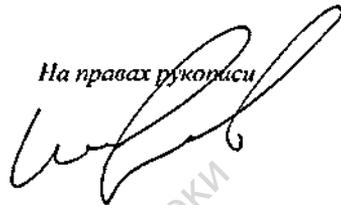


*На правах рукописи*



**Терехов Игорь Николаевич**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАГРУЗОЧНОЙ РЕНОСЦИНТИГРАФИИ  
У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**14.00.19 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

**14.00.06 – кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Томск – 2009**

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Чернов Владимир Иванович**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук  
**Кривоногов Николай Георгиевич**  
доктор медицинских наук  
**Трифопова Ольга Юрьевна**

**Ведущая организация:** Новосибирский государственный медицинский университет  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится: 16 мая 2009 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 001.036.01 при Учреждении РАМН «Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН» по адресу: г. Томск, ул. Киевская, 111а

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск.

Автореферат разослан 16 мая 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Ворожцова И.Н.

2009А

114.74

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Артериальная гипертензия (АГ), которой страдает более 25% взрослого населения, является одним из важнейших факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, почечной недостаточности. Важной задачей является разработка и внедрение в клиническую практику методов раннего выявления маркеров осложненного течения АГ. Нарушение функции почек является одним факторов, значительно (до 40%) повышающим частоту развития клинически выраженной ИБС. Сердечно-сосудистая смертность у больных с почечной недостаточностью в 10–30 раз выше, чем в общей популяции (Данные анализа National Kidney Foundation, 1988).

Хорошо известно, что с одной стороны повышение артериального давления вызывает поражение почек, с другой стороны нарушение ренальной функции играет важную роль в патогенезе АГ (Гогин Е.Е. 1997). В то же время, диагностика дисфункции почек на ранних стадиях заболевания встречается с рядом объективных трудностей. Это связано с тем, что наиболее часто применяемые в клинической практике методы лучевой диагностики поражения почек (ультразвуковые и рентгеновские исследования, компьютерная томография, магниторезонансная томография) отражают, прежде всего, структурное состояние почек.

Отличительной чертой методов ядерной медицины является их функциональность. Не обладая столь высоким пространственным разрешением, как изображения, получаемые с помощью рентгеновской или магнитно-резонансной томографии, динамическая реносцинтиграфия способна диагностировать самые ранние нарушения функции почек. По данным Сюпис с соавт. почти у 60% больных АГ в ответ на относительно небольшую физическую нагрузку возникает преходящая дисфункция почек, которая может быть документирована с помощью реносцинтиграфии, выполненной в момент выполнения пациентом физической нагрузки (Сюпис с соавт. 1997). Клиническое значение феномена нагрузочной дисфункции почек (Н/Л), или так называемой аномальной нагрузочной ренограммы неизвестно. Проведённые ранее немногочисленные исследования обнаружили лишь тот факт, что больные с аномальной нагрузочной ренограммой

более резистентны к гипотензивной терапии (Clofius с соавт. 1997, 2000). Предложенные протоколы не могут быть использованы при обследовании пациентов с тяжелым течением артериальной гипертензии из-за высокого риска осложнений. Отсутствует классификация степени выраженности НДП, основанная на объективных сцинтиграфических данных. Не исследованной на сегодня остается взаимосвязь нарушений, лежащих в основе НДП и развитием атеросклеротических поражений коронарных артерий.

#### **Цель исследования.**

Изучить клиническую значимость нагрузочной реносцинтиграфии у больных с эссенциальной артериальной гипертензией.

#### **Задачи исследования.**

1. Модифицировать и внедрить метод нагрузочной реносцинтиграфии для раннего выявления почечной дисфункции у больных с артериальной гипертензией.

2. Определить роль нагрузочной реносцинтиграфии в выявлении частоты и степени выраженности скрытой дисфункции почек у больных несложившейся артериальной гипертензией.

3. Установить наличие связи нагрузочной дисфункции почек с особенностями физического статуса, возраста, пола, проводимого лечения, тяжести течения эссенциальной артериальной гипертензии.

4. Изучить взаимосвязь нагрузочной дисфункции почек с атеросклеротическим поражением коронарного русла у больных с эссенциальной артериальной гипертензией.

#### **Научная новизна.**

В результате проведенных исследований разработан укороченный протокол нагрузочной реносцинтиграфии. Доказано, что новая методика позволяет эффективно выявлять скрытую дисфункцию почек у больных артериальной

гипертензией и безопасна при обследовании пациентов, имеющих высокий риск коронарных осложнений.

Впервые разработана классификация степени выраженности нагрузочной дисфункции почек у больных артериальной гипертензией, основанная на определении времени появления изображения мочевого пузыря на сквентиграммах и оценке скорости транзита индикатора из паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему.

Впервые выявлена взаимосвязь между распространенностью поражения коронарных артерий и дисфункцией почек, возникающей у ряда больных с артериальной гипертензией в ответ на физическую нагрузку.

Получены оригинальные данные о взаимосвязи нагрузочной дисфункции почек с нарушением насосной функции сердца, уровнями гематокрита и гемоглобина.

#### **Практическая значимость работы.**

Для выявления скрытой дисфункции почек у больных с артериальной гипертензией модифицирована и испытана в клинике методика нагрузочной репосквентиграфии, основанная на проведении велоэргометрии по укороченному протоколу (50-60 Вт в течение 10 минут). Показано, что разработанная методика является безопасным тестом для выявления скрытой дисфункции почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией, осложненной коронарным атеросклерозом.

На большом клиническом материале доказана эффективность практического применения предложенной классификации 4-х степеней выраженности нагрузочной дисфункции почек.

Получены объективные доказательства, того что тяжёлое поражение коронарных артерий у больных с артериальной гипертензией, как правило, сопровождается выраженной нагрузочной дисфункцией почек.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Разработанный протокол укороченной нагрузочной реносцинтиграфии позволяет эффективно выявлять скрытую дисфункцию почек больных с артериальной гипертензией и является безопасным тестом у лиц с тяжелым и (или) осложненным течением заболевания.

2. Разработанная классификация степени тяжести нагрузочной дисфункции почек, основанная на определении время появления изображения мочевого пузыря на сцинтиграммах и учете скорости транзита индикатора из ренальной паренхимы в чашечно-лоханочную систему, позволяет объективно оценить выраженность скрытого нарушения функции почек у больных артериальной гипертензией.

