratoires Servier Industrie, Франция) назначали в виде таблеток 10/5 или 10/10 1 раз в сутки исходя из целевых уровней АД. Критериями исключения из исследования являлись СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; сахарный диабет; гиперурикемия; инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения в последние 3 мес; ХСН выше II функционального класса (ФК); хронические заболевания печени и почек; онкологические болезни. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом института.

Анализ исходных данных у обследованных больных выявил высокую частоту дислипидемии ( $\chi^2 = 4,53$ ,  $p = 0,03$ ), ожирения ( $\chi^2 = 4,22$ ,  $p = 0,04$ ), микроальбуминурии — МАУ ( $\chi^2 = 5,43$ ,  $p = 0,02$ ) и гипертрофии левого желудочка — ГЛЖ ( $\chi^2 = 4,29$ ,  $p = 0,04$ ) в 3-й группе по сравнению с 1-й (табл. 1). При этом среднесуточные показатели систолического и диастолического АД (САД, ДАД), средний возраст больных и давность АГ в группах различались недостоверно ( $p > 0,05$ ). Содержание креатинина в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах было в пределах нормы, а в 3-й группе отмечены пограничные значения: у мужчин 115—133 мкмоль/л, у женщин 107—124 мкмоль/л [8], однако в 3-й группе средние показатели уровня креатинина в сыворотке крови ( $p = 0,012$ ) и СКФ ( $p < 0,001$ ) были достоверно выше таковых в 1-й группе.

Ультразвуковое исследование сердца, сосудов и почек проводили на аппарате ACUSON ANTARES (Siemens Medical Solutions, Германия — США). При ультразвуковом исследовании внутривисцеральной гемодинамики определяли доплерографический спектр в междолевой артерии [13]. Вычисляли резистивные характеристики артериального кровотока — индекс резистентности (RI) и индекс пульсации (PI), а также скоростные показатели кровотока — пиковую (максимальную) систолическую скорость кровотока ( $V_{PS}$ ) и конечную диастолическую скорость кровотока ( $V_{ED}$ ). Сначала определяли показатели кровотока в каждой почке отдельно, а затем рассчитывали средние величины каждого показателя у конкретного больного.

Содержание альбумина определяли иммуноферментным методом в первой утренней порции мочи. Экскрецию альбумина выражали в миллиграммах на 1 л мочи (в норме 30—300 мг/л). СКФ рассчитывали по формуле MDRD и стандартизировали по площади поверхности тела.

Суточное мониторирование АД проводили с помощью прибора BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия) в стандартном режиме. Интервалы между измерениями АД составляли 30 мин в дневное время и 60 мин ночью. Вычисляли среднесуточные показатели САД и ДАД, индекс времени (ИВ) нагрузки давлением (ИВ САД, ИВ ДАД), степень ночного снижения САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД, величину утреннего повышения САД и ДАД.

С помощью доплерэхокардиографии вычисляли конечный систолический и конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), сердечный индекс (СИ), фракцию выброса ЛЖ и удельное периферическое сопротивление сосудов, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и толщину межжелудочковой перегородки

Таблица 1 Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 43)	3-я группа (n = 34)
Возраст, годы ( $M \pm SD$ )	56,0 ± 5,4	55,9 ± 5,8	57,0 ± 6,2
Мужчины/женщины, n	20 / 15	24 / 19	19 / 15
Давность АГ, годы ( $M \pm SD$ )	7,0 ± 1,1	7,4 ± 1,3	8,3 ± 1,4*
АД, мм рт. ст. ( $M \pm SD$ ):			
САД	163,7 ± 11,5	166,7 ± 10,4	165,9 ± 11,6
ДАД	103,2 ± 6,5	104,6 ± 6,8	104,2 ± 7,1
ГЛЖ, n (%)	9 (25,7)	13 (30,2)	18 (52,9)*
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ( $M \pm SD$ )	97,9 ± 8,7	75,3 ± 5,8*	54,1 ± 3,9*
МАУ, n (%)	8 (22,9)	14 (32,6)	18 (52,9)*
Креатинин, мкмоль/л	86,2 ± 7,6	94,3 ± 8,3	115,2 ± 11,8*
Стенокардия напряжения I—II ФК, n (%)	8 (22,9)	15 (34,9)	16 (47,1)
ХСН I—II ФК, n (%)	9 (25,7)	12 (27,9)	15 (44,1)
Индекс массы тела более 29 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	11 (31,4)	14 (32,6)	16 (47,1)
Дислипидемия, n (%)	7 (20,0)	10 (23,3)	16 (47,1)*

Примечание. \* — достоверные ( $p < 0,05$ ) различия с показателями в 1-й группе.

