

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

В. М. Пырочкин
Ю. И. Карпович
А. М. Жигальцов

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ,
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА
И СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ НЕФРИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ,
НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2016

УДК 616.61-002.2:[616-018.74-008.6:616.127]-085

ББК 54.14+54.101.3

П95

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 14 от 24.11.2015)

Авторы: д-р мед. наук, проф. В. М. Пырочкин;
канд. мед. наук Ю. И. Карпович;
канд. мед. наук, доцент А. М. Жигальцов

Рецензенты: зав. кафедрой кардиологии и ревматологии ГУО «Бел-
МАПО», д-р мед. наук, проф. А. М. Пристром;
доц. 2-й кафедры внутренних болезней УО «ГрГМУ»,
канд. мед. наук В.И. Шишко.

Пырочкин, В. М.

П95

Дисфункция эндотелия, ремоделирование миокарда и
сосудистой стенки у пациентов с хроническим нефритиче-
ским синдромом, нефротической формой : монография
/ В. М. Пырочкин, Ю. И. Карпович, А. М. Жигальцов. – Гродно :
ГрГМУ , 2016. – 124 с.

ISBN 978-985-558-672-3.

В монографии представлены данные о дисфункции эндотелия и структурно-функциональных изменениях миокарда и сосудистой стенки у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой. Издание будет полезно терапевтам, нефрологам, кардиологам, научным сотрудникам. Монография содержит 2 рисунка, 42 таблицы, библиографию из 191 источника.

Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, магнитную запись или иные средства копирования или сохранения информации, без письменного разрешения авторов.

УДК 616.61-002.2:[616-018.74-008.6:616.127]-085
ББК 54.14+54.101.3

ISBN 978-985-558-672-3

© ГрГМУ, 2016

© Пырочкин В.М., Карпович Ю.И., Жигальцов А.М. 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1	10
Общие представления о нефротическом синдроме и взаимосвязи с кардиоваскулярной патологией	
1.1 Нефротический синдром как предиктор прогрессирования хронической болезни почек.....	10
1.2 Почечная дисфункция и кардиоваскулярная патология	18
1.3 Нефротический синдром – возможности комплексной терапии	26
ГЛАВА 2	35
Общая характеристика исследования	
2.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов	35
2.2 Дизайн исследования.....	37
2.3 Определение морфофункциональных характеристик миокарда и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии	38
2.4 Методика определения функционального состояния эндотелия и упруго-эластических свойств сосудов	40
ГЛАВА 3	42
Ремоделирование миокарда, функциональное состояние эндотелия, артериальная жесткость и основные лабораторные показатели у пациентов с ренальной патологией и у практически здоровых лиц	
3.1 Показатели ультразвукового обследования сердца, сонных артерий и почек, функциональное состояние эндотелия и скорость распространения пульсовой волны, основные показатели лабораторного обследования у практически здоровых пациентов	42
3.2 Данные ультразвукового обследования сердца, сонных артерий и почек; функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства плечевой артерии; характеристика лабораторных показателей у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой	45
3.3 Показатели ультразвукового обследования сердца, сонных артерий и почек, функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства, основные	

лабораторные показатели плечевой артерии у пациентов 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой.....	49
3.4 Показатели ультразвукового обследования сердца, сонных артерий и почек; функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства; основные лабораторные показатели плечевой артерии у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой.....	52
ГЛАВА 4	66
Комплексная патогенетическая медикаментозная коррекция морфофункциональных изменений миокарда, дисфункции эндотелия, эластических свойств сосудов и некоторых биохимических показателей у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой	
4.1 Влияние комплексной терапии в сочетании с ирбесартаном и фенофибратом на морфофункциональное состояние сердца, сосудов у пациентов 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой через три месяца амбулаторного лечения	66
4.2 Влияние комплексной терапии с включением ирбесартана и фенофибрата на функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства плечевой артерии у пациентов 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой	68
4.3 Влияние комплексной терапии с включением ирбесартана и фенофибрата на основные лабораторные показатели у пациентов 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой	69
4.4 Влияние терапии с применением ирбесартана и фенофибрата на показатели ультразвукового исследования сердца, сонной артерии, вазомоторную функцию эндотелия плечевой артерии и упруго-эластические свойства, основные лабораторные показатели у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой в 1-й подгруппе в зависимости от пола.....	72

ГЛАВА 5	77
Показатели морфофункционального состояния миокарда, почек, вазомоторной функции эндотелия, артериальной жесткости, липидного обмена на фоне проведения комплексной терапии в сочетании с периндоприлом и фенофибратом у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой	77
5.1 Влияние комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата на морфофункциональное состояние сердца, сонных артерий у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой через три месяца амбулаторного лечения.....	77
5.2 Влияние комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата на функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства плечевой артерии у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой	79
5.3 Влияние комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата на основные лабораторные показатели у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой	80
5.4 Влияние комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата на морфофункциональные показатели сердца, сосудов, вазомоторную функцию эндотелия плечевой артерии и упруго-эластические свойства, основные лабораторные показатели у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, во 2-й подгруппе в зависимости от пола	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
Список литературы	106

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДМА	—	асимметричный диметиларгинин
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент
АРА	—	антагонисты рецепторов ангиотензина I
АТ II	—	ангиотензин II
ВФ	—	вазомоторная функция
ИА	—	индекс атерогенности
иАПФ	—	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	—	индекс массы миокарда левого желудочка
КДО	—	конечно-диастолический объем
КДР	—	конечно-диастолический размер
КИМ	—	комплекс интима-медиа общей сонной артерии
КСО	—	конечно-систолический объем
КСР	—	конечно-систолический размер
ЛПВП	—	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	—	липопротеины очень низкой плотности
МЖП	—	межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	—	масса миокарда левого желудочка
ОТС	—	относительная толщина стенки левого желудочка
РААС	—	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РГ	—	реактивная гиперемия
СД	—	сахарный диабет
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	—	С-реактивный белок
СРПВ	—	скорость распространения пульсовой волны
ТГ	—	триглицериды
ТЗСЛЖд	—	толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
УО	—	ударный объем
ФВ	—	фракция выброса
ХБП	—	хроническая болезнь почек
ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ХС	—	холестерин
ХС ЛПОНП	—	холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

В многочисленных исследованиях доказано, что почечная дисфункция – независимый предиктор кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [2, 10, 31, 35]. Именно сердечно-сосудистые события, а не прогрессирующее ухудшение функции почек, являются ведущей причиной смерти у пациентов с хронической болезнью почек. Так, по данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, почечных реестров США и Японии, Российского регистра хронической почечной недостаточности (ХБП), сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смертности среди пациентов с терминальной стадией заболеваний почек на почечной заместительной терапии, составляющей в структуре общей смертности у пациентов данной категории от 30 до 52% [12, 31, 34]. В то же время в общей популяции населения в возрасте 45-74 лет снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин выступает в качестве независимого фактора риска инфаркта миокарда. В канадском регистре GRACE (Global registry of acute coronary events) показано, что у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, не Q-инфаркте и нестабильной стенокардии при СКФ, равной 30-60 мл/мин/1,73 м², риск смерти увеличивается в 2,09 раза, а при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² – почти в 4 [36, 38]. Летальность при инфаркте миокарда в популяции с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) составляет около 59% в течение первого года, достигая 70% к концу второго. По данным другого анализа, включающего более 500000 чел., нижний порог снижения СКФ, при котором отмечается рост относительного риска сердечно-сосудистой смертности, равнялся 75 мл/мин. Кроме того, у людей старше 55 лет с исходным уровнем СКФ менее 60 мл/мин риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, в том числе фатальных, превышал риск формирования терминальной почечной недостаточности. В это же время люди с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 53 мл/мин имели риск появления ИБС на 32% выше, чем пациенты с СКФ более 103 мл/мин [48, 49, 71].

При этом высокий риск кардиоваскулярных осложнений возникает не только в терминальной стадии почечной недостаточности, но и на ранних стадиях снижения функции почек с высоким риском и среди молодых пациентов, что обусловлено комплексным влиянием на миокард и сосуды гемодинамических, метаболических и эндокринных нарушений, сопровождающих почечную дисфункцию. Ок-

сидативный стресс – неотъемлемое патогенетическое звено в развитии ХБП [4, 32]. Помимо базальной мембраны клубочков при нефритическом синдроме поражаются мембраны эпителия и лизосом канальцевого аппарата. Кроме того, развиваются метаболические нарушения в виде увеличения уровня общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), уменьшения ненасыщенных жирных кислот, что связано, по-видимому, с падением активности липопротеидлипазы и триглицеридлипазы, ведущие к быстрому прогрессированию атеросклероза. С развитием ХБП еще больше ускоряются темпы оксидативного стресса, о чем говорит нарастание «активных форм» кислорода, увеличение F_2 изопростанов, 3-хлортирозина (биомаркера окисления), снижение антиоксидантной защиты (витамины С и Е, селен), а также накапливаются конечные продукты гликозилирования, усиливается гемолиз эритроцитов, поскольку окисление белков мембраны ведет к снижению ее эластичности и, следовательно, к уменьшению выживаемости эритроцитов в кровеносном русле [47].

В настоящее время взаимосвязь между функцией почек и состоянием сердечно-сосудистой системы объединена не только в кардиоренальный континуум, но еще в понятии «кардиоренальный синдром». Суть его заключена в следующем, дисфункция почек или сердца, развивающаяся остро или хронически, усугубляет недостаточность каждого органа, повышая тем самым летальность по кардиальной или почечной патологии [46]. Так, в исследовании SOLVD предикторами ухудшения почечной функции у пациентов с ХСН (систолической дисфункцией) были: пожилой возраст, низкая фракция выброса, повышение уровня креатинина, сахарный диабет, использование антитромбоцитарных препаратов, диуретиков и β -блокаторов. При этом пациенты с ХСН и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имели риск вероятной смерти на 40% выше.

Симптоматическая артериальная гипертензия у пациентов с нефротическим синдромом требует адекватного выбора гипотензивного препарата, обладающего нефрокардиопротективными свойствами. Ранняя и эффективная терапия у таких пациентов ведет к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. «Золотым стандартом» в лечении пациентов с ренальной патологией являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и/или антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) [168, 169, 171, 172].

Основной мишенью действия ангиотензина II, ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ТГ и других повреждающих факторов, являются эндотелиоциты, повреждение которых лабораторно проявляется микроальбуминурией, а затем и протеинурией [111, 112, 113, 132]. Нарушение липидного статуса крови у пациентов с нефритическим синдромом необходимо корректировать не только с помощью статинов, но и с применением препаратов, снижающих уровень триглицеридов, таких как дериваты фиброевой кислоты. Опыт применения фенофибрата базируется на доказательной базе многочисленных исследований, проводимых в основном среди пациентов с сахарным диабетом. Но его эффект по снижению уровня альбуминурии, следовательно, нефропротективный эффект, позволяет его назначать и пациентам с иной ренальной патологией.

Таким образом, частота и вероятность развития инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности у пациентов в любой стадии хронического заболевания почек выше, чем в популяции. Поэтому особо актуальным представляется изучение состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническим нефритическим синдромом и методов коррекции ее изменений. Основные маркеры поражения сердечно-сосудистой системы – изменение геометрии левого желудочка, дисфункция эндотелия и нарушения упруго-эластических свойств сосудов, показатели липидного обмена. В литературе встречаются исследования, посвященные изучению данных показателей у пациентов с хронической болезнью почек, но в большинстве своем пациенты с нефротической формой нефритического синдрома, получающие базисную терапию, не включались в обследуемые группы или не выделялись в отдельную группу. Поэтому нерешенными, а, следовательно, требующими активного изучения, остаются вопросы стартовой гипотензивной и гиполипидемической терапии у пациентов с нефротической формой нефритического синдрома на фоне приема глюкокортикостероидов и цитостатиков, а также эффективность комбинированной терапии иАПФ и АРА с фенофибратом.

ГЛАВА 1

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ВЗАИМОСВЯЗИ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

1.1 Нефротический синдром как предиктор прогрессирования хронической болезни почек

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как эссенциальная гипертензия и сахарный диабет. В среднем признаки повреждения почек или умеренное/выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации ожидаются у каждого десятого в общей популяции. При этом сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах со средним и низким доходом населения.

Несмотря на то, что почечная смертность относительно низка за счет развитых технологий ЗПТ, ХБП является существенным фактором депопуляции за счет ее влияния на кардиоваскулярные события. Снижение функции почек необходимо рассматривать в качестве причины ускоренного развития изменений сердечно-сосудистой системы, что, по-видимому, объясняется теми метаболическими и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют развитию почечной дисфункции и которые обеспечивают в такой ситуации формирование нетрадиционных факторов риска: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия и др. [Смирнов А.В. и соавт., 2005].

Другая важная составляющая этиологии ХБП, которую следует особо подчеркнуть, — ятрогенные воздействия, к тому же роль их в последние годы всё более возрастает в связи с внедрением в практику новых лекарственных препаратов и ряда рентгеноконтрастных методов исследований.

Таким образом, двойное значение почечной патологии – медицинское и экономическое [Remuzzi G. и соавт., 2004; de Portu S. и соавт., 2011] – обуславливает необходимость разработки и широкого применения в практике здравоохранения профилактических подходов (ренопротекции) в рамках концепции ХБП.