3. Реносцинтиграфия, выполненная на фоне велоэргометрической пробы, позволяет диагностировать переходящее нарушение функции почек у 68% больных эссенциальной артериальной гипертензией и может рассматриваться в качестве перспективного теста для выявления группы лиц с повышенным риском развития коронарного атеросклероза.

4. У больных с артериальной гипертензией, осложненной тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий, чаще наблюдается выраженная степень нагрузочной дисфункции почек.

### **Апробация работы.**

Основные положения диссертации доложены на заседании кафедры лучевой диагностики Новосибирского государственного медицинского университета Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. (Новосибирск, 2004), заседании кардиологического совета ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н.Мешалкина Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (Новосибирск, 2004), IV международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию образования филиала №2 ГНУ – Институт биофизики: Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения (МБЕИР-IV). 11-12 апреля 2007 г., Томск.

## Публикации.

По материалам диссертации опубликовано пять работ, из них: две статьи – в центральных журналах, трое тезисов в материалах всероссийских и региональных конференций. Две работы опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ для публикации материалов диссертационных исследований.

## Объём и структура работы.

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и методов исследования, главы, посвящённой результатам собственных исследований и обсуждению полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 71 источник, в том числе 28 отечественных и 43 зарубежных. Иллюстративный материал представлен 26 таблицами и 31 рисунком.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование нагрузочной реносцинтиграфии было проведено в 2 этапа, различающихся методикой отбора пациентов и аппаратурой для выполнения радиоукладных исследований (рис.1).



Рис.1. Дизайн исследования.

На первом этапе исследования, были обследованы 56 пациентов (25 мужчин и 31 женщина в возрасте от 18 до 66 лет, средний возраст –  $42,5 \pm 13,4$  лет) с леченной АГ I и II степени и 12 практически здоровых лиц (9 мужчин и 3 женщины в возрасте от 15 до 31 года, средний возраст –  $19,9 \pm 4,8$  лет).

На втором этапе были обследованы 50 пациентов (47 мужчин и 3 женщины в возрасте от 41 до 66 лет, средний возраст –  $53 \pm 6$  лет) с леченной АГ II степени, подвергнутые ранее коронароангиографии (КАГ) в связи с подозрением на ИБС.

Медицинскими критериями исключения пациентов из исследования явились: хроническая почечная недостаточность, заболевания сосудов нижних конечностей, заболевания опорно-двигательного аппарата и другие состояния, препятствующие выполнению нагрузки на велоэргометре.

Клиническое течение заболевания оценивали с учетом общепринятых клинических, эхокардиографических критериев, физикальных данных, ЭКГ и лабораторных методов исследования. Тяжесть стенокардии оценивалась по 4 функциональным классам (ФК) согласно Канадской классификации. По клиническим проявлениям к первому ФК стенокардии были отнесены 13 (26%) больных, ко второму – 17 (34%), к третьему – 13 (26%) (Табл.1). Признаки стенокардии отсутствовали у 7 (14%) человек, которые имели серьезные нарушения ритма сердца и подвергались КАГ для исключения ИБС. У 43 пациентов (86%) обнаружено нарушение кровообращения I-II ФК (по классификации NYHA). I ФК недостаточности кровообращения (НК) был установлен у 25 человек (50%), II ФК НК – у 18 человек (36%). Признаки НК отсутствовали у 7 человек (14%). Двадцати трём пациентам ранее были выполнены чрескожные вмешательства на коронарных артериях (прямое стентирование), которые предшествовали нагрузочному исследованию почек за 3-4 месяца. Шесть пациентов за 2 – 4 месяца до исследования перенесли операцию аорто-коронарного шунтирования.

Из всей группы обследованных  $\beta$ -блокаторами лечились – 33 человека, антагонистами кальция длительного действия – 12 человек, ИАПФ – 28 человек, салуретиками – 17 человек, нитратами – 3 человека, амиодароном – 3 человека.

Плавикс принимали 20 человек, варфарин – 4 человека, аспирин – 30 человек. Статины принимали 36 пациентов, предуктал – 5 пациентов.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Возраст	n	Стаж АГ		Стаж ИБС		Стенокардия			ИМ		ФК НК (по NYHA)		Нарушение углеобмена	
		до 10 лет	> 10 лет	до 10 лет	> 10 лет	1 ФК	2 ФК	3 ФК	1	2 и >	1 ФК	2 ФК	Пар. уол. к угл.	Сах. диабет, II тип
30 – 39	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
40– 49	14	9	5	6	3	6	3	3	2	1	7	4	1	1
50 – 59	31	15	16	23	6	6	12	8	16	5	16	12	2	4
> 60	4	2	2	3	1	0	2	2	1	0	2	2	1	0
Всего	50	27	23	33	10	13	17	13	19	6	25	18	4	5

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; НК – недостаточность кровообращения

#### Оценка тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий

Для верификации атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) и топической диагностики стенозирующих поражений КА всем пациентам проводилась селективная КАГ (M.P Judkins, 1967) на ангиографической установке «Авантакс LC/LP» (Дженерал Электрик, США). Исследование выполнялось путём пункции бедренной артерии по Сельдингеру с использованием трансфеморального или трансрадиального доступов. При коллегиальном анализе результатов КАГ специалистами отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГУ «НИИПК Росмедтехнологий» определяли тип коронарного кровообращения по методике M.J.Shlesinger (правый, левый или сбалансированный), отмечали количество пораженных КА, степень, локализацию и тип стенозирующего поражения. Для характеристики поражений КА была

использован модифицированный вариант АСС/АНА классификации стенозов по типам А, В и С с отдельным выделением окклюзий КА (Ryan T., 1993). Учитывались число поражённых КА, степень и тип их стенозирования. Тяжесть поражения КА оценивали по 3-х балльной шкале: 0 – отсутствие поражения; 1 – минимальное (однососудистое поражение, А-тип стенозирования); 2 – умеренное (2-х сосудистое поражение, В-тип стенозирования); 3 – тяжёлое (многососудистое поражение, В и С-типы стенозирования). Одновременно тяжесть суммарного поражения коронарного русла была оценена с применением методики Петросяна Ю.С. и Иоселиани Д.Г. (Петросян Ю.С. и Иоселиани Д.Г., 1976), которая основана на гемодинамическом эффекте стенозирующих поражений коронарного русла, за максимальное значение принимали суммарное нарушение коронарного кровоснабжения, равное 240 баллам.