(ТМЖП). ГЛЖ диагностировали при величине индекса массы миокарда ЛЖ более 110 г/м<sup>2</sup> для женщин и более 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин [8]. Диастолическую функцию ЛЖ изучали по трансмитральному кровотоку и вычисляли максимальную скорость быстрого и медленного кровенаполнения ( $V_e$ ,  $V_s$ ) и время изоволюмического расслабления (IVRT). Эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭЗВД, ЭНЗВД) плечевой артерии (ПА) вычисляли по методике, предложенной D. Celermajer и соавт. [14]. Кроме того, определяли толщину комплекса интима—медиа (КИМ), диаметр просвета ПА, отношение диаметра просвета ПА к толщине КИМ (просвет/стенка) и максимальную систолическую скорость кровотока ( $V_{max}$ ).

Количественную обработку результатов проводили методами вариационной статистики, используя пакет программ Statistica 6.0 и Excel для Windows. Данные представлены в виде средних величин ( $M$ ) ± стандартное отклонение ( $SD$ ). Средние показатели двух независимых выборок при нормальном распределении переменных сравнивали, используя  $t$ -тест Стьюдента. Для сравнения дискретных переменных (процент от общего числа больных) использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Корреляционные взаимосвязи оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена ( $R$ ). Различия и корреляционные связи считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

По данным суточного мониторинга АД во всех группах отмечался выраженный антигипертензивный эффект — среднесуточные показатели САД и ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД уменьшились высокодостоверно. Снижение показателей ИВ САД и ИВ ДАД на 20% за сутки в 1-й группе выявлено у 26 (74,3%) больных, во 2-й — у 31 (72,1%) больного, в 3-й — у 20 (58,8%) больных. Кроме того, на фоне лечения число патологических типов суточного профиля АД (нон-диппер и найт-пикер) в 1-й группе уменьшилось на 72,7% (от 22 до 6), во 2-й — на 61,5% (от 26 до 10), в 3-й — на 50% (от 26 до 13). Индекс  $t/p$  в группах составлял 67—75%, что свидетельствует о достаточно пролонгированном эффекте препарата.

На фоне лечения наиболее выраженная динамика структурно-функциональных показателей ЛЖ отмеча-

лась в 3-й группе, что объясняется значительными нарушениями форм ЛЖ в исходном состоянии (табл. 2). Так, в 3-й группе сердечный индекс увеличился в среднем на 9,7% ( $p < 0,05$ ), фракция выброса увеличилась на 12,7% ( $p < 0,05$ ). В 1-й и 2-й группах достоверно изменились только показатели трансмитрального диастолического кровотока, свидетельствующие об улучшении активной релаксации миокарда ЛЖ. Кроме того, у больных 2-й и 3-й групп достоверно уменьшился ИММЛЖ: в среднем на 14,7% ( $p < 0,05$ ) и 17,9% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Если во 2-й группе в основном снизились показатели толщины стенок ЛЖ (ТЗСЛЖ, ТМЖП), то в 3-й группе уменьшились как толщина стенок, так и конечный диастолический размер ЛЖ.

Одним из ранних проявлений гипертензивного ремоделирования ЛЖ является его диастолическая дисфункция, которая нередко предшествует развитию систолической сердечной недостаточности [8]. В исходном состоянии спектр трансмитрального потока во всех группах соответствовал диастолической дисфункции, вызванной нарушением активной релаксации миокарда ЛЖ (см. табл. 2). Под влиянием лечения и в результате снижения постнагрузки и регресса ГЛЖ улучшились показатели трансмитрального потока во всех изучаемых группах, особенно во 2-й и 3-й.