Под ХБП следует понимать наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.

ХБП – понятие наднозологическое, и в то же время не является формальным объединением хронических повреждений почек разной природы. Причины выделения этого понятия базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почках, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания при повреждениях органа разной этиологии и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики.

Диагноз ХБП устанавливают на основании следующих критериев:

- наличие любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных с интервалом не менее 3-х месяцев;
- любые маркеры необратимых структурных изменений органа, выявленные однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;
- снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 кв. м в течение 3-х и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

В соответствии с определением для диагностики ХБП необходимо подтверждение наличия маркеров повреждения почек, как минимум, с 3-месячным интервалом. Такой же интервал необходим для подтверждения снижения уровня СКФ <60 мл/мин в том случае, если СКФ <60 мл/мин выступает в роли единственного маркера ХБП. Для диагностики ХБП может оказаться достаточным однократное исследование, если оно недвусмысленно указывает на необратимые структурные изменения органа (данные визуализирующих инструментальных методов или прижизненного морфологического исследования).

Для оценки СКФ в широкой (амбулаторной) клинической практике следует применять значения этого показателя, полученные на основании расчетных формул (pСКФ), включающих пол, возраст пациента и концентрацию креатинина в сыворотке крови; клиренсовые методы при необходимости точного определения СКФ у конкретного пациента целесообразно использовать в условиях стационара. Недопустимо использование только концентрации креатинина в сыворотке крови с целью оценки функции почек; у пациентов с ХБП каждое определение концентрации креатинина в сыворотке крови или указа-

ние на него в медицинской документации должно сопровождаться расчетом СКФ.

Несмотря на то, что «золотым стандартом» измерения СКФ, по-прежнему остаются трудоемкие клиренсовые методики с введением экзогенного гломерулотропного тест-агента для широкой практической работы вполне могут быть использованы и весьма простые способы расчета клиренса креатинина или СКФ, позволяющие обходиться только измерениями сывороточных показателей без сбора суточной мочи. Допустимым считается применение формул Cockcroft DW, Gault MH [1976], MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [Levey A. S. и соавт., 1999] [Levey A. S. и соавт., 2000], широко применяемым на практике. Однако по мере накопления данных возникли серьезные сомнения в отношении точности MDRD-способов оценки СКФ. В основном возражения против этих методов сводятся к тому, что они занижают истинные значения СКФ, особенно при высоких значениях данного параметра [Ibrahim S и соавт., 2008; Ma YC и соавт., 2006; Hallan S и соавт., 2004]. В свою очередь это приводит к гипердиагностике ХБП и степени дисфункции почек. Кроме того, уравнения MDRD получены при обследовании популяции Северной Америки, возможно, поэтому они довольно плохо приложимы к представителям других рас или этносов [Matsuo S. и соавт., 2009], что актуально для многонационального населения РФ.

Все это стало стимулом для создания новых подходов к определению рСКФ. Одним из них стал метод СКД-EPI [Levey A.S. и соавт., 2009]. По имеющимся сведениям оценки СКФ, произведенные с помощью СКД-EPI лучше соотносятся с данными, полученными референтными способами. В частности, они приводят к гипердиагностике 3-й стадии ХБП [Delanaye P и соавт., 2010]. Кроме того, результаты исследований, выполненных в Научно-исследовательском институте нефрологии, показали, что стратификация стадий ХБП на основе СКД-EPI метода оценки СКФ близко совпадает с данными, полученными с помощью референтного метода с плазматическим клиренсом ^{99m}Tc -ДТПА (Каюков И.Г. и соавт., 2011).

Полученные данные позволяют рекомендовать СКД-EPI метод оценки рСКФ как наиболее пригодный в амбулаторной клинической практике в настоящее время.

Уравнения СКД-EPI, 2009 г., модификация 2011 г.

Раса	Пол	Креатинин крови, мг/100 мл	Формула
Чернокожие	Женский	≤ 0.7	$167 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.7}^{-0.328}$
Чернокожие	Женский	> 0.7	$167 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.7}^{-1.21}$
Чернокожие	Мужской	≤ 0.9	$164 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.9}^{-0.412}$
Чернокожие	Мужской	> 0.9	$164 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.9}^{-1.21}$
Азиаты	Женский	≤ 0.7	$151 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.7}^{-0.328}$
Азиаты	Женский	> 0.7	$151 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.7}^{-1.21}$
Азиаты	Мужской	≤ 0.9	$149 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.9}^{-0.412}$
Азиаты	Мужской	> 0.9	$149 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.9}^{-1.21}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	≤ 0.7	$145 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.7}^{-0.328}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	> 0.7	$145 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.7}^{-1.21}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	≤ 0.9	$143 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.9}^{-0.412}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	> 0.9	$143 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.9}^{-1.21}$
Белые и остальные	Женский	≤ 0.7	$144 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.7}^{-0.328}$
Белые и остальные	Женский	> 0.7	$144 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.7}^{-1.21}$
Белые и остальные	Мужской	≤ 0.9	$141 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.9}^{-0.412}$
Белые и остальные	Мужской	> 0.9	$141 * (0.993)^{\text{Age} * \text{Cr} / 0.9}^{-1.21}$

К ситуациям, в которых использование расчетных методов оценки СКФ неприемлемо:

- нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей);
- выраженные истощение и ожирение ($\text{ИМТ} < 15$ и $> 40 \text{ кг/м}^2$);
- беременность;
- заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии);
- параплегия и квадриплегия;
- вегетарианская диета;
- быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы);
- перед назначением нефротоксичных препаратов;

- при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии;
- пациенты с почечным трансплантатом.

При таких обстоятельствах необходимо воспользоваться как минимум стандартным измерением клиренса эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева) или другими клиренсовыми методами (обычно плазматическими или почечными клиренсами комплексонов или рентгеновских контрастов). Формулы MDRD, Коккрофта-Гальта, СКД-EPI, MCQ не применяются у детей.

Следует иметь в виду, что для ранних (1-2) стадий ХБП характерно бессимптомное течение, а явные клинические симптомы, также как и изменения картины органа при его визуализации, как правило, указывают на далеко зашедший процесс. В клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек СКФ повышенный уровень альбуминурии может быть единственным показателем, позволяющими подтвердить наличие субклинического течения ХБП. В особенности это касается медленно развивающихся почечных процессов, таких как сосудистые поражения почек в результате артериальной гипертензии и диабета и является принципиально важным для осуществления мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП.

Альбуминурия/протеинурия в концепции ХБП-K/DOQI рассматривается как маркер ренальной дисфункции. Однако физиологическое и клиническое значение этого показателя, конечно же, является более широким. Данный признак отражает следующие патофизиологические сдвиги:

- повышение проницаемости клеточных мембран (размер-селективность, заряд-селективность);
- изменения транспортных процессов в проксимальных канальцах;
- повышение гемодинамической нагрузки на клубочек;
- наличие системной и ренальной эндотелиальной дисфункции;
- выраженность склерозирования гломерул и фиброзирования интерстиция почек, вследствие нарушений процессов транспорта белка в клубочках и канальцах с последующей активацией экспрессии профибротических цитокинов.

Учитывая все это, альбуминурию можно и нужно считать кардинальной интегральной характеристикой ХБП, а не только ее «маркером» [Смирнов А. В. и соавт., 2010].

Проблема градации альбуминурии/протеинурии стала предметом дискуссии на последней Лондонской конференции KDIGO: были оставлены текущие градации выраженности альбуминурии («стадии альбуминурии») – <30 мг альбумина/г креатинина, $30-299$ мг/г, >300 мг/г. Вместо традиционной терминологии «нормоальбуминурия-микроальбуминурия-макроальбуминурия/протеинурия» для описания градаций мочевого экскреции альбумина (МЭА) предложено использовать определения «оптимальный» (<10 мг/г), «высоконормальный» ($10-29$ мг/г), «высокий» ($30-299$ мг/г), «очень высокий» ($300-1999$ мг/г) и «нефротический» (>2000 мг/г). Использование терминов «нормоальбуминурия», «макроальбуминурия», «микроальбуминурия» в настоящее время представляется нежелательным. [Levey A.S. и соавт., 2010].

Гломерулярная фильтрационная единица – уникальная по своей структуре и функции, состоит из фенестрированных эндотелиальных клеток капиллярных петель, собственно гломерулярной базальной мембраны и подоцитов. Комплексная и пространственная организация этих компонентов позволяет осуществлять фильтрацию плазмы крови без потери высокомолекулярных протеинов крупнее альбумина (68 кДа). Следовательно, практически любое заболевание гломерул, сопровождающееся ее повреждением, проявляется протеинурией. Тяжелая протеинурия ($3,5$ г/сут/ $1,73$ м²), отеки, гипоальбуминемия и гиперлипидемия свидетельствуют о развитии нефротического синдрома. Причины развития нефротического синдрома разнообразны, когда в результате иммунного или неиммунного (гемодинамических, физических и др. факторов воздействия) повреждения гломерул прогрессирует протеинурия.

Существует группа генетически обусловленных синдромов, ассоциированных с нефротическим синдромом (синдром нейл-пателла, WAGR-синдром, врожденный нефротический синдром финского типа, аутосомно-рецессивная, стероид-устойчивая форма фокально-сегментарного гломерулосклероза), но наиболее часто манифестирует в виде нефротического синдрома, болезнь минимальных изменений, в развитии которой могут играть существенную роль не только генетические факторы, но и вторичный процесс [7, 8]. Нефротический синдром проявляется при ходжкинских и неходжкинских лимфомах, карциномах почек и бронхов, разных инфекциях – сифилисе, эхинококкозе, герпетическом дерматите, атопических заболеваниях, склерозирующем холангите, саркоидозе, гемангиомах, после приема нестероидных противовоспалительных средств, ампициллина, эналаприла. Болезнь минимальных изменений обуславливает около

80% нефротического синдрома у детей до 10 лет, у взрослых лишь около 10-15%. Поскольку гломерулярное поражение определяется в виде слияния отростков подоцитов, при этом депозиты иммуноглобулинов или гломерулярные инфильтраты отсутствуют, прогноз при этом заболевании достаточно благоприятный. У 80-90% пациентов в течение 4-8 недель активной терапии наступает полная ремиссия нефротического синдрома, хотя процент рецидива остается достаточно высоким – от 40 до 60% в первый год [7, 8, 9, 20, 21, 22].

Мембранозный и фокально-сегментарный гломерулосклероз, ведущие к появлению нефротического синдрома, преобладают по частоте среди взрослого населения, составляя от 20 до 30% случаев. Поскольку при фокально-сегментарном гломерулосклерозе определяется тяжелое повреждение подоцитов с последующим развитием фокального и сегментарного склерозирования, а при мезангиопролиферативном гломерулонефрите развивается иммунокомплексное гломерулярное повреждение, прогноз при данных заболеваниях противоречив, поскольку заболевание сопровождается прогрессирующей почечной недостаточностью [23, 24, 25].

К развитию вторичного нефротического синдрома чаще приводят амилоидоз (в частности AL- и AA-формы) и диабетический гломерулосклероз. По некоторым данным, нефротический синдром выявляется у 87% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и у 70% – 2-го типа. Выделяют также и посттрансплантационный нефротический синдром. Более чем у 40% реципиентов почки развивается протеинурия более 1 г/сут, более 13% имеют протеинурию нефротического уровня. При этом протеинурия – это один из важнейших предикторов потери трансплантата: год и 5-летняя выживаемость пересаженной почки у реципиента с посттрансплантационным нефротическим синдромом составляет 75% и 37% в сравнении с 87% и 52% у тех, у которых такового нет.

Если установление точного диагноза требует проведения биопсии почечной ткани, что не всегда возможно, то скрининговый метод определения протеинурии на сегодняшний день доступный и используется для выявления ранних стадий почечной патологии.

Таким образом, уровень экскреции белка с мочой является важным физиологическим показателем, отражающим состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционную емкость проксимальных канальцев. В настоящее время установлено, что массивная протеинурия при развитии нефротического синдрома является не только признаком почечной дисфункции, но и фактором риска про-

грессирования ХБП, а, следовательно, и неблагоприятным предиктором кардиоваскулярных осложнений. Механизм заключается в прямом повреждении эпителия и мезангия клубочков, что ведет к развитию гломерулосклероза, а реабсорбция белка в эпителии проксимальных канальцев инициирует процесс эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации, то есть изменения клеточного фенотипа, ведущего к трансформации клеток в гладкомышечные фибробласты. Последнее ведет к накоплению матрикса интерстиция и формированию тубулоинтерстициального склероза [11, 33, 76, 115, 116].

Значение суточной протеинурии, имеющей предикторную роль в отношении почечного прогноза, составляет $>0,5$ г/сут [128]. При протеинурии $<1,0$ г/сут клубочковая фильтрация снижается в среднем на 3-4 мл/мин/год, а при протеинурии $>3,0$ г/сут, имеющей место при нефротическом синдроме, на 7-14 мл/мин/год [88, 97, 103, 108, 118]. Комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности у пациентов с ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии:

				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥ 90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечания

1 – *низкий риск – как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП;

2 – **Альбуминурия – определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле CKD-EPI.

Следовательно, в соответствии с современными представлениями о единых патогенетических механизмах прогрессирования нефропатии и развитии кардиоваскулярной патологии у пациентов с нефротической формой хронического нефритического синдрома коррекция протеинурии позволит замедлить скорость прогрессирования ХБП, тем самым снизить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений.