КАГ предшествовала нагрузочному исследованию почек за 2-4 месяца.

### Нагрузочная реносцинтиграфия

Всем пациентам была выполнена нагрузочная реносцинтиграфия по методике Clojus с соавт. (Clojus с соавт., 1987). Гипотензивная терапия не отменялась. Для обеспечения гидратации за 20 – 30 минут до начала исследования пациенты выпивали до 350 мл жидкости. При выполнении нагрузочной реносцинтиграфии пациент располагался на сиденье велоэргометра (ВЭМ) спиной к детектору гамма-камеры. В качестве велоэргометра был использован нагрузочный стол для кардиологических исследований BIODEX (США) со снятой спинкой и укороченной станиной, имеющий очень удобное широкое сиденье и велоэргометр EM-370-1. Схема протокола выполнения нагрузочной реносцинтиграфии представлена на рис.2

Начальная ВЭМ нагрузка составляла 60 Вт для мужчин и 50 Вт для женщин. В ходе выполнения пациентом нагрузки регистрировались ЧСС и АД. Как только частота сердечных сокращений превышала исходную не менее, чем на 20 ударов в минуту, в/в вводился радиофармацевтический препарат (РФП) для визуализации почек  $^{99m}\text{Tc-MAG-3}$  (S-бензоилмеркаптоацетилтриглицерин, Технимаг производства “Диамед”, Россия), активностью 0,5 МБк на 1 кг массы тела. С этого момента

начиналась регистрация данных с помощью гамма-камеры. На разных этапах исследования применялись гамма-камеры DYNA-5 (Русек, США), DIACAM (Siemens, Германия) и DIGIRAD 2020tc (DIGIRAD Corp., США). После введения РФП нагрузка продолжалась в среднем 10 минут, после чего она постепенно уменьшалась вплоть до полной остановки и оставшиеся 5 – 6 минут теста пациент отдыхал в том же положении.

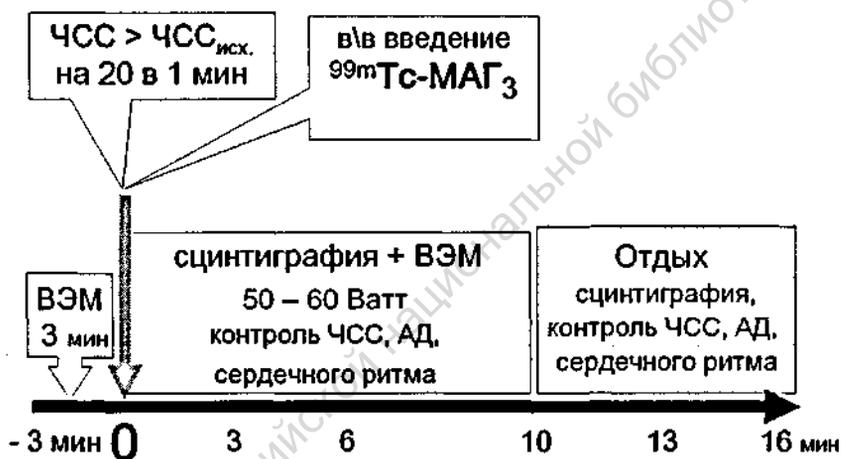


Рис.2. Схема разработанного протокола проведения нагрузочной репосцинтиграфии

Мощность нагрузки в ходе теста не оставалась неизменной, а менялась в ту или иную сторону в соответствии с физическими способностями и пожеланиями самих пациентов с обязательным уменьшением сопротивления велоэргометра, если во время проведения теста появлялись признаки утомления пациента.

При обработке полученных данных серии динамических изображений почек вначале оценивались визуальны. При этом оценивалась выраженность замедления перехода РФП, выделяющегося путём канальцевой секреции из паренхимы в собирательную систему почек и регистрировалось время появления РФП в мочевом пузыре. Далее с использованием стандартной техники (области интереса

располагались вокруг каждой почки, а области фона (наружи от почек) были получены ренографические кривые. Учитывая почти неизбежное у большинства пациентов вливание на форму ренографических кривых смещение их тела во время вращения педалей велоэргометра, мы придавали первостепенное значение в принятии решения о наличии НАП визуальной оцениваемой своевременности транзита РФП из паренхимы в чашечно-лоханочную систему почек. Характерным признаком НАП было замедление транспорта РФП из паренхимы в собирательную систему почек, более позднее время появления на сцинтиграммах изображения мочевого пузыря и подъём третьего сегмента ренографических кривых. Степень НАП оценивали по 4-х ступенчатой шкале:

0 – отсутствие признаков нагрузочной дисфункции почек (появление изображения мочевого пузыря с 4 – 5 минуты исследования, своевременный транзит индикатора из паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему почек);

1 – легкая степень НАП: появление изображения мочевого пузыря с 6 – 8 минуты исследования, слабо выраженное замедление транзита индикатора из паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему почек (рис.6);

2 – умеренная степень НАП: появление изображения мочевого пузыря с 9 – 10 минуты исследования, умеренное замедление транзита индикатора из паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему почек (рис.7);

3 – выраженная степень НАП: появление изображения мочевого пузыря с 14 – 15 минуты исследования, резко выраженное замедление транзита индикатора из паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему почек (рис.8).

В случаях своевременного появления на мониторе изображения мочевого пузыря имелись достаточные основания считать, что почечный транспорт индикатора в ответ на нагрузку у данного пациента нормальный и дальнейшее продолжение физической нагрузки мы считали нецелесообразным, и постепенно, к 10 минуте исследования прекращали вращение педалей. В этом состояло главное отличие применённой нами методики от нагрузочного протокола, описанного в работах Cloppis с соавт., которые использовали нагрузку продолжительностью до 20 минут. Основанием для выбора укороченной продолжительности велоэргометрии мы сочли то обстоятельство, что при

выявлении дисфункции почек нагрузка выступает в роли запускающего фактора, эффект воздействия которого на почечное кровообращение наступает уже на первых минутах и легко распознаётся по своевременности появления на мониторе гамма-камеры изображения мочевого пузыря. Укорочение продолжительности физической нагрузки позволило у всех обследованных пациентов избежать таких осложнений, как чрезмерное повышение АД, развитие приступа стенокардии, чрезмерная усталость, усугубление нарушений ритма сердца.