Выраженные структурные изменения сосудистой стенки и значительное снижение функции эндотелия выявлены у больных 3-й группы (табл. 3). На фоне лечения показатель ЭЗВД достоверно ( $p < 0,001$ ) повысился во всех группах, а показатель ЭНЗВД — лишь в 3-й группе (в среднем на 13,4%;  $p < 0,05$ ). Кроме того, у больных 2-й и 3-й групп достоверно уменьшилась толщина КИМ, а диаметр просвета ПА имел неоднозначную динамику, что объясняется особенностями ремоделирования сосудов при АГ. Так, во 2-й группе диаметр просвета ПА увеличился за счет уменьшения толщины КИМ в среднем на 10,3% ( $p < 0,05$ ). В 3-й группе, наоборот, выявлено уменьшение исходно увеличенного диаметра просвета ПА в среднем на 12% ( $p < 0,05$ ). В последнем случае речь идет об эксцентрической гипертрофии ПА, вызванной утолщением стенки сосуда и дилатацией его просвета.

Анализ исходных данных внутривисочечной гемодинамики и функционального состояния почек выявил до-

Таблица 2. Изменение структурно-функциональных показателей сердца при терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина ( $M \pm SD$ )

Показатель	1-я группа (n = 35)		2-я группа (n = 43)		3-я группа (n = 34)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АД, мм рт.ст.:						
САД	163,7 ± 11,5	128,4 ± 7,2***	166,7 ± 10,4	127,5 ± 6,7	165,9 ± 11,6	132,6 ± 7,1
ДАД	103,2 ± 6,5	86,4 ± 5,9***	104,6 ± 6,8	88,5 ± 5,4	104,2 ± 7,1	89,2 ± 6,0
Сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>	2,95 ± 0,21	3,01 ± 0,19	2,88 ± 0,17	2,95 ± 0,18	2,67 ± 0,15	2,93 ± 0,17*
Размер ЛЖ, мм:						
конечный диастолический	51,2 ± 0,6	49,8 ± 0,4	53,5 ± 0,6	50,2 ± 0,5	58,3 ± 0,5	50,6 ± 0,4*
конечный систолический	30,8 ± 0,4	29,1 ± 0,4	35,6 ± 0,3	31,3 ± 0,4	35,6 ± 0,4	32,0 ± 0,4
ТМЖП, мм	9,8 ± 0,6	9,7 ± 0,7	11,5 ± 0,6	9,8 ± 0,5*	12,4 ± 0,6	11,0 ± 0,5*
ТЗСЛЖ, мм	9,6 ± 0,4	9,6 ± 0,5	10,9 ± 0,7	9,6 ± 0,4*	11,8 ± 0,7	10,4 ± 0,6*
Фракция выброса, %	64,5 ± 4,6	62,1 ± 4,8	62,6 ± 5,1	62,2 ± 5,5	56,1 ± 4,9	63,2 ± 5,0*
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	112,6 ± 9,1	106,3 ± 7,9	120,8 ± 8,3	103,1 ± 7,2*	140,4 ± 9,4	115,3 ± 7,5**
V <sub>e</sub> , см/с	85,3 ± 5,4	95,5 ± 6,0*	80,5 ± 5,8	94,1 ± 6,5*	76,9 ± 4,4	90,3 ± 4,7**
V <sub>a</sub> , см/с	97,6 ± 6,3	84,7 ± 5,7*	102,3 ± 6,4	87,6 ± 5,9*	109,1 ± 6,8	87,0 ± 8,2**
IVRT, мс	109,7 ± 4,5	92,8 ± 4,7*	114,3 ± 5,4	95,7 ± 4,5*	116,8 ± 6,7	101,3 ± 5,4**

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4 достоверность различия показателей до и после лечения в группах: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Таблица 3. Изменение структурно-функциональных показателей плечевой артерии на фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина ( $M \pm SD$ )

Показатель	1-я группа (n = 35)		2-я группа (n = 43)		3-я группа (n = 34)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Диаметр ПА, мм	4,46 ± 0,40	4,32 ± 0,45	4,19 ± 0,31	4,62 ± 0,33*	5,17 ± 0,38	4,55 ± 0,30*
Толщина КИМ, мм	0,89 ± 0,05	0,85 ± 0,06	0,97 ± 0,06	0,87 ± 0,05*	1,04 ± 0,08	0,91 ± 0,05*
ЭЗВД, %	7,56 ± 0,62	9,29 ± 0,77**	6,76 ± 0,58	8,72 ± 0,42**	5,09 ± 0,42	7,51 ± 0,69**
Соотношение просвет/стенка	5,01 ± 0,33	5,08 ± 0,46	4,41 ± 0,29	5,19 ± 0,47**	4,92 ± 0,38	5,04 ± 0,45
ЭНЗВД, %	18,6 ± 1,5	19,5 ± 1,6	17,6 ± 1,6	18,6 ± 1,7	15,7 ± 1,4	17,8 ± 1,5*
V <sub>max</sub> , м/с	0,65 ± 0,05	0,60 ± 0,06	0,74 ± 0,06	0,62 ± 0,05*	0,85 ± 0,05	0,67 ± 0,04**
Удельное периферическое сопротивление сосудов, дин·с·см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup>	1065,8 ± 72,6	926,0 ± 59,1*	1157,6 ± 83,2	957,5 ± 64,8**	1289,6 ± 90,5	987,5 ± 60,6***