1.2 Почечная дисфункция и кардиоваскулярная патология

Несмотря на снижение сердечно-сосудистой летальности в последние десятилетия, ССЗ остаются основной причиной заболеваемости, смерти и инвалидизации как в развитых, так и в развивающихся странах. ССЗ – самая частая причина смерти при ХБП, а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти.

Заболевания сердца и почек имеют общие «традиционные» факторы риска (гипертонию, сахарный диабет, ожирение, дислипидемию и др.), а при их сочетании действуют и «нетрадиционные» почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Было показано, что распространенность ССЗ в популяции пациентов со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1.73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализации [38]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота новых сердечно-сосудистых событий составила 4.8% у пациентов со 2-й стадией ХБП и возростала почти вдвое при 3-4 стадиях [39].

В свою очередь, вероятность развития почечной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. Установлено, что сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин в 3,7 раза боль-

шей, чем при сохранной функции почек, а более трети пациентов, перенесших инфаркт миокарда, соответствуют критериям ХБП 3-5 стадии [42-44]. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка или функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA [45].

Основным структурным изменением сердца при ХБП является гипертрофия левого желудочка. Частота выявляемой при эхокардиологическом обследовании гипертрофии левого желудочка у пациентов с паренхиматозными заболеваниями почек отчетливо коррелирует с наличием и выраженностью ХБП, составляя 17-36% при сохранной функции почек (в первую очередь при артериальной гипертензии), 40-48% – при легкой и умеренной стадиях ХБП и 76-92% при выраженной и терминальной ХБП [74]. При этом, согласно данным R.N. Foley и соавт., на старте диализной терапии у 41% пациентов выявляется концентрическая гипертрофия левого желудочка.

Длительное время превалировало мнение о компенсаторном характере этих изменений, развивающихся в условиях увеличенной пред- и постнагрузки на миокард. Однако данные Фремингемского исследования, показавшего значительное увеличение риска острого инфаркта миокарда, внезапной смерти и других сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертрофией левого желудочка, полностью опровергли это положение. Кроме того, было показано, что степень гипертрофии не всегда соответствует уровню артериального давления, к тому же структурно-функциональные изменения миокарда не всегда сопровождаются увеличением массы миокарда [103, 121]. В связи с этим в настоящее время принят термин «ремоделирование». Под ремоделированием миокарда понимают экспрессию генома, которая ведет к молекулярным, клеточным и интерстициальным изменениям и проявляется в изменении размеров, формы и функции сердца в результате его повреждения и перегрузки. Варианты ремоделирования определяются типом гемодинамической перегрузки левого желудочка. При нарастании постнагрузки (давления) увеличивается толщина стенок левого желудочка без увеличения размеров полости. Перегрузка объемом крови лежит в основе эксцентрического типа гипертрофии, при этом происходит дилатация полостей без значительного утолщения стенок. Согласно исследованиям Konbilas J.P. и соавт., одним из важнейших медиаторов миокардиаль-

ных изменений является норэпинефрин, который, активируя фосфолипазу С, вызывает экспрессию гена протеинкиназы С. В результате запускается процесс фосфорилирования миогенных белков, как следствие, происходит экспрессия фетальных форм фибробластов и рост числа саркомеров в миокарде. Эти процессы и раскрывают сущность гипертрофии миокарда. Однако влияние на миокард оказывают многие регуляторные системы организма.

Так, активно изучается сегодня роль эндотелина-1, который при ХБП синтезируется избыточно, так как высокий уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) угнетает NO-синтазу, что ведет к снижению NO и увеличению эндотелина-1. Тонкие механизмы действия асимметричного диметиларгинина изучались в работе Kielstein, который выявил взаимосвязь между АДМА при ХБП и высокой летальностью от сердечно-сосудистых катастроф и увеличением массы миокарда левого желудочка. Почечная эндотелиновая система, состоящая из сосудистого и тканевого компонентов, образует эндотелин не в виде накапливаемых гранул, а в виде вещества, поступающего на поверхность клеток, действующего затем в качестве аутокринного и паракринного биологически активного пептида [127, 129, 134]. Его действие реализуется путем возбуждения рецепторов А (сосудосуживающее действие) и В типов (1 подтип реализует сосудосуживающее действие, 2 – обеспечивает вазодилатацию путем высвобождения оксида азота и простагландина I₂). В экспериментальных работах Zemin Cao и соавт., касающихся влияния блокады системы ренин-ангиотензина и эндотелина на почечное повреждение (модель – субтотально нефрэктомизированные крысы), было показано, что периндоприл и ирбесартан (блокаторы действия РААС) увеличивали клубочковую фильтрацию, снижали артериальное давление, протеинурию, выраженность гломерулосклероза, повреждение канальцев и экспрессию генов трансформирующего фактора роста β и коллагена 1V типа. Сочетание периндоприла и ирбесартана усиливало протективный эффект, в то время как антагонисты эндотелина (бозентан и BMS 193884) не влияли на прогрессирование. Более того, добавление к ирбесану антагонистов эндотелина не замедляло прогрессирования в сравнении с монотерапией ирбесартаном.

Проведены исследования, посвященные изучению ремоделирования миокарда у пациентов с хронической болезнью почек, но в большинстве своем пациенты с нефротической формой нефритиче-

ского синдрома, получающие базисную терапию, не включались в обследуемые группы или не выделялись в отдельную группу.

Геометрия левого желудочка оказывает значительное влияние на прогноз. Так, во Фремингемском исследовании проанализирован прогноз у пациентов с разными типами геометрии левого желудочка и выявлено, что концентрическая гипертрофия (смертность у таких пациентов составляла 21%, развитие сердечно-сосудистых осложнений – у 31%) имеет худший прогноз в сравнении с эксцентрической, далее следует концентрическое ремоделирование, которое имеет также большее количество осложнений, чем нормальная геометрия. Прогрессирующее увеличение массы левого желудочка, снижение коронарного резерва в результате несоответствия кровоснабжения потребностям массы миокарда левого желудочка, хроническая перегрузка и гипоксия миокарда изменяют электрофизиологические воздействия на механизм сокращение-расслабление кардиомиоцитов. Увеличивается количество коллагенового матрикса в миокарде, усиливаются процессы апоптоза. Это приводит к последующему этапу ремоделирования левого желудочка, при котором совокупность изменений его формы и функционирования, возникающих в ответ на гемодинамические условия и патологические процессы в миокарде. Морфологическим субстратом этих изменений является дилатация полостей левого желудочка, а в ремоделированных гипертрофированных клетках миокарда увеличивается количество лизосомальных структур. Высокая лизосомальная и фагоцитарная активность лейкоцитов, наблюдавшаяся в миокарде, свидетельствует о запуске процесса цитоплазматической дегенерации под управлением самоконтролируемого запрограммированного аутолиза. Хронический саморазрушающий протеолиз в пораженных кардиоцитах и апоптозные морфологические изменения ядер или цитоплазмы могут привести к контролируемой смерти кардиоцитов гипертрофированного миокарда. Это в свою очередь может быть причиной развития хронической сердечной недостаточности. Нарушение геометрии влечет за собой диастолическую, а впоследствии и систолическую дисфункцию левого желудочка [137, 1145, 153, 154]. Наиболее часто у пациентов с почечной недостаточностью констатируют I тип диастолической дисфункции, характеризующийся нарушением релаксации левого желудочка. II тип диастолической дисфункции свидетельствует о более значительном расстройстве функции левого желудочка и сопровождается падением сократительной способности миокарда и развитием сердеч-

ной недостаточности, что необходимо учитывать при подборе медикаментозной терапии у таких пациентов. Таким образом, исследование морфофункциональных изменений миокарда, влияющих на течение и прогноз у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой сегодня является актуальным.

Симптоматическая артериальная гипертензия – одно из наиболее частых проявлений паренхиматозных заболеваний почек, поэтому сочетанная кардиоваскулярная и почечная патология чаще рассматривается в свете нарушений функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Главным эффектором всей системы является ангиотензин II, который помимо прямых вазопрессорных свойств ингибирует продукцию оксида азота, стимулирует выработку цитокинов, вызывает апоптоз клеток, способствует синтезу экстрацеллюлярного матрикса, проявляя тем самым профибротические свойства. Образуясь в основном в тканях, ангиотензин II способствует формированию почечного и сердечного фиброза. Вторым эффектором данной системы является альдостерон [2, 155]. Он выполняет не только функции регулятора транспорта ионов, но также играет большую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, связываясь с минералокортикоидными рецепторами головного мозга, миокарда и сосудов. В настоящее время все больше внимания привлекают исследования полиморфных маркеров генов, кодирующих компоненты гормональных систем, регулирующих артериальное давление и внутрипочечную гемодинамику. Так, активно изучается полиморфизм генов ангиотензиногена, АПФ, сосудистого рецептора АТ II тип I, синтетазы альдостерона. Продукты экспрессии этих генов прямо или косвенно участвуют в развитии нефросклероза, а полиморфизм генетической информации не только определяет эффект от терапии препаратами, блокирующими РААС, но и обуславливает отсутствие единого подхода к лечению пациентов с почечной патологией. У детей с Ig A-нефритом обнаружена зависимость уровня протеинурии от генотипа гена ангиотензина, а по результатам исследования, проведенного в Швейцарии, – более быстрое прогрессирование ХБП у пациентов, гомозиготных по аллелю Т данного гена. Кроме того, G. Cannella с соавт. выявили роль полиморфизма гена АПФ в регрессе гипертрофии левого желудочка у пациентов с терминальной ХБП – так, носители ДД-генотипа имеют трудно корригируемую гипертрофию левого желудочка и более высокие концентрации АПФ (B.Rigat); хотя в литературе встречаются и противоположные

сведения. Согласно С. Schanwell, II-генотип ассоциирован хотя и с менее выраженной, но значительно труднее регрессирующей гипертрофией левого желудочка. Интенсивно изучается ассоциация аллеля Д с первичными гломерулонефритами, для которых характерен нефротический синдром. Так, в группе наблюдаемых пациентов с болезнью минимальных изменений и фокально-сегментарным гломерулосклерозом было выявлено достоверное увеличение частоты генотипа ДД, кроме того, наблюдалась тенденция к началу заболевания в более раннем возрасте, отмечены худший ответ на глюкокортикоидную терапию и более высокая частота развития терминальной стадии ХБП в сравнении с фенотипами ДІ и II.

Активно изучалась и изучается у пациентов с ХБП дисрегуляция суточного ритма артериального давления с отсутствием или недостаточным его снижением, вариабельность ритма. Нерешенным остается вопрос: возможна ли полная регрессия гипертрофии левого желудочка при длительной терапии, хотя появляющиеся данные указывают на то, что гипотензивная терапия не влечет за собой регресса уже сформированных изменений миокарда (Е. Paoletti и соавт.), более того, данные J. Nutting, выявившие изменения межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка у нормотензивных пациентов, показывают, что артериальная гипертензия является важнейшим, но далеко не единственным фактором, предопределяющим прогноз у пациентов с ХБП.

С возрастом даже у здоровых лиц развивается концентрическое ремоделирование миокарда, что можно объяснить снижением эластичности артерий и повышением постнагрузки на левый желудочек (Жирнова О.А, Ткаченко С.Б, Берестень Н.Ф.). Значительные изменения архитектоники сосудистой стенки, выявляемые и в условиях эксперимента, и у пациентов с ХБП (Levine B, Levy B.I. и соавт.), имеют в своей основе не только атеросклеротическое, но и неатероматозное ремоделирование. Пол, возраст, артериальная гипертензия, нейрогуморальные нарушения, оксидативный стресс ведут к нарушению структуры сосудистой стенки и к уменьшению тканевой перфузии с последующим запуском медиаторов фиброза.

Так, нефрогенная анемия участвует в формировании так называемого «порочного круга» – кардиоренального анемического синдрома. При этом развивающаяся гипоксемия опосредованно, через активацию симпатического отдела нервной системы ведет к увеличению частоты сердечных сокращений, ударного объема, снижению почеч-

ного кровотока и, как следствие, – к активации РААС, с развитием в условиях гипоксии гипертрофии левого желудочка. Так, по данным A. Levin, снижение гемоглобина на каждые 10 г/л повышает риск развития гипертрофии левого желудочка на 6%, при терминальной стадии ХБП такое же снижение гемоглобина, согласно R.Foley, ассоциировалось с развитием дилатации левого желудочка и развитием de novo сердечной недостаточности. Исходя из этого, становится понятным показанный в ряде работ положительный эффект коррекции анемии на индекс массы миокарда левого желудочка, показатель, характеризующий наличие ремоделирования миокарда.

Развитие ХБП ведет к появлению вторичного гиперпаратиреоза. Повышенная концентрация паратгормона ведет к увеличению внутриклеточного кальция, росту частоты сердечных сокращений (Amann, Ritz), утолщению интимы коронарных сосудов с последующим снижением перфузии ткани миокарда, запуску миокардиального фиброза (Барабанова Т.А., Пепчук Н.А., Amann, Tornig, Nicbols). Согласно Tromso IV, паратгормон – независимый предиктор гипертрофии левого желудочка, при этом прогипертрофический и кальцифицирующий эффект его проявляется уже с уровня более 450 пг/мл. В свете полученных сведений, активно изучается антагонистическое действие кальцитриола и витамина Д3. Так, в работах Mizzani, Ayus J.C. и соавт. продемонстрирован эффект внутривенного введения кальцитриола в виде регресса индекса массы миокарда левого желудочка, уменьшения концентрации ангиотензина II типа и предсердного натрийуретического пептида.