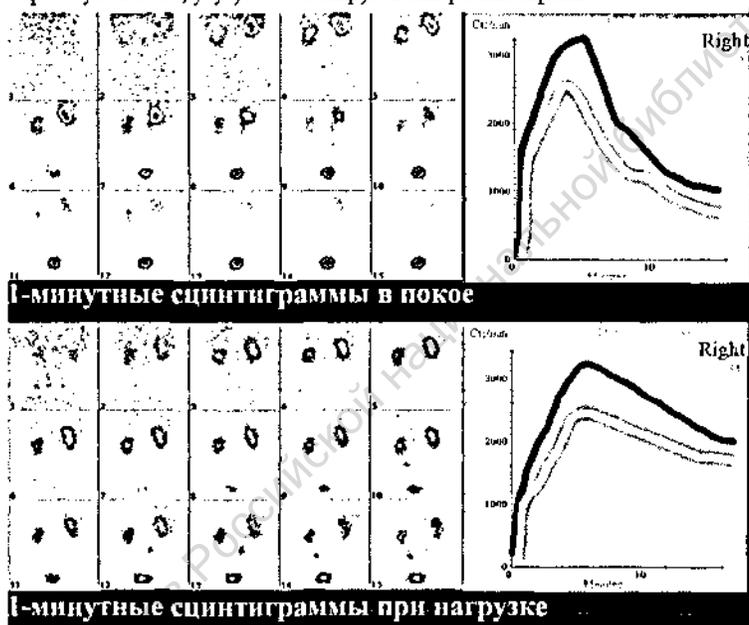


Рис. 6. Пример нагрузочной дисфункции почек легкой степени.

Верхний ряд – серия 1-минутных сцинтиграмм и репограммы почек 44-летнего пациента с АГ, обследованного в покое. Мочевой пузырь визуализируется с 5 минуты. Ренографические кривые демонстрируют нормальный транзит индикатора через почки. Нижний ряд – серия 1-минутных сцинтиграмм и репограммы почек того же пациента, обследованного во время выполнения велоэргометрической нагрузки с мощностью 75 Вт. Нагрузка вызвала небольшие проявления преходящей дисфункции почек – двустороннюю патологическую тканевую задержку индикатора в обеих почках, замедление экскреции и подъём

выделительных сегментов ренограмм. Мочевой пузырь визуализируется при нагрузке с 6 – 7 минуты.

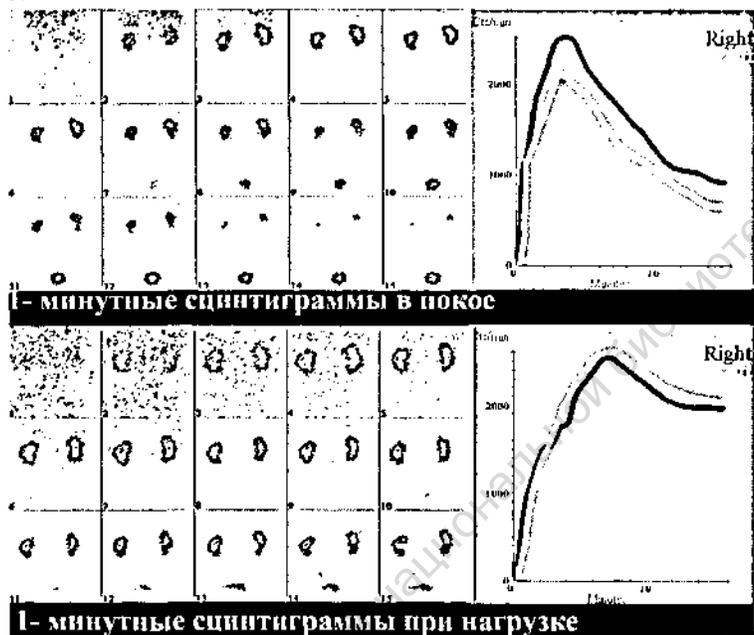


Рис. 7. Пример нагрузочной дисфункции почек средней степени.

Верхний ряд – серия 1-минутных сцинтиграмм и ренограммы почек 54-летнего пациента с АГ, обследованного в покое. Мочевой пузырь визуализируется с 6 минуты. Ренографические кривые демонстрируют нормальный транзит индикатора через почки. Нижний ряд – серия 1-минутных сцинтиграмм и ренограммы почек того же пациента, обследованного во время выполнения велоэргометрической нагрузки с мощностью 75 Вт. Нагрузка вызвала умеренные проявления преходящей дисфункции почек – отчётливую двустороннюю патологическую тканевую задержку индикатора в обеих почках, замедление экскреции и подъём выделительных сегментов ренограмм. Мочевой пузырь визуализируется при нагрузке с 9 – 10 минуты.

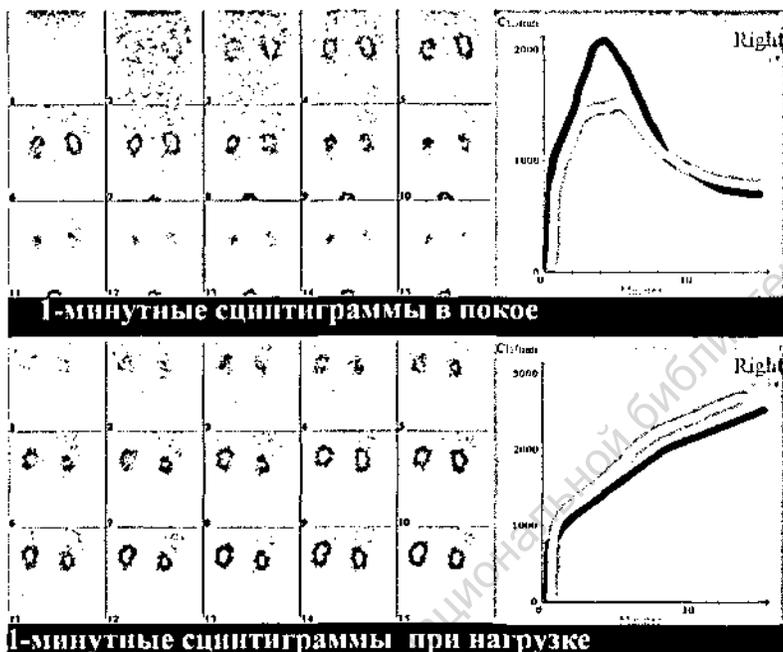


Рис. 8. Пример выраженной нагрузочной дисфункции почек.