стверно ( $p < 0,05$ ) высокие значения показателей RI и PI, а также экскреции альбумина с мочой у больных 3-й группы (табл. 4). На фоне лечения отмечены снижение показателей V<sub>ps</sub>, особенно во 2-й и 3-й группах (в среднем на 17,3 и 21% соответственно;  $p < 0,05$ ), и, наоборот, тенденция к повышению показателя V<sub>ED</sub> ( $p > 0,05$ ). Во 2-й и 3-й группах показатели RI и PI также достоверно снизились, а СКФ, наоборот, достоверно повысилась (в среднем на 13,4 и 35,1% соответственно). Только у больных 3-й группы достоверно снизился уровень креатинина в сыворотке крови (в среднем на 16%;  $p < 0,05$ ).

МАУ относится к ранним признакам нарушения функции почек, является независимым предиктором прогрессирования почечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности [15]. Полученные нами результаты подтвердили, что в генезе МАУ и снижения СКФ ведущая роль принадлежит ремоделированию внутрипочечной сосудистой системы, эндотелиальной дисфункции и повышению сопротивления в междолевых

артериях [9, 10, 16]. Так, на фоне лечения у больных, имеющих МАУ, достоверно уменьшилась экскреция альбумина с мочой во всех группах. В результате этого в 1-й группе МАУ исчезла у 5 (62,5%) больных, во 2-й — у 8 (57,1%), в 3-й — у 8 (44,4%). Уменьшение МАУ наряду с повышением СКФ и улучшением функции эндотелия свидетельствует о выраженном нефропротективном эффекте препарата.

У больных 3-й группы также выявлены корреляционные связи показателей, характеризующих функциональное состояние почек, и параметров внутрисочечной гемодинамики. Так, показатель RI имел обратную корреляцию с показателями ЭЗВД ( $R = -0,621$ ,  $p = 0,002$ ), СИ ( $R = -0,469$ ,  $p = 0,024$ ) и СКФ ( $R = -0,494$ ,  $p = 0,017$ ) и прямую корреляцию с показателем МАУ ( $R = 0,629$ ,  $p = 0,004$ ).

Проведенное исследование продемонстрировало важную роль изменений внутрисочечной гемодинамики при оценке тяжести поражения почек и ремоделирова-

Таблица 4. Показатели внутривисочечной гемодинамики и функционального состояния почек на фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина ( $M \pm SD$ )

Показатель	1-я группа (n = 35)		2-я группа (n = 43)		3-я группа (n = 34)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$V_{PS}$ , см/с	32,7 ± 4,1	29,0 ± 3,0	38,2 ± 4,9	31,6 ± 4,1*	42,4 ± 5,2	33,5 ± 4,3**
$V_{ED}$ , см/с	14,6 ± 3,4	15,7 ± 3,9	12,0 ± 3,3	13,7 ± 4,5	10,8 ± 3,4	12,7 ± 4,5
Индекс сопротивления	0,66 ± 0,07	0,58 ± 0,05*	0,72 ± 0,06	0,62 ± 0,05**	0,78 ± 0,07	0,64 ± 0,08***
PI	0,95 ± 0,08	0,92 ± 0,10	1,07 ± 0,11	0,95 ± 0,08*	1,15 ± 0,13	0,94 ± 0,09**
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	97,9 ± 8,7	95,2 ± 7,3	75,3 ± 5,8	85,4 ± 6,4*	54,1 ± 3,9	73,1 ± 6,5***
Креатинин, мкмоль/л	86,2 ± 7,6	84,9 ± 6,8	94,3 ± 8,3	93,0 ± 9,7	115,2 ± 11,8	96,8 ± 7,8*
Экскреция альбумина с мочой, мг/л <sup>#</sup>	157,3 ± 25,4	82,8 ± 8,5***	168,0 ± 32,7	85,6 ± 9,4***	220,9 ± 40,6	103,1 ± 17,8***

Примечание. \* — средние показатели экскреции альбумина с мочой у больных с исходной МАУ.