Среди механизмов прогрессирования как нефритического, так и нефротического синдромов важная роль принадлежит нарушениям функции сосудистого эндотелия и локально в почках, и генерализованно [72, 79, 80]. В ряде исследований, главным образом в эксперименте на моделях прогрессирующих форм гломерулонефрита, показано, что именно активированный сосудистый эндотелий является основной структурно-функциональной единицей, которая связывает процессы иммунного воспаления с нарушениями свертываемости крови, фибринолизом и расстройствами реологических свойств в почке. Согласно данным А.П. Реброва, уже у половины пациентов с хроническим гломерулонефритом без признаков ХБП выявляется снижение поток-зависимой вазодилатации, что свидетельствует о развитии дисфункции эндотелия [42, 43]. При других же формах ХГН

нарушение вазомоторной функции эндотелия формируется по мере прогрессирования почечной недостаточности [24, 25, 31, 37].

Исследования, проведенные во всем мире за последние 10 лет, выявили, что у пациентов с хроническим гломерулонефритом признаки нарушения пристеночных эффектов сосудистого эндотелия коррелируют со степенью активности и тяжестью заболевания (Маргиева Т.В. и соавт., 2009; Смыр К.В., 2009; Wu-Wong J.R., 2008). Обнаруженные изменения оказались наиболее выражены у пациентов с прогрессирующими формами хронического гломерулонефрита (с нефротическим синдромом и почечной недостаточностью). В ряде работ после изучения нефробиоптатов показано, что именно признаки эндотелиальной дисфункции, проявляющиеся внутрисосудистым тромбозом, а не иммунные депозиты, являются факторами неблагоприятного прогноза у пациентов с гломерулонефритом. Мощнейшее нарушение гемостаза, сопровождающее как нефритический, так и нефротический синдромы, обусловлено активацией эндотелийзависимых компонентов, в частности ингибитора плазминогена 1 типа, участвующего в формировании миокардиального и почечного фиброза. Последний, в свою очередь, регулируется трансформирующим фактором роста β , синтез которого зависит от ангиотензина II. В связи с этим можно обосновать прием иАПФ и АРА пациентами с нефритическим синдромом.

На сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза, ведущего к ремоделированию сосудов. Изменения в структуре сосудистой стенки не только сопровождаются усилением артериальной жесткости, но приводят к нарушению демпфирующей функции, что способствует гипертрофии левого желудочка и снижению субэндокардиального кровоснабжения. Ригидность артерий, характеризуемая по скорости пульсовой волны в аорте, в ряде исследований является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности диализных пациентов. При этом отсутствие снижения этого показателя в ответ на снижение артериального давления у диализных пациентов является еще и предиктором общей смертности [21, 45, 73, 120, 133]. Важный клинический аспект эндотелиальной дисфункции – ее связь с органами поражениями при хроническом гломерулонефрите. Наличие этих нарушений у пациентов с хроническим гломерулонефритом одновременно может быть прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии, что обуславливает

необходимость раннего выявления дисфункции эндотелия (Волгина Г.В. и соавт., 2000; Heitzer T. et al., 2001; Perticone F. et al., 2001; Schachinger V. et al., 2000). До сих пор не выявлено четкой корреляции между частотой развития сердечно-сосудистой патологии и течением хронического гломерулонефрита через призму маркеров эндотелиальной дисфункции (John S. et al., 2000; Versari D. et al., 2009; Moody W.E. et al., 2012).

Таким образом, прогрессирование ХБП сопровождается развитием комплекса метаболических и гуморальных изменений, ведущих к миокардиальному и сосудистому ремоделированию и, следовательно, к увеличению рисков кардиоваскулярных осложнений. Сведения в литературе о ключевых звеньях, ведущих к сердечно-сосудистым изменениям, а именно эндотелиальной дисфункции, артериальной жесткости, взаимосвязи с активностью нефритического синдрома и миокардиальным ремоделированием у пациентов с нефротической формой в условиях патогенетической терапии, отсутствуют, поэтому, учитывая важность этих данных, требуется проведение исследований в этой группе пациентов.

1.3 Нефротический синдром – возможности комплексной терапии

Общепринятые факторы риска атерогенеза, такие как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), курение, гипергомоцистеинемия, считаются причиной формирования дисфункции эндотелия [5, 28, 104, 105, 106, 156, 157]. Следовательно, воздействие на эти факторы лежит в основе антиатерогенной терапии [89, 92, 109, 114, 117, 151]. В то же время недостаточно изучено состояние эндотелия у пациентов с нефротическим синдромом, получающих стероидную и цитостатическую терапию, не изучены возможности применения как статинов, так и производных фиброевой кислоты.

ХБП рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ и как эквивалент ИБС по риску осложнений. В соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике (2011 г.), диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012 г.) пациенты с ХБП (определяемой по СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных ССО, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холе-

стерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для данной категории риска [189, 190, 191]. Однако представляется, что разделение пациентов с ХБП на категории высокого (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) и очень высокого (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) риска в большей степени отражает современные представления о разном прогнозе у пациентов в зависимости от уровня СКФ. Современные международные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и лечению дислипидемий предлагают в качестве целевых уровни ХС-ЛПНП <2,5 ммоль/л для пациентов с ХБП с СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² и <1,8 ммоль/л для пациентов с ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [17,18].

Вторичный анализ, анализ подгрупп и мета-анализ результатов крупных статиновых исследований демонстрируют эффективность и безопасность терапии статинами в отношении снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений в популяции пациентов с ХБП 1-3 стадии. Данные об эффективности и безопасности липидмодифицирующей терапии у пациентов с ХБП 4 стадии до недавнего времени отсутствовали. Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании высоких доз статинов или комбинированной гиполипидемической терапии, что объясняет настороженность в отношении риска развития миопатии и обосновывает применение комбинированной терапии низкими дозами статина и эзетимиба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

В рандомизированном исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection) у пациентов с ХБП комбинированная терапия симвастатином 20 мг и эзетимибом 10 мг по сравнению с плацебо приводила к снижению уровня ХС-ЛПНП на 0,85 ммоль/л и соответствующему снижению риска основных атеросклеротических осложнений на 17% [184, 185, 186]. На основании результатов исследования SHARP показана новая область для применения комбинированного препарата симвастатин/эзетимиб в дозе 20/10 мг – профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП.

Как фибраты, так и статины обладают рядом положительных плеiotропных (нелипидных) эффектов. Установлено, что дериваты фиброевой кислоты действуют через активацию тех же факторов транскрипции генов, известных как пероксисомальные пролифератор-активированные рецепторы (PPAR-α). Рецепторы PPAR-α локализируются в тканях, которые метаболизируют жирные кислоты (пе-

чень, почки, сердце и мышцы). Действие фибратов через гормональные нуклеарные рецепторы PPAR- α приводит к повышению активности ацетилкоэнзим А-синтетазы, которая ускоряет внутриклеточный транспорт ХС и снижение концентрации жирных кислот (субстрат для синтеза ТГ). Важный аспект действия фибратов – повышение концентрации апобелка апо А-I, путем прямого воздействия на промоторную часть генов апо А-I и апо А-II. Этот эффект позволяет повышать уровень ЛПВП на 15-30% в зависимости от их исходного уровня и исходной концентрации ТГ.

По данным фундаментальных и клинических исследований, фибраты могут снижать уровень нескольких маркеров воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ), некоторые простагландины, интерлейкин-6 и фибриноген [150]. В исследовании DIACOR монотерапия симвастатином 20 мг/сут и фенофибратом 160 мг/сут у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2 в течение 12 недель приводила к снижению уровня СРБ на 14,6%, однако комбинированная терапия не имела преимуществ перед монотерапией в снижении этого маркера воспаления [74, 75, 76]. При лечении фибратами можно ожидать благоприятного эффекта на параметры гемореологии. В частности, ципрофибрат, фенофибрат и безафибрат снижают уровень фибриногена на 20%. Фибраты способствуют усилению фибринолиза, снижают агрегацию тромбоцитов у пациентов с гиперхолестеринемией. В отличие от статинов фибраты снижают концентрацию липопротеина (а) и мочевой кислоты. Главный результат исследования DAIS (Diabetes Atherosclerosis Regression Study) – замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (определенный по среднему минимальному просвету сосудов) на 40% ($p=0,029$) под влиянием терапии фенофибратом. У пациентов, включенных в DAIS, отмечена очень высокая приверженность к терапии, достигшая 96%, и хорошая переносимость лечения фенофибратом [87, 138].

В ноябре 2005 г. на заседаниях научных сессий Американской ассоциации сердца впервые были доложены результаты исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering Diabetes Study) [30, 74]. FIELD – это первое большое клиническое исследование «интервенции» с фенофибратом у пациентов с СД типа 2 с «твердыми» конечными точками. Более 9000 пациентов с СД типа 2 рандомизированы на прием фенофибрата ($n=4895$) или плацебо ($n=4900$) на период наблюдения 5 лет. В исследовании разрешалось использовать статины, и концу 5-летнего периода наблюдения 36% пациентов из группы

плацебо получали статины, что в существенной мере повлияло на конечные точки исследования. Через 4 месяца лечения в группе фенофибрата было отмечено достоверное снижение уровня общего ХС на 11,4%, ТГ – на 28%, ХС ЛПНП – на 12%. Уровень ХС ЛПВП повысился на 5%. Этот эффект сохранялся примерно спустя год после начала исследования. Добавление к стандартной терапии статинов в обеих группах (36,2% в группе плацебо и 19,3% в группе фенофибрата) способствовало снижению эффекта активной терапии, оказываемого на ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ, и в конечном итоге – на окончательные результаты исследования. Согласно основным результатам исследования, при лечении фенофибратом не было достигнуто достоверного снижения нефатального ИМ и сердечно-сосудистой смертности (относительный риск 11%, $p=0,16$). Однако с учетом активного назначения статинов в обеих группах в ходе исследования при вторичном анализе установлено достоверное снижение общего количества кардиоваскулярных событий на 15% ($p=0,01$). По основным результатам вторичного анализа исследования FIELD была отмечена существенная польза при лечении фенофибратом микрососудистых осложнений. В частности, зарегистрировано достоверное снижение прогрессирования альбуминурии в группе лечения фенофибратом.

Согласно этим данным, назначение микронизированного фенофибрата в виде наночастиц, который усиливает липолиз и выведение из плазмы атерогенных липопротеидов с высоким содержанием ТГ путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза апопротеина СIII, пациентам, страдающим хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой с целью коррекции липидных нарушений, является обоснованным и требует активного изучения.

Ренопротективная терапия у пациентов с нефритическим синдромом неотделима от вторичной профилактики и должна приводить к нормализации артериального давления, снижению протеинурии и эндотелиальной дисфункции.

В качестве базисной терапии при ХБП предпочтение отдают лекарственным средствам, обеспечивающим ингибирование РААС, т. е. иАПФ и БРА. Эти две основные фармакологические группы занимают лидирующие позиции благодаря своему кардио- и нефропротективному действию, подтвержденному в ряде клинических исследований: REIN, MICROHOPE, RENAAL, IDNT, IRMA-2 [14, 15, 77, 78]. Все же роль артериальной гипертензии в рамках кардиоренального континуума неоспорима на сегодняшний день и яв-

ляется актуальным предметом для активного изучения [3, 26, 29, 31, 81, 82]. Значительное число исследований показало, что снижение артериального давления замедляет скорость прогрессирования ХБП [158, 161, 162, 165]. Так, при снижении среднего артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. происходит замедление темпа снижения СКФ на 0,18 мл/мин/1,73 м². Результаты MDRD показали, что скорость прогрессирования ХБП определяется взаимосвязью между уровнем среднего артериального давления и величиной суточной протеинурии.

Предикторами эффективности протективного действия препаратов является частичная (<2,5 г/сут) или полная (<0,5 г/сут) ремиссия протеинурии при назначении препаратов уже на ранних этапах лечения с достижением целевых уровней артериального давления не более 130/85 мм рт. ст. при ХБП 1-2 стадии и микроальбуминурии, и не более 125/75 мм рт. ст. при ХБП 1-3 стадий и протеинурии. Хотя, по данным ряда исследователей (Kovedsdy и соавт., Weiner DE. и соавт.), выявлена тесная связь между повышенной смертностью нефрологических пациентов и низким уровнем артериального давления. Так, при снижении систолического артериального давления ниже 120 мм рт. ст. риск смерти от сердечно-сосудистых причин превышает аналогичный в общей группе лиц с САД выше такового уровня в 4,06 и 1,8 раза, соответственно, а при уровне диастолического давления ниже 85 мм рт. ст. смертность от инфаркта миокарда возрастает в 1,61 раза [93, 94, 101, 122].

Следовательно, агрессивная антигипертензивная терапия сочетается с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, но в то же время нерешенными остаются вопросы: с лекарственных средств какой группы следует начинать лечение пациентов с нефритическим синдромом, нефротической формой, получающих патогенетическую терапию, если особенности фармакокинетики и фармакодинамики при совместном назначении иАПФ или АРА с циклофосфаном, медролом, а также есть ли гендерные особенности, влияющие на эффективность той, или иной схемы терапии.