Верхний ряд – серия 1-минутных сцинтиграмм и ренограммы почек 51-летнего пациента с АГ, обследованного в покое. Мочевой пузырь визуализируется с 5 минуты. Ренографические кривые демонстрируют нормальный трапезит индикатора через почки. Нижний ряд – серия 1-минутных сцинтиграмм и ренограммы почек того же пациента, обследованного во время выполнения велоэргометрической нагрузки с мощностью 75 Вт. Нагрузка вызвала типичные проявления преходящей дисфункции почек – двустороннюю патологическую тканевую задержку индикатора в обеих почках, замедление экскреции и подъём выделительных сегментов ренограмм. Мочевой пузырь визуализируется при нагрузке с 15 минуты. Ренографические кривые сходны с «обструктивными».

Исследование в покое проводили через 2 – 3 дня после нагрузочного исследования только тем пациентам, у которых при первом исследовании была обнаружена нарушенная функция почек. В тех случаях, когда при нагрузочном

исследовании имелся нормальный почечный транзит индикатора или его изменение было минимальным, мы сочли неэтичным подвергать пациентов дополнительной диагностической процедуре с использованием радионуклидов и ограничились одним исследованием, выполненным при физической нагрузке. Аналогичный подход к принятию решения о выполнении второго этапа реносцинтиграфии уже имел место в одном из недавних исследований по проблеме НАП (S Fantì, C.Nanni, M.Farsadi, 2006). Из 33 пациентов с выявленным на нагрузочном этапе исследования замедлением почечного транзита индикатора для проведения исследования в покое были приглашены 26 пациентов. При реносцинтиграфии в покое особое внимание уделялось на обязательность небольшого, 20 минутного отдыха перед началом процедуры. Параметры регистрации скинтиграмм и активность вводимого РФП были аналогичны нагрузочному этапу исследования.

Статистическую обработку материала проводили при помощи программы Statistica 6.0 и «Microsoft Excel 2000». Значения параметров, измеренных в порядковой шкале (НАП, степень поражения КЛ) представлены как медиана, мода. Значения остальных параметров представлены как доверительный интервал для среднего (уровень значимости 0.05), медиана. Для оценки достоверности различий качественных признаков, выраженных в относительных величинах, использовали непараметрические критерии хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для парных значений, критерии Вальда-Вольфовица, Смирнова и Манна-Уитни. При сравнении групп использовался однофакторный дисперсионный анализ. Зависимость между группами или показателями внутри группы рассчитывалась по коэффициенту корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Графические построения выполнены с использованием программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 6.0.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

На этапе освоения и отработки методики при обследовании 56 пациентов с АГ 1– 2 степени (25 мужчин и 31 женщина в возрасте от 18 до 66 лет, средний возраст – 42,5 лет) нами были выявлены различные степени НАП у 39 (70%)

пациентов: легкая степень – у 24 (44%), умеренная степень – у 7 (12%) и выраженная степень НДП – у 8 (14%) – (рис.9). У 17 пациентов в ответ на физическую нагрузку нарушение функции почек не зарегистрировано. Из 12 обследуемых, не имевших указаний на повышение АД лишь у одного физическая нагрузка вызвала небольшое ухудшение паренхимального транспорта РФП (1-я степень НДП).

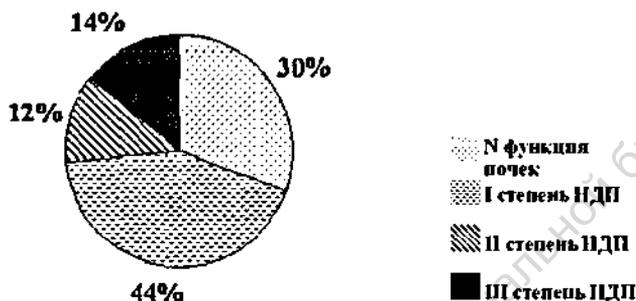


Рис. 9. Частота нагрузочной дисфункции почек у 56 больных эссенциальной АГ, обследованных на этапе освоения методики нагрузочной реносцинтиграфии.

Полученные нами данные согласуются с опубликованными результатами Слюйс и соавт., которые отмечали, что НДП является характерной для больных с АГ и не наблюдается у здоровых в отношении АГ лиц. В качестве механизма, объясняющего возникновение этого феномена Слюйс и соавт. была предложена присущая больным АГ неадекватная реактивность симпатической нервной системы в ответ на изменение положения тела и воздействие стрессорных факторов, физической нагрузки, в частности. Чрезмерное повышение тонуса симпатической нервной системы нарушает корковый кровоток в почках, возникает неадекватное, чрезмерное повышение тонуса приносящей артериолы, ведущее к временному падению клубочковой фильтрации, и соответственно - к изменению транспорта почечного радиофармпрепарата. При этом, важным условием проведения нагрузочной реносцинтиграфии является вертикальное положение пациента, поскольку использование нагрузочного теста в горизонтальном

положении, как ранее было показано (S. Fantì, C. Nappi, M. Farsad, 2006), не приводит к изменению функции почек.