ния сердечно-сосудистой системы у больных с АГ. Показано, что снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциируется с высокой выявляемостью дислипидемии, ГЛЖ, МАУ и патологических типов суточного профиля АД. Это еще раз подчеркивает общность факторов риска и взаимообусловленность субклинических кардиальных и ренальных поражений у больных с АГ в рамках кардиоренального континуума [2, 17], которые взаимно отягощают отдаленный прогноз [1, 4, 5].

Исследование показало, что терапия фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных с АГ и сниженной СКФ значительно уменьшает резистивные характеристики междолевых почечных артерий, а также улучшает функцию эндотелия сосудов и систолическую функцию сердца. Кроме того, достоверно уменьшается экскреция альбумина с мочой и частота эпизодов МАУ. Необходимо отметить, что выраженные органы-

протективные эффекты фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина обусловлены взаимодополняющими фармакологическими механизмами действия, что способствует потенцированию терапевтического эффекта и расширению показаний к применению [7, 11, 12, 18].

В заключение следует отметить, что ремоделирование внутривисочечных артерий у больных с АГ, проявляющееся повышенной артериальной резистивностью и эндотелиальной дисфункцией, является ранним гемодинамическим маркером снижения экскреторной функции почек. Показано, что у больных с АГ в сочетании с дисфункцией почек фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина наряду с выраженным антигипертензивным эффектом оказывает кардио- и нефропротективное действие и тем самым способствует улучшению прогноза.

#### Сведения об авторах

*Пензенский институт усовершенствования врачей*

*Кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики*

Искендеров Бахрам Гусейнович — д-р мед. наук, проф., проф. кафедры; e-mail: iskenderovbg@mail.ru

*Кафедра нефрологии*

Сисина Ольга Николаевна — канд. мед. наук, доц., зав. кафедрой.

*Пензенская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г.А. Захарьина:*

Будаговская Зинаида Михайловна — врач-нефролог.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296—305.
- Bock J. S., Gottlieb S. Cardio-renal syndrome. *New perspectives. Circulation.* 2010; 121: 2592—600.
- Hopkins K., Bakris L.G. Hypertension goals in advanced-stage kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (Suppl. 1): S92—4.
- Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003; 42: 1050—65.
- Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепризнанный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив.* 2007; 79 (6): 5—10.
- Borzecki A.M., Wong A.T., Hickey E.C., Ash A.S., Berlowitz D.R. Identifying hypertension-related comorbidities from administrative data: What's the optimal approach? *Am. J. Med. Qual.* 2004; 19: 201—6.
- Коллина И. Место комбинированных антигипертензивных препаратов в нефропротективной терапии. *Врач.* 2012; 4: 73—7.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105—87.
- Нанчикеева М.Л., Козловская Л.В., Фомин В.В., Рамеев В.В., Буланов М.Н. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутривисочечных сосудов как основа формирования гипертонической нефропатии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2009; 5: 84—94.
- Фомина И. Г., Брагина А. Е., Гайламакина Н. Е., Салимжанова Ю.Н. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертонической болезнью в возрасте 40-60 лет. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 5: 69—72.
- Rubio-Guerra A.F., Castro-Serna D., Barrera E.C., Ramos-Brizuela L.M. Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. *J. Integr. Blood Press. Control.* 2009; 2: 55—62.
- Bahl V.K., Jadhav U.M., Thacker H.P. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG (Strength TRaining ONGOing study) Prospective Observational Multicentre Study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2009; 9 (3): 136—42.
- Назаренко Г.И., Хитрова Н. А., Краснова Т.В. Допплерографические исследования в уронефрологии. М.: Медицина; 2002.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.L., Sullivan I.D. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111—5.
- Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Recommendations for clinical practice. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62 (1): 97—108.
- Искендеров Б.Г., Будаговская З.М., Сисина О.Н. Влияние

фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на показатели внутрисердечной гемодинамики и функциональное состояние почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2013; 5: 78—83.

17. **Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N.** Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010; 25: 1777—84.
18. **Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y.** Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2009; 133 (1): 23—31.