В настоящее время становится все более очевидным, что так называемый класс-специфический эффект антигипертензивных лекарственных средств становится препятствием для их дифференцированного применения, так как нивелирует существенные для реальной клинической практики различия между представителями одной и той же группы. В качестве наиболее ярких примеров можно привести наличие мощных органопротекторных свойств и метаболическую

нейтральность индапамида ретард по сравнению с классическими тиазидными диуретиками, урикозурический эффект лозартана, влияние на эндотелий небиволола, вазодилатацию при терапии карведилолом и т. д. Учитывая те метаболические и системные изменения, развивающиеся при патологии почек, следует обратить внимание на преимущества некоторых представителей из группы иАПФ и БРА [84, 87, 90, 95, 96, 99].

Так, в многочисленных комментариях, посвященных анализу результатов исследования PROGRESS и EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease), практически все авторы предполагают, что периндоприл способен подавлять механизмы прогрессирования атеросклероза через уменьшение локальной продукции атерогенных (окисленных, модифицированных) липопротеинов, уменьшение процессов сосудистого воспаления и пролиферации гладкой мускулатуры артерий, стабилизации атером, ослабление избыточной адгезивности эндотелия, ослабление секреции ингибитора тканевого активатора плазминогена и улучшение функции эндотелия за счет увеличения продукции окиси азота. Данные возможности препарата позволяют рационально применять его и у пациентов с нефритическим синдромом. Плейотропные эффекты периндоприла нашли свое подтверждение не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях. Так, в рамках проекта EUROPA было выполнено несколько дополнительных субисследований: 1) PERTINENT (PERin-dopril – Thrombosis, Inflammation, Endo-thelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) – выявило положительное влияние периндоприла на маркеры атеросклероза (фибриноген, С-реактивный белок, Д-димер, фактор Виллебранда и эндотелиальную NO-синтетазу), на фактор некроза опухоли-альфа; на фоне приема периндоприла наблюдали достоверное повышение уровня брадикинина, который положительно коррелировал с увеличением активности eNO-синтазы и снижением скорости эндотелиального апоптоза; 2) PERFECT (PERin-dopril Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) – показало благоприятное влияние периндоприла на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, по данным ультразвукового исследования; 3) PERSPECTIVE (PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and IntraVascular ultrasound Evaluation) – продемонстрировало положительную динамику атеросклеротического процесса в коронарных артериях, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [100, 110, 123, 135, 149, 146, 152].

Кроме того, необходимо отметить, что периндоприл отличается наиболее выраженным эндотелий-протективным действием и способностью уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими ИАПФ. Еще одной клинически важной особенностью периндоприла является то, что он служит идеальной основой для комбинации с аторвастатином, учитывая, что дислипидемии часто диагностируются у большинства пациентов с ХБП. В международном исследовании PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) изучали влияние периндоприла на риск развития первичной комбинированной конечной точки: смерть, госпитализация в связи с развитием сердечной недостаточности и сердечное ремоделирование (увеличение на 8% и более конечнодиастолического размера левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда 65 лет и старше и фракцией выброса – ФВ>40%). У 1252 пациентов (средний возраст 73 года, средняя ФВ 59%), рандомизированных на терапию периндоприлом (4-8 мг в сутки) и плацебо, через 12 месяцев лечения было выявлено снижение риска развития суммарной конечной точки на 38% и замедление процесса сердечного ремоделирования на 46% ($p<0,001$). При этом базовая терапия была столь же активной, как и в исследовании EUROPA: антиагреганты – 98%, β -блокаторы – 71%, статины – 51%.

С другой стороны, известные исследования IRMA-2 и IDNT отражают ренопротективное действие ирбесартана, представителя группы БРА. Одним из важных механизмов действия ирбесартана является взаимодействие с ядерным гормональным гамма-рецептором пролифератора пероксизом (PPAR- γ), причем независимо от АТ1-действия. Активаторы PPAR- γ способны повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели липидного метаболизма. Данные исследования проводились у пациентов с СД 2 типа, микроальбуминурией (IRMA-2) и у пациентов с диабетической нефропатией (IDNT). Так, в исследование IDNT были включены 1715 пациентов с СД 2 типа [143, 144, 147, 148]. Проводимая терапия базировалась на ирбесартане – 300 мг, амлодипине – 10 мг или плацебо. Конечные точки – смерть от всех причин, удвоение концентрации креатинина в плазме крови и достижение терминальной стадии ХБП при наблюдении 2,6 года. Результаты исследования отражали снижение риска развития композитной первичной точки на 23% в группе ирбесартана в сравнении с амлодипином и на 20% в сравнении с плацебо, снижение риска развития удвоения концентрации креатинина плазмы

в группе ирбесартана – на 33% в сравнении с плацебо и на 37% – в сравнении с амлодипином, снижение частоты достижения терминальной стадии ХБП в группе ирбесартана – на 23% в сравнении с другими группами. Прирост концентрации креатинина в группе ирбесартана на 24% медленнее в сравнении с плацебо и на 20% медленнее в сравнении с амлодипином [91, 98, 102, 105, 139, 140, 141, 142].

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование IRMA-2 были включены 590 пациентов. Ирбесартан принимался в дозах 150 мг в сутки, 300 мг в сутки и плацебо. Конечных точек (появление диабетической нефропатии, определяемой как стойкая альбуминурия более 200 нг в минуту, но не менее 30% от исходного значения) достигли 5,2% пациентов в группе с назначением 300 мг ирбесартана, 9,7% пациентов в группе 150 мг ирбесартана, 14,9% пациентов в группе плацебо. При этом результаты, полученные в исследованиях, не зависели от степени снижения артериального давления.

Учитывая положительные эффекты в обеих группах – иАПФ (периндоприл) и БРА (ирбесартан), актуальным и не до конца изученным является вопрос: на что следует опираться при выборе стартовой терапии у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, есть ли гендерные различия в эффективности разных схем терапии. Подходы к лечению артериальной гипертензии и профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой на сегодняшний день остаются до конца не разработанными. В литературе встречаются единичные сведения о данной группе пациентов, особенно в случае назначения им комплексной терапии в виде циклофосфана и глюкокортикоидов. Поскольку патогенез изменений миокарда и сосудов сложен и многогранен, а прогноз таких пациентов крайне неблагоприятен с развитием кардиоваскулярной патологии, лечение должно быть комбинированным и обладать кардио- и нефропротективным эффектом. Поэтому изучение и выявление особенностей ремоделирования миокарда у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, а также подбор сочетанной и комплексной терапии с учетом гендерных различий у пациентов данной группы требует дополнительных клинических исследований.

Таким образом, приведенный выше анализ литературных источников свидетельствует о сложных взаимосвязях сердечно-сосудистой системы и нефрологической патологии, что моделирует собой понятие кардиоренального синдрома. В литературе недостаточно сведений о

миокардиальных изменениях и возможных подходах к лечению пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, особенно на ранних стадиях заболевания, поскольку пациенты данной категории не включались в обследуемые группы или не анализировались как отдельная группа. Подходы к лечению артериальной гипертензии и профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой на сегодняшний день остаются до конца не разработанными. Кардио-нефропротективное действие иАПФ и БРА позволяет использовать их в качестве препаратов первой линии, но все еще не ясен вопрос: на что следует опираться при выборе стартовой терапии у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, есть ли гендерные различия в применении данных препаратов.

Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений на ранних стадиях снижения функции почек при развитии нефротического синдрома обусловлен и дислипидемией, ведущей к усилению оксидативного стресса, развитию дисфункции эндотелия и быстрому прогрессированию атеросклероза. При ХБП снижение постишемической реактивной гиперемии коррелирует со смертностью от разных причин, независимо от наличия органических поражений, таких как гипертрофия миокарда либо атеросклероз. Представляется важным изучение возможностей коррекции имеющихся нарушений при сочетании рассматриваемых факторов у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой с учетом гендерных особенностей.

В доступной литературе нами не встречено работ, посвященных изучению эффективности терапии ирбесартаном и периндоприлом, комбинированных с фенофибратом, в отношении функционального состояния эндотелия, упруго-эластических свойств сосудистой стенки и ремоделирования миокарда у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, получающих базисную терапию.

Существенную роль во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой может играть коррекция ремоделирования миокарда, функционального состояния эндотелия и артериальной жесткости путем повышения эффективности комплексного лечения пациентов данной категории.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на 1-й кафедре внутренних болезней (заведующий кафедрой д-р мед. наук профессор Пырочкин В. М.), на базе нефрологического отделения УЗ «Гродненская областная клиническая больница», 4-й и 6-й городских поликлиник г. Гродно.

Обследованы 108 чел., а именно 78 пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной или нефротической формами (42 мужчины и 36 женщин) и 30 практически здоровых лиц (18 мужчин и 12 женщин), составивших контрольную группу без отягощенной наследственности по кардиальной, ренальной патологии. Медиана возраста пациентов с хроническим нефритическим синдромом составила 37 лет [34; 39], у практически здоровых – 36 лет [29; 39].

Все выполненные у пациентов манипуляции осуществлены с их согласия и с разрешения комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Каждый пациент был ознакомлен с протоколом исследований и давал информированное согласие на участие в проводимых исследованиях.

2.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Диагноз «хронический нефритический синдром» выставлялся на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, лабораторных исследований и данных чрескожной пункционной нефробиопсии, которая была выполнена 66 пациентам. Согласно этому, у 32 пациентов имел место мезангиопролиферативный гломерулонефрит, у 16 – мезангиокапиллярный, у 11 пациентов установлена мембранозная нефропатия, у 4 выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 2 наблюдалась болезнь минимальных изменений и в 1 случае развился экстракапиллярный гломерулонефрит [44, 50, 51, 52, 53, 54].

Из исследования исключались пациенты, имеющие в анамнезе ИБС, инфаркт миокарда, миокардиты, пороки сердца, ХБП 4-5 стадий, анемию, эндокринную патологию в виде СД, дисфункцию щитовидной железы, паращитовидных желез, ожирение, амилоидоз почек, хроническую бронхолегочную патологию, инсульт, системные заболевания соединительной ткани, онкопатологию.

Из 78 пациентов с хроническим нефритическим синдромом 48 обследованных имели нефротическую форму, характеризующуюся

гипопротеинемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, протеинурией более 3,5 г/л, отеками. На момент обследования уровень белка в моче был ниже 3,5 г/л и отеки были не выражены (поскольку пациенты проходили курсовое патогенетическое лечение циклофосфаном и медролом, контролирующее течение заболевания), остальные критерии удовлетворяли понятию «нефротический синдром».

Все пациенты с хроническим нефритическим синдромом дополнительно были разделены на две группы. Первая группа с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой включала 30 пациентов (17 мужчин, 13 женщин), 2-я – с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой – составила 48 пациентов (25 мужчин и 23 женщины). При этом основными морфологическими вариантами гломерулонефрита у пациентов с нефротической формой были мезангиокапиллярный гломерулонефрит (15 случаев), далее – мезангиопролиферативный (12 чел.) и мембранозная нефропатия (11 чел.). Фокально-сегментарный гломерулосклероз встречался у 4 чел., болезнь минимальных изменений – у 2, экстракапиллярный гломерулонефрит – у 1 пациента. Длительность нефритического синдрома в 1-й группе – 3 года [2; 4], во 2-й – 2 года [2; 3].

Вторая группа пациентов с нефротической формой, согласно получаемой терапии, была подразделена на две подгруппы. Пациентам в 1-й подгруппе (12 мужчин и 13 женщин) назначался ирбесартан 150 мг (Ирбесан, АО «Nobel Plac Sanavyii ve ticaret anonim sicreti») и фенофибрат 145 мг (Трайкор, 145 мг, Лаборатория Фурнье, Франция). В лечении пациентов 2-й подгруппы (13 мужчин и 10 женщин) использовали периндоприл – 4 мг (Периндоприл МИК – 2 мг, Минскинтеркапс, Беларусь) и фенофибрат – 145 мг (Трайкор 145 мг, Лаборатория Фурнье, Франция). Период отмены гипотензивных препаратов до исходного исследования составлял 5 дней, затем в каждой из подгрупп проводилась соответствующая терапия [58, 59, 60, 61, 142].

Пациенты с нефротическим вариантом хронического нефритического синдрома получали базисную терапию, включающую медрол в средней дозировке 14 мг [12; 16] в сутки в 1-й подгруппе и 16 мг [14; 18] – во 2-й подгруппе, 4-й курсовой прием внутривенного циклофосфана – 1,0 г внутривенно, однократно в месяц.

У всех пациентов с нефритическим синдромом была симптоматическая гипертензия. Количество обследованных пациентов, половая и возрастная структура, уровни систолического и диастолического артериального давления представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. – Характеристика обследованных пациентов по группам

Показатель	1-я группа	1-я подгруппа	2-я подгруппа	Контрольная группа
Пол, м/ж	17/13	12/13	13/10	18/12
Курящие пациенты	3	1	1	1
Возраст, Ме [25; 75]	37 [31;45]	37 [34; 39]	37 [28;39]	36[29;39]
САД, мм рт. ст.	145* [135;150]	130* [125;135]	135* [125;140]	125 [110;130]
ДАД, мм рт. ст.	100* [95;105]	95* [95;115]	90* [95;110]	75 [65; 80]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

2 – Ме [25; 75] – медиана, [нижний и верхний квартили]

По возрасту и полу группы были сопоставимы между собой и контрольной группой, достоверность различий составила $p=1,0$. Цифры артериального давления у лиц с ренальной патологией значительно превышали значения у практически здоровых пациентов ($p < 0,01$), но были сопоставимы при сравнении 1-й группы с обеими подгруппами ($p=1,0$). Количество лиц, курящих в настоящее время и оказалось сопоставимым во всех исследуемых группах ($p > 0,05$).