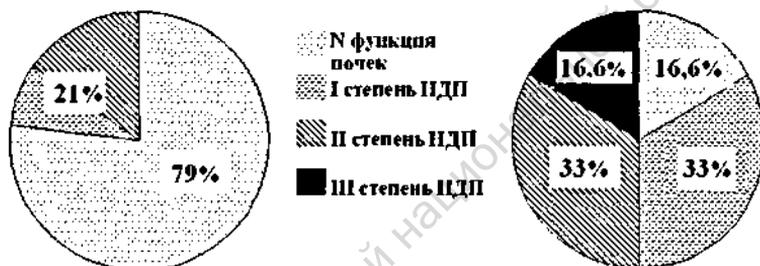
Необходимо отметить, что уменьшение почечного кровотока под действием физического напряжения было известно и ранее, но наблюдалось оно при значительных нагрузках. В случае же нагрузочной дисфункции почек мы имеем дело с неадекватным изменением кровотока в коре почек при минимальном снижении репальной перфузии в целом, возникающей в ответ на относительно небольшие (50 – 60 Вт) и кратковременные физические нагрузки.

При анализе связи АДП с возрастом пациентов мы обнаружили, что частота выявления АДП была выше в старших возрастных группах. Однако и у лиц молодого возраста (до 25 лет) нами регистрировалась случаи развития АДП: выраженная степень наблюдалась в 1 случае, умеренная – в одном случае, лёгкая АДП – в 5 случаях.

При анализе связи АДП с полом пациентов, приёмом антигипертензивных препаратов и результатами суточного мониторирования АД (14 наблюдений) мы не обнаружили статистически достоверных различий между этими группами пациентов. Тем не менее, следует отметить, что выполненный статистический анализ связи АДП с полом пациентов имел ограничения. Несмотря на более высокую частоту АДП у женщин (в 1,3 раза больше, чем у мужчин) уровень критерия  $\chi^2$  оказался недостаточно высоким, возможной причиной чего могла стать малая численность групп.

На втором этапе в наше исследование были включены 50 пациентов с АГ, у которых имелись результаты КАГ. При этом у 14 пациентов (средний возраст  $54.2 \pm 7$  лет) поражения КА отсутствовали, у 36 (средний возраст  $54.5 \pm 5.6$  лет) был диагностирован стенозирующий атеросклероз КА. Частота обнаружения АДП наряду с тяжестью поражения коронарных артерий увеличивались с возрастом пациентов (коэффициент ранговой корреляции по Спирмену равен 0,39,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что более частому обнаружению АДП с увеличением возраста способствовала исходная неоднородность исследуемой выборки пациентов.

При анализе связи НДП с атеросклеротическим поражением коронарного русла мы обнаружили, что из 14 пациентов, не имевших поражения КА лишь у тронх (21,4%) во время нагрузочной реносцинтиграфии возникло двустороннее расстройство транзита радиоактивного индикатора: у двух пациентов отмечалась легкая степень НДП, у одного – умеренная степень НДП. Результаты нагрузочной реносцинтиграфии у 36 больных АГ со стенозирующим атеросклерозом КА показали, что НДП была выявлена у 30 пациентов (83,3%); у двенадцати имелась легкая степень, у двенадцати – умеренная и у шести – выраженная (рис. 10). И лишь у шести (16,6%) из 36 пациентов нагрузка не вызвала нарушения транзита радиоактивного индикатора через почки.



**Без поражения коронарного русла n=14**

**Имеется поражение коронарного русла n=36**

Рис.10. Зависимость нагрузочной дисфункции почек от тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Примечание: Интенсивность штриховки на диаграммах соответствует выраженности НДП (от 0 до 3 степени). Атеросклеротическое поражение коронарных артерий отсутствовало у 14 больных (левая диаграмма) и имелось у 36 больных (правая диаграмма)

Для выявления связи НДП с атеросклеротическим поражением коронарного русла 50 пациентов, включенных в исследование были разделены по результатам нагрузочной реносцинтиграфии на 4 группы: в 1-ю группу вошли 17 лиц без НДП, во 2-ю – 14 пациентов с лёгкой степенью НДП, в 3-ю группу – 13 пациентов с умеренной НДП, в 4-ю группу – 6 пациентов с выраженной НДП. Из

17 пациентов первой группы у 11 не было выявлено признаков стенозирующего атеросклероза КА, у 1 обнаружена – первая, у 4-х – вторая, у 1 – третья степень поражения КА. У двух из 14 пациентов с легкой НДП не было выявлено признаков стенозирующего атеросклероза КА, у 7 – обнаружена первая, у 4-х – вторая, у 1 – третья степень поражения КА. Из 13 лиц с умеренной НДП атеросклероз КА не выявлен у 1, 2-я степень поражения КА имелась у 7, 3-я степень – у 4. Из 6 пациентов с выраженной НДП у 2 была выявлена вторая, а у 4 – третья степень поражения КА (рис. 11).

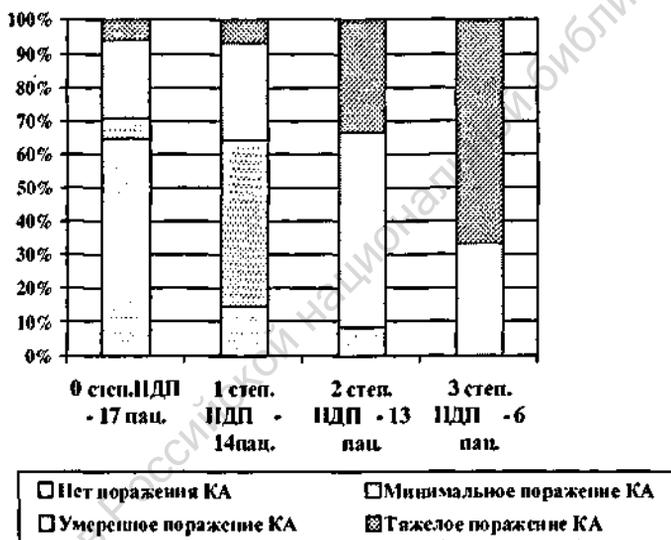


Рис. 11. Тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий при различных степенях нагрузочной дисфункции почек.

Из приведенных данных, очевидно, что увеличение степени поражения КА одновременно сопровождается усугублением НДП (коэффициент ранговой корреляции по Спирмену равен 0,64;  $p < 0,05$ ).