#### REFERENCES

1. **Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y.** Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296—305.
2. **Bock J. S., Gottlieb S.** Cardio-renal syndrome. New perspectives. *Circulation*. 2010; 121: 2592—600.
3. **Hopkins K., Bakris L.G.** Hypertension goals in advanced-stage kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (Suppl. 1): S92—4.
4. **Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C.** Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003; 42: 1050—65.
5. **Mukhin N.A.** Decreasing of glomerular filtration rate — the conventional marker of unfavorable prognosis. *Терапевтический архив*. 2007; 79 (6): 5—10.
6. **Borzecki A.M., Wong A.T., Hickey E.C., Ash A.S., Berlowitz D.R.** Identifying hypertension-related comorbidities from administrative data: What's the optimal approach? *Am. J. Med. Qual.* 2004; 19: 201—6.
7. **Kolina I.** Place of the combined antihypertensive drugs in nephroprotective therapy. *Врач* 2012; 4: 73—7 (in Russian).
8. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2007; 25: 1105—87.

9. **Nanchikeeva M.L., Kozlovskaya L.V., Fomin V.V., Rameev V.V., Bulanov M.N.** Endothelial dysfunction and remodeling of intrarenal vessels as basis of formation of a hypertensive nephropathy. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2009; 5: 84—94 (in Russian).
10. **Fomina I.G., Bragina A.E., Gaylamakina N.E., Salimzhanova Yu.N.** Kidney hemodynamics and glomerular filtration in hypertensive patients aged of 40—60 years. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 5: 69—72 (in Russian).
11. **Rubio-Guerra A.F., Castro-Serna D., Barrera E.C., Ramos-Brizuela L.M.** Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. *J. Integr. Blood Press. Control*. 2009; 2: 55—62.
12. **Bahl V.K., Jadhav U.M., Thacker H.P.** Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG (Strength TRaining ONGoing study) Prospective Observational Multicentre Study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2009; 9 (3): 136—42.
13. **Nazarenko G.I., Khitrova N.A., Krasnova T.V.** Doppler researches in an uronephrology. *Moscow, Meditsina*, 2002; 30—48 (in Russian).
14. **Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D.** et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111—5.
15. **Volpe M.** Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Recommendations for clinical practice. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62 (1): 97—108.
16. **Iskenderov B.G., Budagovskaya Z.M., Sisina O.N.** Influence of the fixed combination of perindopril and amlodipine on indexes of intrarenal hemodynamics and a functional condition of kidneys in patients with an essential arterial hypertension. *Терапевтический архив*. 2013; 5: 78—83 (in Russian).
17. **Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N.** Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010; 25: 1777—84.
18. **Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y.** Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2009; 133 (1): 23—31.

Поступила 18.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24-008.47-07

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СУБЪЕКТИВНЫХ ОЩУЩЕНИЙ ОДЫШКИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Н.А. Кароли, А.В. Цыбулина, А.П. Ребров*

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России

*Представлены результаты обследования 180 пациентов с различными заболеваниями: хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, идиопатической интерстициальной пневмонией, хронической сердечной недостаточностью, ожирением, основной жалобой у которых была одышка разной степени выраженности. Результаты показали, что больные с различными заболеваниями имеют количественные и качественные различия одышки, что может служить дополнительным дифференциально-диагностическим признаком этих заболеваний.*

*Ключевые слова:* одышка; «язык одышки»; количественная характеристика; качественная характеристика.

### COMPARATIVE EVALUATION OF SUBJECTIVE DYSPNEA SENSATION IN PATIENTS WITH VARIOUS DISEASES

*N.A. Karoli, A.V. Tsybulina, A.P. Rebrov*

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russia

*Results of examination of 180 patients with various diseases (COPD, bronchial asthma, idiopathic interstitial pneumonia, chronic heart failure, obesity) are presented. They suggest qualitative and quantitative differences between dyspnea sensation that may be used for differential diagnostics of the above conditions.*

*Key words:* dyspnea; indicators of dyspnea; qualitative characteristics; quantitative characteristics.

Из множества симптомов, присущих заболеваниям внутренних органов, одышка — одна из главных причин, побуждающих человека обратиться к врачу. По данным эпидемиологического исследования, проведенного Аме-

риканским торакальным обществом, в США более 17 млн больных ежегодно обращаются к врачам из-за одышки [1]. Значительная часть больных имеет заболевания сердца или легких. Согласно определению Американского то-