Пациенты 1-й и 2-й подгрупп наблюдались в течение трех месяцев амбулаторного приема лекарственных средств, после чего проводилось повторное обследование с определением изучаемых функциональных и биохимических показателей.

2.2 Дизайн исследования

Пациенты были обследованы клинически и лабораторно с оценкой мочевого осадка, суточной протеинурии, биохимического анализа крови с определением общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, липидограммы, общего билирубина, аланинтрансферазы, ионограммы. Липидный обмен оценивался по уровню общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и индексу атерогенности (ИА).

ХС ЛПОНП (1) и ИА (2) рассчитывались согласно следующим формулам:

ХС ЛПОНП=Общий холестерин – ХС ЛПВП – ХС ЛПНП (1)

ИА = (Общий холестерин – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП (2)

Скорость клубочковой фильтрации [124] рассчитывали по уравнению, выведенному согласно исследованию MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) для мужчин (3) и для женщин (4):

$$\text{СКФ мл/мин/1,73 м}^2 = 170 * (\text{Scr} * 0,0113)^{-0,999} * \text{age}^{0,176} * (\text{Sur} * 2,8)^{-0,17} * \text{Alb}^{0,318} \quad (3)$$

$$\text{СКФ мл/мин/1,73 м}^2 = 170 * (\text{Scr} * 0,0113)^{-0,999} * \text{age}^{0,176} * (\text{Sur} * 2,8)^{-0,17} * \text{Alb}^{0,318} * 0,762 \quad (4)$$

Где

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

Scr – креатинин крови;

Age – возраст пациентов;

Sur – мочевины крови;

Alb – альбумин крови.

Анализ результатов проводился с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0.

Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25-й; 75-й процентиля]. Переменные на соответствие нормальному распределению были проверены критерием Шапиро-Уилка, если вариационный ряд не соответствовал критерию, применялись непараметрические методы статистики, в частности, для двух независимых групп использовался U-критерий Манна – Уитни, для зависимых – T-критерий Вилкоксона. Для сравнения групп по качественным признакам применяли критерий Фишера, для парных наблюдений – χ^2 Мак-Немара. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену.

Достоверными считали различия при $p < 0,05$ [44].

2.3 Определение морфофункциональных характеристик миокарда и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «Toshiba Aplio» в М- и В-режимах в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Систолическая функция сердца оценивалась по величине фракции выброса (нормальные значения принимались больше 55% по Simpson). Признаки диастолической дисфункции определяли

по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме, измеряя максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения левого желудочка (Пик Е), максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (Пик А), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А).

Масса миокарда левого желудочка определялась согласно R. Devereux (5):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 * [(\text{КДР} + \text{МЖПд} + \text{ЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6 \quad (5)$$

Где:

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка;

КДР – конечно-диастолический размер;

МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;

ЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу.

Оценивались также индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС) [1, 107, 150]. Последняя рассчитывалась по формуле (6):

$$\text{ОТС} = [(\text{толщина межжелудочковой перегородки в диастолу} + \text{толщина задней стенки левого желудочка})] / (\text{конечный диастолический размер левого желудочка}) \quad (6)$$

Критерием гипертрофии левого желудочка считали ИММЛЖ более 125 г/м² для мужчин и более 110 г/м² для женщин. Тип ремоделирования определяли следующим образом:

- нормальная геометрия, при отсутствии ГЛЖ и ОТС менее 0,42;
- концентрическое ремоделирование, при отсутствии ГЛЖ и ОТС более 0,42;
- концентрическая ГЛЖ, наличие критериев ГЛЖ и ОТС более 0,42;
- эксцентрическая ГЛЖ, наличие критериев ГЛЖ и ОТС менее 0,42.

Сонные артерии визуализировались с помощью линейного датчика с частотой сканирования 4-10 МГц, частотой доплеровского исследования 7,5 МГц. Пациент, лежа на спине, с подложенным под голову валиком отклонял голову в противоположную сторону. Определение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии производилось в В-режиме на уровне около 1 см до бифуркации. Градацию нормальной величины согласовывали с нормой, принятой экспертами Европейского общества по АГ и Европейского об-

щества кардиологов в 2007 г., равной толщине стенки $<0,9$ мм, утолщение КИМ соответствовало $0,9-1,3$ мм, а критерием бляшки обозначен КИМ более $1,3$ мм.

2.4 Методика определения функционального состояния эндотелия и упруго-эластических свойств сосудов

Параметры вазомоторной функции эндотелия и артериальной жесткости определялись реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса компьютерного реографа «Импекард» (аппаратный комплекс зарегистрирован в МЗ РБ, № ИМ – 7.6566, измерительный модуль комплекса имеет сертификат типа средства измерения Белстандарта №374).

Исследование эндотелийзависимой реакции плечевой артерии (ПА) осуществляли в ответ на пробу с реактивной гиперемией (РГ). В качестве информативной реографической величины оценивалось изменение максимальной скорости кровотока ($\Delta dz/dt$), показатель вазомоторной функции (ВФ) эндотелия, вызванный реактивной гиперемией. Исследование проводилось в положении пациента лежа, после 10-минутного отдыха. За 40-50 мин. до проведения пробы пациент принимает 25 мг ортофена (с учетом противопоказаний) для блокады простаглин-зависимой активности эндотелия. Измеряется уровень артериального давления в положении пациента лежа. После наложения электродов вводится и автоматически анализируется реографический сигнал исходного уровня. Затем в компрессионную манжетку нагнетается воздух до уровня, превышающего систолическое артериальное давление на 50 мм рт. ст. Продолжительность компрессии составляет 5 минут. Через 1 мин. после декомпрессии повторно вводился и анализировался реовазографический сигнал. Определялся показатель вазомоторной функции эндотелия: изменение (в процентах от исходного состояния) максимальной скорости кровенаполнения dz/dt . Вычислялось относительное изменение максимальной объемной скорости кровенаполнения ($\Delta dz/dt$) по формуле (8):

$$\Delta dz/dt = ((dz/dt_{1'} - dz/dt_{исх.}) / dz/dt_{исх.}) \times 100\% \quad (8)$$

Где:

$dz/dt_{1'}$ – максимальная объемная скорость кровенаполнения через минуту после декомпрессии;

$dz/dt_{исх.}$ – максимальная объемная скорость кровенаполнения в состоянии покоя.

Диагностические заключения формировались с учетом автоматически рассчитанных значений реовазографического показателя вазомоторной функции (ВФ) эндотелия на 1-й минуте пробы с реактивной гиперемией следующим образом:

при $\Delta(dz/dt)/dz/dt > 12\%$ – ВФ эндотелия не нарушена;

при $\Delta(dz/dt)/dz/dt = (-2 \div 12)\%$ – умеренно выраженное нарушение;

при $\Delta(dz/dt)/dz/dt < (-2 \div -15)\%$ – выраженное нарушение;

при $\Delta(dz/dt)/dz/dt < -15\%$ – резко выраженное нарушение ВФ.

Эластические свойства сосудов изучались по сосудам эластического типа с помощью аппарата «Импекард-М» с определением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Пациент находился в положении лежа на спине со слегка запрокинутой назад головой. При исследовании СРПВ использовались четыре концентрических электрода. Для регистрации реограммы с центральной (сонной артерии) первая пара электродов накладывалась в области шеи: один – на передне-шейной борозде на уровне верхнего края щитовидного хряща, второй – на этом же уровне со смещением на 2 см кзади. Вторая пара электродов накладывалась в зоне максимальной пульсации лучевой артерии в районе запястья, вплотную друг к другу по ходу артерии, с одной и той же стороны: на шее, на руке слева. Все электроды фиксировались с помощью гибкой ленты. Электроды первой пары подключались к первому каналу реографа, второй пары – ко второму. Кожа под электродами обрабатывалась токопроводящим электрокардиографическим гелем. Для оценки временного параметра распространения пульсовой волны вычисляется разность между временем начала комплекса реограммы сонной артерии и временем начала соответствующего комплекса реограммы лучевой артерии. В качестве длины пути принимается разность между расстоянием от электрода на яремной ямке и запястье и от яремной ямки до электрода на сонной артерии. Рекомендованные нормальные значения СРПВ для артерий эластического типа для данного прибора – до 10,2 м/с [39, 41, 42].

ГЛАВА 3

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ И ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

В данной главе приведены результаты собственных исследований в группе пациентов с хроническим нефритическим синдромом ($n=30$), 1-й и 2-й подгруппах пациентов с нефротическим синдромом ($n=25$ и $n=23$, соответственно) и практически здоровых лиц ($n=30$). Представлена сравнительная оценка параметров, характеризующих морфофункциональные изменения миокарда, упруго-эластические свойства сосудов, вазомоторную функцию эндотелия и основные лабораторные показатели в сформированных группах.

3.1 Показатели ультразвукового обследования сердца, сонных артерий и почек, функциональное состояние эндотелия и скорость распространения пульсовой волны, основные показатели лабораторного обследования у практически здоровых пациентов

Ультразвуковое обследование сердца практически здоровых пациентов не выявило морфофункциональных нарушений миокарда (табл. 3.1).

Признаки систолической и диастолической дисфункции не определялись, фракция выброса составила 68% [65;70]. ИММЛЖ, равный 92,1 г/м² [86,9; 93,5], ММЛЖ 155,4 г [139,7; 184,8] и ОТС – 0,33 [0,32; 0,36], характеризовали нормальную геометрию миокарда у пациентов контрольной группы. Толщина КИМ составила 0,65 мм [0,6; 0,7]. Измеренная паренхима почек, равная 17 мм [15,5; 16,5], соответствовала норме.

Такие же закономерности определялись среди мужчин и женщин в каждой из групп. Показатели у мужчин были сопоставимы с аналогичными показателями у женщин ($p>0,05$). У всех мужчин и женщин в данной группе определялась нормальная геометрия миокарда, с сохраненной сократительной способностью и нормальным по толщине КИМ общей сонной артерии [49, 60, 141].

Таблица 3.1. – Результаты доплерэхокардиографии пациентов контрольной группы, Ме [25; 75]

Показатель	Контрольная группа	Мужчины	Женщины
КИМ, мм	0,65 [0,6; 0,7]	0,6 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]
Пик е, м/с	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,95]
Пик а, м/с	0,5 [0,5; 0,55]	0,5 [0,5; 0,5]	0,51 [0,5; 0,6]
пик е/пик а	1,6 [1,6; 2]	1,6 [1,6; 2,0]	1,6 [1,43; 1,7]
КДР, мм	49,5 [47; 51]	50,0 [48,8; 52]	47,5 [46,5; 49,7]
КСР, мм	30,3 [29; 32]	31,3 [29,0; 33,0]	29,5 [29; 30,8]
КДО, мл	114,5 [102; 126]	120,5 [112; 130]	106,5 [98,5; 115]
КСО, мл	36,5 [31; 42]	38,5 [32; 43]	34 [30; 37]
УО, %	77 [70; 84]	82 [76; 91]	71,5 [66,5; 77,3]
ФВ, %	68 [65; 70]	68,5 [64; 70]	68 [65,9; 69,3]
МЖП, мм	8 [7,6; 9]	8 [7,5; 9,4]	8,0 [8,0; 9,0]
ММЛЖ, г	155,4 [139,7; 184,8]	161,4 [144,0; 198,1]	146,3 [138,5; 172,4]
ТЗСЛЖ, мм	8,2 [8; 9]	8,1 [7,5; 9,7]	8,4 [8; 9]
ИММЛЖ, г/м ²	92,1 [86,9; 93,5]	90,0 [82,8; 93,5]	92,15 [86,9; 94,2]
ОТС	0,33 [0,32; 0,36]	0,33 [0,3; 0,36]	0,34 [0,33; 0,37]

У всех пациентов контрольной группы были определены показатель вазомоторной дисфункции и скорость распространения пульсовой волны – таблица 3.2.

Таблица 3.2. – Реографические показатели и эластические свойства плечевой артерии у практически здоровых пациентов, Ме [25; 75]

Показатель	Контрольная группа	Мужчины	Женщины
СРПВ, м/с	6,85 [3,5; 8,6]	7,03 [4,1; 8,6]	4,15 [2,7; 8,1]
$\Delta dt/dz$, %	39,05 [29,1; 39,05]	40,15 [31,4; 64,1]	34,8 [23,6; 44,2]

Превышение рекомендованного значения СРПВ 10,2 м/с не было зарегистрировано ни у одного из обследованных. Медианы значений СРПВ среди мужчин и женщин были сопоставимы между собой и соответствовали норме ($p=0,6$). Реовазографическое исследование функционального состояния эндотелия плечевой артерии после проведения пробы реактивной гиперемии показало нормальную функцию эндотелия у всех мужчин и женщин группы.

Все изучаемые лабораторные показатели в контрольной группе соответствовали норме (табл. 3.3).