Поскольку большинство из обследованных пациентов получали лечение препаратами, влияющими на почечный кровоток, а также препаратами, влияющими на тонус симпатической нервной системы нами была

проанализирована связь нагрузочной дисфункции почек с приёмом следующих препаратов:  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, диуретики. Был использован ряд тестов непараметрической статистики: критерии Вальда-Вольфовица, Смирнова, Манна-Уитни, которые продемонстрировали отсутствие значимых различий по показателю НАП между группами пациентов с применением и без применения  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция. Лишь при использовании мочегонных препаратов согласно тесту Вальда-Вольфовица были выявлены достоверные различия ( $p=0,01$ ) в уровне НАП с группой пациентов, не принимавших эти препараты. Тем не менее, достоверных различий по наличию/отсутствию НАП не найдено. Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что сам приём гипотензивных препаратов не способен ни вызвать, ни предотвратить развитие НАП. Тем не менее, следует признать, что выполненный статистический анализ связи нагрузочной дисфункции почек с приёмом антигипертензивных препаратов имел ограничения. Сравнения по отдельным группам препаратов не были проведены из-за малой численности пациентов в группах. Необходимо отметить, что количество и дозировки препаратов применяемых для лечения АГ имеют тенденцию к увеличению у пациентов с выраженной НАП, что указывает на более тяжёлое течение АГ у данной группы больных. Полученные данные согласуются с опубликованными результатами других исследований (Слотус JH. и соавт, 1996, 2000).

Анализируя зависимость НАП от массы тела и индекса массы тела (ИМТ) было установлено, что эти показатели в группе с выраженной НАП значительно отличаются в сравнении с остальными группами ( $p=0,01$ ). Сходные результаты были получены другими исследователями (Слотус JH. и соавт, 1996).

При анализе зависимости степени НАП от функционального класса недостаточности кровообращения (НК) лишь U тест Манна-Уитни показал значимые различия (прямую связь) НК в парах групп НАП. Очевидно, что причиной связи НАП с недостаточностью кровообращения является более тяжёлое поражение миокарда у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Анализ основных параметров левого желудочка (конечносиistolический объём, конечнодиастолический объём, конечнодиастолический размер, ударный объём) проводился методами параметрической статистики с разделением на группы по выраженности НДП. Нами установлены достоверные различия между этими группами по всем изученным параметрам ( $p < 0,05$ ). По мере увеличения выраженности НДП прослеживается отчётливая тенденция к ухудшению всех показателей функционального состояния левого желудочка, что согласуется с нарастанием недостаточности кровообращения. Очевидно, что причиной этой связи также является более тяжёлое поражение миокарда у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Однако следует отметить, что нам не удалось обнаружить достоверных различий в группах с различной степенью НДП по степени гипертрофии левого желудочка.

При анализе зависимости степени НДП от функционального состояния почек в покое оказалось, что с повышением степени НДП удельный вес мочи имеет тенденцию к снижению, достоверно различаясь ( $p < 0,05$ ) лишь для групп НДП «0» и НДП «3». Уровень креатинина крови имеет тенденцию к увеличению, также достоверно различаясь ( $p < 0,05$ ) лишь в тех же крайних группах. Полученные нами данные указывают на то, что у больных с выраженной НДП достоверно чаще наблюдалась тенденция к ухудшению глобальной функции почек, что согласуется с результатами, полученными группой Clogius и соавт. (1996).

Нами не были обнаружены достоверные различия между группами пациентов без НДП и пациентами с НДП разной степени выраженности по параметрам исходных и максимальных (во время выполнения нагрузочного теста) ЧСС, систолического и диастолического АД. Не найдены различия и при группировке по наличию / отсутствию НДП. Наши данные согласуются с результатами, полученными ранее другими исследователями (Clogius JH. и соавт., 1996).

Методом однофакторного дисперсионного анализа проведён сравнительный анализ групп НДП по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Результаты нашего исследования показали, что с повышением степени НДП фракция выброса ЛЖ имеет выраженную линейную тенденцию к снижению на участке

НАП 0...НАП 2, достоверно различаясь ( $p < 0,02$ ) для групп НАП-0 и НАП-2. Достоверных различий ФВ ЛЖ между другими группами НАП не найдено. Т.о., по мере увеличения выраженности НАП уменьшается величина ФВ ЛЖ, что согласуется с нарастанием недостаточности кровообращения. Очевидно, что причиной этой связи также является более тяжёлое поражение миокарда у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Кроме того, мы обнаружили обратную взаимосвязь между НАП и уровнями гемоглобина и гематокрита (коэффициент корреляции по Спирмену равен 0,34;  $p < 0,05$  и 0,31;  $p < 0,05$ , соответственно). Следует предполагать, что причиной этого явления мог послужить приём препаратов, влияющих на реологические свойства крови, т.к. двадцать из 36 обследованных нами пациентов с установленным поражением коронарных артерий в период забора крови для анализов получали илавикс и аспирин.

Таким образом, при сравнении пациентов, имеющих нагрузочную дисфункцию почек с лицами с нормальной нагрузочной ренальной функцией были выявлены статистически значимые различия между группами по степени поражения коронарных артерий, массе тела, возрасту, степени недостаточности кровообращения, показателям функционального состояния левого желудочка, уровню креатинина и удельного веса мочи, уровням гемоглобина и гематокрита. Не было обнаружено статистически значимых различий между группами по максимальным ЧСС и АД до начала и во время нагрузки, принимаемым антигипертензивным препаратам, уровням холестерина и глюкозы крови.

Наиболее важным результатом настоящего исследования, по-видимому, является обнаруженная нами прямая связь нагрузочной дисфункции почек с тяжёлым поражением коронарных артерий. Мы не знаем причин этой связи, но предполагаем, что она объясняется большим значением в патогенезе ИБС тех нарушений регуляции сосудистого тонуса, которые лежат в основе НАП и указывают на существующий у больного АГ дисбаланс сужающих и сосудорасширяющих механизмов.

При сравнении частоты обнаружения НАП, полученных нами на двух этапах исследования "1" степень НАП встречалась у 24 и 43% пациентов,

соответственно, "2" степень – у 13 и 24% пациентов, "3" степень – у 11 и 12% пациентов. Такое различие в частоте нагрузочной дисфункции почек может объясняться наряду с различиями самих групп обследуемых лиц отсутствием достаточно чётких общепринятых критериев разграничения степеней НАП. Подтверждением этому может быть тот факт, что в этих двух исследованиях практически совпала частота обнаружения выраженной НАП, распознаваемой наиболее просто. Таким образом, требуется выработка чётких критериев определения степени нагрузочной дисфункции почек. Сама же методика нагрузочной реносцинтиграфии не является технически сложной и может быть освоена практически в любом отделении радионуклидной диагностики.