Таблица 3.3. – Основные лабораторные показатели в контрольной группе

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Общий белок, г/л	74	70	76
Альбумин, г/л	43	42	45
Мочевина, ммоль/л	5,85	5,4	6,1
Креатинин, мкмоль/л	74	68	79
СКФ, мл/мин	86,7	82,1	93,7
Глюкоза, ммоль/л	4,8	4,6	4,97
Общий билирубин, мкмоль/л	13,5	13	14
АлТ, ЕД	14,0	13,5	15
Калий, ммоль/л	3,9	3,7	4,1
Натрий, ммоль/л	138	137	140
Хлор, ммоль/л	99,5	97	105
Плотность мочи в утренней порции	1020	1020	1025

Значения показателей азотистого обмена (мочевина и креатинин) и уровень СКФ характеризовали нормальную работу почек. Высокий удельный вес мочи у практически здоровых лиц (Медиана 1020) свидетельствовал о сохранной концентрационной функции почек. Анализ мочи по Нечипоренко и общий анализ мочи не выявили нарушений. Белок в моче отсутствовал.

Основные показатели липидного обмена представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4. – Липидный профиль у обследованных пациентов контрольной группы, Ме [25; 75]

Показатель	Контрольная группа	Мужчины	Женщины
ОХ, ммоль/л	4,5 [4; 4,8]	4,7 [4,2; 4,8]	4,2[3,9; 4,5]
ТГ, ммоль/л	1,15 [0,57; 1,36]	1,14 [0,83; 1,53]	1,2 [0,32; 1,33]
ЛПВП, ммоль/л	2,15 [2,03; 2,31]	1,69 [1,4; 2,1]	1,7 [1,65; 1,86]
ЛПОНП, ммоль/л	0,525 [0,26; 0,62]	0,53 [0,38; 0,7]	0,56 [0,15; 0,61]
ЛПНП, ммоль/л	1,7 [1,5; 1,91]	2,25 [2,1; 2,5]	2,08 [2,01; 2,18]
ИА, абс. значения	1,6 [1,27; 1,73]	1,67 [1,27; 2,0]	1,44 [1,27; 1,65]

Все вышеуказанные показатели липидного профиля у обследованных практически здоровых пациентов соответствовали норме как у мужчин, так и у женщин.

3.2 Данные ультразвукового обследования сердца, сонных артерий и почек; функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства плечевой артерии; характеристика лабораторных показателей у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой

Среди пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой у 40% от их числа (5 женщин и 7 мужчин) было выявлено утолщение КИМ (таблица 3.5). Толщина паренхимы почек была в пределах нормы, составив 16,5 мм.

Таблица 3.5. – Морфофункциональные показатели сердца, толщина КИМ у пациентов 1-й группы, Ме [25; 75]

Показатель	1-я группа	Мужчины	Женщины
КИМ, мм	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,8;0,9]
Пик е, м/с	0,7 [0,6; 0,81]	0,64 [0,56; 0,74]	0,79 [0,66;0,85]
Пик а, м/с	0,6 [0,5; 0,67]	0,61 [0,56; 0,67]	0,63 [0,56;0,66]
Пик е/пик а	1,27 [0,86; 1,34]	1,2 [0,86; 1,3]	1,3 [0,91;1,34]
КДР, мм	50 [46; 52]	52,0* [50; 53]	46 [45;50]
КСР, мм	31,5 [29; 34]	33 [31; 35]	30 [28,0;31,0]
КДО, мл	118 [99; 130]	127,0* [119; 138]	100,0 [94;116]
КСО, мл	40,5 [34; 47]	46,0* [40; 49]	36 [30; 39]
УО, %	77,5 [63; 86]	83,0* [77; 89]	66[56; 74]
ФВ, %	64 [61; 66]	65,0 [61; 66]	64,0 [62; 69]
МЖП, мм	11,5 [10; 11,8]	11,8* [11,4; 11,8]	10,7 [9,5; 11,4]
ММЛЖ, г	207 [172; 233]	231,0* [207,0; 266,0]	180,0 [158; 200]
ТЗСЛЖ, мм	11,8 [10,7; 12,3]	12,3* [11,3; 12,8]	10,7 [10,3; 11,8]
ИММЛЖ, г/м ²	116,88 [102,5; 127,45]	125,6* [117,4; 130,5]	102,5 [93,7; 110,9]
ОТС	0,46 [0,44; 0,49]	0,47 [0,44; 0,49]	0,45 [0,42; 0,48]

Примечание – * – $p < 0,05$ при сравнении показателей мужчин и женщин

Одним из признаков ранней диастолической дисфункции является снижение $E/A < 0,8$. Он определялся у 4 пациентов (у 3-х мужчин и 1-й женщины) с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой. Такой параметр как ФВ, равный 64% [61; 66], свиде-

тельствовал о сохраненной систолической функции сердца. КДР, КСР, КДО и КСО не были нарушены.

Такие же закономерности определялись среди мужчин и женщин. При этом медианы значений всех анализируемых показателей (исключая ФВ, КСР, пик Е, А и их отношение, где при сравнении $p > 0,05$) среди мужчин достоверно были выше, чем у женщин данной группы, особенно ММЛЖ (231 г против 180 г у женщин, $p < 0,01$) и МЖП (11,8 мм против 10,7 мм у женщин, $p < 0,01$).

При расчете относительной толщины стенки (при норме $< 0,45$) и индекса массы миокарда левого желудочка (при норме менее 125 г/м^2 для мужчин и менее 110 г/м^2 для женщин) у пациентов 1-й группы с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой наиболее часто встречалась гипертрофия левого желудочка, наблюдаемая у 53% пациентов, из них 47% (3 женщины и 11 мужчин) составила концентрическая, и в 6% (2 женщины) – эксцентрическая гипертрофия. Нормальная геометрия определялась у 10% пациентов этой группы (1 женщина и 2 мужчин). У 37% пациентов (7 женщин и 4 мужчины) выявлено концентрическое ремоделирование.

Таким образом, большинство женщин (54%) имели концентрическое ремоделирование, а среди мужчин наиболее часто встречалась концентрическая гипертрофия ЛЖ (65%).

Превышение значения СРПВ выше 10,2 м/с свидетельствовало об ухудшении эластических свойств сосудов. Хотя медиана СРПВ в 1-й группе пациентов составила 9,5 м/с [4,7; 11,0], у мужчин – 10,7 м/с [4,7; 11,0], у женщин – 9,4 м/с [6,7; 10,7], в 47% случаев (5 женщин и 9 мужчин) СРПВ была выше нормы.

Рассчитанное значение реовазографического показателя ВФ ($\Delta dt/dz$) эндотелия на 1-й минуте пробы с реактивной гиперемией у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой составило 12,8% [-1,6; 31,8], что соответствовало нижней границе нормы. Медиана относительного изменения максимальной объемной скорости кровенаполнения у мужчин 1-й группы составила 20% [3,0%; 38%], у женщин была равна 9,6% [-1,6; 31,6].

Основные типы нарушения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов 1-й группы были следующими: нормальная ВФ зафиксирована у 50% (из них 5 женщин и 10 мужчин). Умеренное нарушение определили у 23% (4 женщины и 3 мужчин), выраженное – у 10% (2 женщины и 1 мужчина) и резко выраженное – у 17% (2 женщины и 3 мужчин) пациентов.

Таким образом, наиболее частое нарушение ВФ эндотелия среди женщин было умеренным (встречалось у 30% пациенток), а среди мужчин преобладали умеренные и резко выраженные нарушения (по 18% пациентов для каждого типа нарушений).

Уровень общего белка, как и альбуминов у пациентов 1-й группы, соответствовал норме. Значения показателей азотистого обмена (мочевина и креатинин) не были повышены, можно отметить незначительное снижение СКФ, которая составила 71,3 мл/мин. По уровню глюкозы, общего билирубина и АлТ, ионограмме нарушений не выявлено (табл. 3.6).

Таблица 3.6. – Основные лабораторные показатели у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Общий белок, г/л	69,5	67	74
Альбумин, г/л	44	42	47
Мочевина, ммоль/л	5,4	4,3	6,9
Креатинин, мкмоль/л	95	82	115
СКФ, мл/мин	71,3	55,1	81,4
Глюкоза, ммоль/л	5,2	4,7	5,32
Общий билирубин, мкмоль/л	12	10,7	12,8
АлТ, ЕД	18,5	15	25
Калий, ммоль/л	4,6	4,2	5,3
Натрий, ммоль/л	138	134	142
Хлор, ммоль/л	104	100	105
Плотность мочи в утренней порции	1025	1020	1030
Количество эритроцитов (анализ по Нечипоренко)	3,25	1,75	5,0
Количество лейкоцитов (анализ по Нечипоренко)	1,5	0,75	2,0
Суточная протеинурия, г/сут	0,332	0,127	0,756

Медиана удельного веса мочи у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой составила 1025 [1020; 1030], что свидетельствовало о сохранении почками способности концентрировать мочу. Для всех пациентов, согласно анализу мочи по Нечипоренко, была характерна эритроцитурия и лейкоцитурия.

Потеря белка за сутки у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой составила 0,332 г/сут, что подтверждало гломерулярное повреждение.

Основные показатели липидного обмена и их характеристика у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7. – Липидный профиль у пациентов 1-й группы, Ме [25; 75]

Показатель	1-я группа	Мужчины	Женщины
ОХ, ммоль/л	5,65 [4,5; 6,0]	5,5 [4,8; 5,8]	6 [4,5; 6,3]
ТГ, ммоль/л	1,52 [0,9; 1,88]	1,5 [1,08; 1,88]	1,68 [0,7; 1,8]
ЛПВП, ммоль/л	2,96 [2,7; 3,46]	1,25 [1,15; 1,4]	1,52 [1,38; 2,0]
ЛПОНП, ммоль/л	0,91 [0,36; 1,59]	0,94 [0,4; 1,61]	0,82 [0,21; 1,3]
ЛПНП, ммоль/л	1,39 [1,16; 1,82]	2,94 [2,15; 3,09]	3,1 [2,89; 4,09]
ИА, абс.значения	3,2 [2,0; 3,9]	3,38 [1,84; 3,95]	2,19 [2,0; 3,6]

В соответствии с принятыми Рекомендациями Европейского общества кардиологов оптимальными уровнями ОХС < 5 ммоль/л, ЛПНП < 3,0 ммоль/л, ЛПВП > 1,0 у мужчин и 1,2 у женщин и ТГ < 1,7 ммоль/л была проведена оценка полученных значений.

Согласно этому, превышение ОХ определялось у пациентов с нефритическим синдромом в 67% случаев (11 мужчин и 9 женщин), а гипертриглицеридемия – у 40% (6 женщин и 6 мужчин). ХС ЛПВП был ниже оптимальных значений у 13% пациентов с нефритическим синдромом (2 женщины и 2 мужчин).

Оптимальный уровень ХС ЛПНП был превышен у ряда пациентов в группе. Так, в группе обследованных с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой у 47% (7 женщин и 6 мужчин) была необходимость в снижении уровня данного показателя.

3.3 Показатели ультразвукового обследования сердца, сонных артерий и почек, функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства, основные лабораторные показатели плечевой артерии у пациентов 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой

Толщина паренхимы почек составила 16 мм [15,5; 17], что соответствовало норме.

В 1-й подгруппе у пациентов с нефротической формой у 64% (9 женщин и 7 мужчин) наблюдалось утолщение КИМ общей сонной артерии (табл. 3.8).

Таблица 3.8. – Морфофункциональные показатели сердца, толщина КИМ у пациентов 1-й подгруппы, Ме [25; 75]

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
КИМ, мм	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,95]	0,9 [0,9; 1,0]
Пик е, м/с	0,75 [0,64; 0,81]	0,73[0,66; 0,81]	0,76[0,59; 0,82]
Пик а, м/с	0,68 [0,61; 0,71]	0,66[0,62; 0,71]	0,71[0,61; 0,71]
пик е/пик а	1,16 [0,97; 1,27]	1,17 [1,05; 1,3]	1,16[0,86; 1,28]
КДР, мм	51 [48; 52]	50,5 [48; 51]	51 [49; 54]
КСР, мм	32 [30; 34]	32 [31; 34,5]	31 [28; 34]
КДО, мл	122 [109; 125]	121 [106,5; 125,5]	122,0 [114; 125]
КСО, мл	42 [33; 47]	42,5 [38; 45,5]	37 [30; 47]
УО, %	80 [72; 83]	79,0 [70; 80,5]	81 [76; 84]
ФВ, %	65,57 [63; 69]	65,5 [64; 66,2]	69,3[63,7; 70,6]
МЖП, мм	11,3 [10,9; 11,8]	11,4[10,7; 11,9]	11,2[10,9; 11,3]
ММЛЖ, г	251,36 [221,7; 296,7]	251,2 [221,7; 287,9]	258,2 [213,0; 296,7]
ТЗСЛЖ, мм	11,2 [10,5; 12,3]	11,5[10,7; 12,6]	10,9[10,1; 12,1]
ИММЛЖ, г/м ²	117,6 [111,9; 120,8]	116,7 [107,0; 120,2]	118,1 [113,5; 121,8]
ОТС, абс. значения	0,44 [0,42; 0,46]	0,45 [0,42; 0,49]	0,44 [0,43; 0,46]

При определении морфофункциональных показателей сердца по описанным показателям нарушений у мужчин и женщин первой подгруппы не выявлено. Ранний признак диастолической дисфункции (снижение Е/А <0,8) зарегистрирован у 1 женщины в 1-й подгруппе.