Следует отметить, что многочисленные факты развития длительной, до 20 и более минут преходящей дисфункции почек у больных АГ в ответ на небольшие физические нагрузки позволяют лучше понять неоднозначные результаты, полученные многими исследователями при проведении сцинтиграфии почек у больных с АГ, обследованных в покое. Дело в том, что даже та нагрузка, которую пациент получил по дороге в диагностический кабинет и то эмоциональное напряжение, которое он испытывал перед процедурой обследования способны повлиять на результат сцинтиграфии почек, формально выполненной «в состоянии покоя».

Необходимо дальнейшее всестороннее изучение клинического значения нагрузочной дисфункции почек – специфического, непосредственно связанного с АГ расстройства функции почек, наблюдаемого у значительной части больных в ответ на физическую нагрузку и предоставляющего исследователю АГ уникальную, ранее недоступную информацию. Установленная нами взаимосвязь НАП с тяжестью коронарного атеросклероза позволяет предположить, что пациенты с преходящим нарушением функции почек в ответ на физическую нагрузку имеют повышенный риск развития ИБС. Однако, для подтверждения этой гипотезы необходимо выполнение дальнейших исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанный протокол нагрузочной реносцинтиграфии с укороченной продолжительностью велоэргометрии является безопасным и эффективным методом выявления скрытой дисфункции почек у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих высокий риск осложнений.

2. Нагрузочная реносцинтиграфия, позволяет выявить скрытую дисфункцию почек у 68% больных эссенциальной артериальной гипертензией, при этом у 42% пациентов наблюдается легкая, у 12% – умеренная, у 14% – выраженная степень нарушения.

3. Феномен нагрузочной дисфункции почек чаще встречается у больных, имеющих повышенную массу тела и дисфункцию левого желудочка, при этом прием гипотензивных препаратов не вызывает и не предотвращает развитие нагрузочной дисфункции почек.

4. Выраженная нагрузочная дисфункция почек у больных с эссенциальной артериальной гипертензией, как правило, сочетается с тяжёлым атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение реносцинтиграфии в состоянии покоя не позволяет выявить скрытую дисфункцию почек у больных АГ. Для проведения полноценного обследования функции почек таким пациентам следует выполнять нагрузочную реносцинтиграфию. Исследование выполняется в вертикальном положении больного, используя укороченный протокол веноэргометрии (50 – 60 Вт в течение 10 минут).

2. Для оценки степени нагрузочной дисфункции почек рекомендуется использовать 4-х балльную шкалу:

0 – отсутствие признаков нагрузочной дисфункции почек (появление изображения мочевого пузыря с 4 – 5 минуты исследования, своевременный транзит индикатора из паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему);

1 – легкая степень нагрузочной дисфункции почек (появление изображения мочевого пузыря с 6 – 8 минуты исследования, слабо выраженное замедление транзита индикатора из паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему);

2 – умеренная степень нагрузочной дисфункции почек (появление изображения мочевого пузыря с 9 – 10 минуты исследования, умеренное замедление транзита индикатора из паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему);

3 – выраженная степень нагрузочной дисфункции почек (появление изображения мочевого пузыря с 14 – 15 минуты исследования, резко выраженное замедление транзита индикатора из паренхимы почек в чашечно-лоханочную систему).

3. При проведении радионуклидного исследования почек в покое у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе необходим 20 – 30 минутный отдых перед началом процедуры, так как даже небольшая физическая нагрузка, полученная пациентом непосредственно перед началом реносцинтиграфии способна повлиять на функцию почек.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изучение функции почек с помощью нагрузочной реносцинтиграфии у больных гипертонической болезнью // Российский национальный конгресс кардиологов «От исследований к стандартам лечения»: Тез. докл. – Москва, 2003 г., С.313-313 (соавт. Чумакова Г.А., Пономарева Н.Н.)
2. Изучение нагрузочной реносцинтиграфии у больных гипертонической болезнью // III съезд МОО «Общество сотрудников ядерной медицины» и Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы ядерной медицины и радиофармацевтики»: Тез. докл. – Дубна, 2004 г., С.250-252.
3. Феномен нагрузочной дисфункции почек у больных ИБС // Доклад на IV международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию образования филиала №2 ГНУ – «Институт биофизики: Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения (МЕЕИР-IV)», Томск, 2007 г., С.224-226 (соавт. Селина В.В.)
4. Нагрузочная реносцинтиграфия в выявлении дисфункции почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с коронарным атеросклерозом // Сибирский медицинский журнал, № 2, 2008 г., том 23, С.10-15 (соавт. Чернов В.И.)
5. Клиническое значение нагрузочной реносцинтиграфии при артериальной гипертензии // Медицинская радиология и радиационная безопасность, № 5, 2008 г., С.60-66 (соавт. Чернов В.И.)

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

Вт – Ватт

ВЭМ – велоэргометрия

ИААПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КАГ – коронароангиография

ЛЖ – левый желудочек

$^{99m}\text{Tc}$ -МАГ-3 –  $^{99m}\text{Tc}$ -S-бензоилмеркаптоацетилтриглутинин

МБк – мега Беккерель

Мин – минута

НАП – нагрузочная дисфункция почек

НАП-0 – отсутствие нагрузочной дисфункции почек

НАП-1 – нагрузочная дисфункция почек 1-й (лёгкой) степени

НАП-2 – нагрузочная дисфункция почек 2-й (умеренной) степени

НАП-3 – нагрузочная дисфункция почек 3-й (выраженной) степени

НК – недостаточность кровообращения

РФП – радиофармацевтический препарат

УО – ударный объём

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ЧСС – частота сердечных сокращений

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

Подписано в печать «15» мая 2009 г.  
Формат 60x84/16. Ц.л. 1,8. Зак. 25. Тираж 100 экз.  
Отпечатано в типографии ОАО «ИИИсистем»  
Новосибирск-58, ул. Русская, 39, т. 333-37-39

Из фондов Российской национальной библиотеки

2009A

11474

09-11474

Из фондов Российской национальной библиотеки