Расчет относительной толщины стенки (при норме $<0,45$) и индекса массы миокарда левого желудочка (при норме менее 125 г/м^2 для мужчин и менее 110 г/м^2 для женщин) показал разные виды ремоделирования миокарда. Нормальная геометрия миокарда имела место у 8% (2 мужчин) 1-й подгруппы. Гипертрофия ЛЖ определялась наиболее часто в 1-й подгруппе: у 52% обследованных, из них концентрическая гипертрофия встречалась у 40% (9 женщин и 1 мужчина), эксцентрическая – у 12% пациентов 1-й подгруппы (3 женщины). Концентрическое ремоделирование зарегистрировано у 40% пациентов 1-й подгруппы (9 мужчин и 1 женщина).

Следовательно, у женщин 1-й подгруппы наиболее частой была концентрическая гипертрофия (69%), у мужчин – концентрическое ремоделирование (75%).

В 1-й подгруппе у пациентов с нефротической формой в 56% (8 женщин и 6 мужчин) случаев СРПВ была выше нормы. Так, медиана показателя в 1-й подгруппе составила $11,7 \text{ м/с}$ [4,2; 13,8], у мужчин – $8,7 \text{ м/с}$ [3,8; 13,2], у женщин – 13 м/с [6,7; 14,4]. При этом нарушение упруго-эластических свойств сосудов выявлено у 62% женщин и 50% мужчин.

Достоверное снижение $\Delta dt/dz$ отмечено у пациентов первой подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, медиана показателя составила $-6,5\%$ [-18,8; 2,0], у мужчин – $-15,1\%$ [-19,6; -5,05], у женщин – $-2,5\%$ [-18,1; 8,1].

В 1-й подгруппе пациентов с нефротической формой нормальные значения ВФ встречались с частотой в 4% (1 женщина), умеренное снижение регистрировалось у 32% пациентов (6 женщин и 2 мужчин), выраженное нарушение определялось, соответственно, в 20% (1 женщина и 4 мужчин) обследованных.

Наиболее частым видом нарушения в 1-й подгруппе было резко выраженное нарушение ВФ, которое встречалось у 44% (5 женщин и 6 мужчин) пациентов.

Перед назначением пациентам 1-й подгруппы ирбесартана и фенотибрата нами проанализированы следующие лабораторные данные. Сравнительная характеристика изменений в общем анализе крови в исследуемой подгруппе отражена в табл. 3.9.

Таблица 3.9. – Основные лабораторные показатели у пациентов 1-й подгруппы с нефротической формой

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Общий белок, г/л	54	51	56
Альбумин, г/л	29	26	29
Мочевина, ммоль/л	7	6,8	7,7
Креатинин, мкмоль/л	84	76	92
СКФ, мл/мин	63,2	60,1	71,84
Глюкоза, ммоль/л	4,9	4,7	5,1
Общий билирубин, мкмоль/л	12,7	12	13,5
АлТ, ЕД	15	12	22
Калий, ммоль/л	4,2	4,0	4,5
Натрий, ммоль/л	139	136	141
Хлор, ммоль/л	103	102	105

Гипоальбуминемия и гипопротейнемия имели место у всех пациентов в 1-й подгруппе с нефротическим синдромом. При этом значения мочевины и креатинина у пациентов с нефротической формой не превышали значений референтных норм. СКФ составила 63,2 мл/мин в 1-й подгруппе, что характеризовало снижение фильтрационной способности почек. По уровню глюкозы, общего билирубина и АлТ, ионограмме нарушения не выявлены.

Высокий удельный вес мочи у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой (Медиана 1025) свидетельствовал о сохранной концентрационной функции почек, но был обусловлен также и достоверно высоким уровнем протеинурии (табл. 3.10).

Таблица 3.10. – Особенности мочевого осадка в 1-й подгруппе

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Плотность мочи в утренней порции	1025	1025	1030
Количество эритроцитов (анализ по Нечипоренко)	10,75	8,5	11,75
Количество лейкоцитов (анализ по Нечипоренко)	1	0,75	1,75
Суточная протеинурия, г/сут	2,85	2,5	3,0

Потеря белка за сутки у пациентов первой подгруппы с нефротической формой составила 2,85 г/сут. Согласно анализу мочи по Нечипоренко у всех пациентов данной подгруппы определялись эритроцитурия и лейкоцитурия.

Основные показатели липидного обмена и их характеристика у пациентов 1-й подгруппы представлены в табл. 3.11. У всех обследованных в подгруппе с нефротическим синдромом имели место гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия.

Таблица 3.11. – Липидный профиль у обследованных пациентов, Ме [25; 75]

Показатель	1-я подгруппа	Мужчины	Женщины
ОХ, ммоль/л	8,9 [8,3; 9,5]	8,7 [7,9; 9,45]	8,9 [8,6; 9,6]
ТГ, ммоль/л	2,5 [2,13; 3,0]	2,45 [1,98; 2,84]	2,5 [2,15; 3,1]
ЛПВП, ммоль/л	1,15 [1,05; 1,32]	1,2 [1,1; 1,32]	1,12 [1,05; 1,43]
ЛПОНП, ммоль/л	4,31 [3,6; 4,6]	4,46 [2,94; 4,82]	4,19 [3,68; 4,4]
ЛПНП, ммоль/л	3,67 [3,15; 4,18]	3,64 [3,18; 3,96]	4,1 [3,01; 4,51]
ИА, абс. значения	6,5 [5,2; 7,6]	6,22 [3,18; 3,96]	6,89 [5,71; 7,91]

Мужчины и женщины в 1-й подгруппе с нефротической формой были сопоставимы между собой по всем показателям. ХС ЛПВП ниже оптимальных значений у 36% (8 женщин и 1 мужчина) 1-й подгруппы. У 80% (10 женщин и 10 мужчин) пациентов определялось значительное повышение ХС ЛПНП.

3.4 Показатели ультразвукового обследования сердца, сонных артерий и почек; функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства; основные лабораторные показатели плечевой артерии у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой

Утолщение КИМ (табл. 3.12) общей сонной артерии выявлены у 65% пациентов (5 женщин и 10 мужчин) 2-й подгруппы.

Толщина паренхимы почек была в пределах нормы, медиана составила 15 мм [15;16,5]. По основным морфофункциональным показателям сердца, в том числе и по величине фракции выброса систолическая и диастолическая дисфункции не выявлены.

Во 2-й подгруппе пациентов с нефротической формой у мужчин и женщин показатели были сопоставимы между собой.

Таблица 3.12. – Морфофункциональные показатели сердца, толщина КИМ у обследованных пациентов 2-й подгруппы, Ме [25; 75]

Показатель	2-я подгруппа	Мужчины	Женщины
КИМ, мм	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,9]
Пик е, м/с	0,76[0,69; 0,83]	0,79[0,74; 0,87]	0,74 [0,63; 0,78]
Пик а, м/с	0,64[0,58; 0,69]	0,66 [0,61; 0,7]	0,6 [0,58; 0,65]
пик е/пик а	1,24[1,17; 1,26]	1,25[1,17; 1,26]	1,2 [1,17; 1,26]
КДР, мм	50 [49; 53]	49 [48; 52]	51,0 [50; 53]
КСР, мм	32 [31; 33]	32,5 [30; 34]	32 [31,33]
КДО, мл	118 [114; 122]	118 [109; 119]	122 [116; 124]
КСО, мл	42 [36; 44]	41 [31; 46]	42 [40; 43]
УО, %	76 [71; 81]	74 [71; 82]	80 [76; 81]
ФВ, %	65,32 [63,2; 68,5]	65,4 [63,1; 68,5]	65,3 [64,8; 65,6]
МЖП, мм	10,9 [9,4; 11,4]	10,9 [9,5; 11,2]	10,9 [9,0; 11,4]
ММЛЖ, г	231,57 [191,1; 265,7]	231,1 [189,6; 265,0]	251,1 [196; 280]
ТЗСЛЖ, мм	10,7 [9,6; 11,5]	10,6 [9,0; 11,5]	10,9 [10; 11]
ИММЛЖ, г/м ²	115,21 [106,2; 121,2]	115,2 [108,9; 118,9]	118,2 [103,57; 125,5]
ОТС	0,41[0,38; 0,46]	0,43 [0,38; 0,48]	0,4 [0,4; 0,43]

После ультразвукового исследования сердца у пациентов с расчетом относительной толщины стенки (при норме <0,45) и индекса массы миокарда левого желудочка (при норме менее 125 г/м² для мужчин и менее 110 г/м² для женщин) во 2-й подгруппе пациентов частота разных типов ремоделирования миокарда была следующей. Нормальная геометрия миокарда имела место у 39% (3 женщины и 6 мужчин) пациентов 2-й подгруппы. Гипертрофия ЛЖ определялась только у 30% обследованных, из них концентрическая гипертрофия встречалась у 17% (4 женщины), эксцентрическая – у 13% пациентов (3 женщины). Концентрическое ремоделирование зарегистрировано в 30% случаев (7 мужчин). Таким образом, у женщин 2-й подгруппы наиболее частой была концентрическая гипертрофия (40%), у мужчин – концентрическое ремоделирование (54%).

Во 2-й подгруппе в 57% (6 женщин и 7 мужчин) случаев регистрировались нарушения упруго-эластических свойств: СРПВ была выше нормы. Так, медиана показателя в подгруппе составила 9,7м/с

[5,5; 13,4], у мужчин – 11,35 м/с [5,6; 16,5], у женщин – 9,4 м/с [5,5; 11,2]. Таким образом, во 2-й подгруппе СРПВ превышала нормальные значения у 60% женщин и у 54% мужчин.

Медиана относительного изменения максимальной объемной скорости кровенаполнения составила -5,3% [-22,2; 1,8], у мужчин – 6,4% [-25,1; 1,8], у женщин – -5,3 [-16; 1,2], что характеризовало нарушение ВФ эндотелия.

Основные типы нарушения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии следующие: нормальные значения ВФ встречались с частотой в 4% (1 мужчина) случаев, умеренное снижение – в 35% (3 женщины и 5 мужчин), выраженное нарушение – в 22% (3 женщины и 2 мужчин) обследованных 2-й подгруппы. Наиболее частым видом нарушения было резко выраженное нарушение ВФ, которое встречалось в 39% (4 женщины и 5 мужчин) пациентов.

Перед назначением фенофибрата и периндоприла пациенты во 2-й подгруппе были обследованы лабораторно. Характеристика выявленных изменений отражена в табл. 3.13.

Характерный признак нефротического варианта – гипопротеинемия в сочетании с гипоальбуминемией – определялся во 2-й подгруппе у каждого пациента. По уровню глюкозы, общего билирубина и АлТ, ионограмме нарушения не определялись.

Таблица 3.13. – Лабораторные показатели пациентов во 2-й подгруппе

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Общий белок, г/л	54	49	57
Альбумин, г/л	29	28	33
Мочевина, ммоль/л	7,2	6,6	7,6
Креатинин, мкмоль/л	81	76	88
СКФ, мл/мин	68,9	62,1	74,45
Глюкоза, ммоль/л	4,6	4,1	4,8
Общий билирубин, мкмоль/л	13	10,4	15,0
АлТ, ЕД	17	13	20
Калий, ммоль/л	4,3	4,2	4,5
Натрий, ммоль/л	139	138	140
Хлор, ммоль/л	102	101	103

Мочевина и креатинин были в пределах референтных норм, но гломерулярное повреждение проявлялось снижением СКФ и протеинурией (табл. 3.14).

Таблица 3.14. – Особенности мочевого осадка у пациентов 2-й подгруппы

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Плотность мочи в утренней порции	1025	1020	1030
Количество эритроцитов (анализ по Нечипоренко)	11,75	7,5	12,25
Количество лейкоцитов (анализ по Нечипоренко)	1,5	0,5	3,15
Суточная протеинурия, г/сут	2,56	1,9	3,02

Потеря белка за сутки у пациентов во 2-й подгруппе составила 2,56 г/сут. В анализе мочи по Нечипоренко у всех пациентов с нефротической формой отмечены эритроцитурия и лейкоцитурия.

Основные показатели липидного обмена и их характеристика в исследуемых группах представлены в табл. 3.15.

Таблица 3.15. – Липидный профиль у обследованных мужчин и женщин 2-й подгруппы с нефротической формой Мс [25; 75]

Показатель,	2-я подгруппа	Мужчины	Женщины
ОХ, ммоль/л	8 [7,5; 8,9]	8,25 [7,1; 8,9]	7,9 [7,7; 9,0]
ТГ, ммоль/л	2,4 [1,8; 2,8]	1,9 [1,8; 2,7]	2,1 [1,8; 2,2]
ЛПВП, ммоль/л	1,21[1,01; 1,45]	1,2 [1,01; 1,4]	1,25 [1,05; 1,5]
ЛПОНП, ммоль/л	3,88 [2,74; 4,15]	3,86 [2,74; 4,16]	3,88 [2,8; 4,1]
ЛПНП, ммоль/л	3,35 [2,76; 3,91]	3,28 [2,76; 3,66]	3,4 [3,02; 3,91]
ИА, абс. значения	5,4 [4,379; 7,1]	5,85 [4,78; 7,1]	5,0 [4,37; 6,58]

Превышение значений ОХ и ТГ определялось у всех пациентов с нефротической формой во 2-й подгруппе. ХС ЛПВП был ниже оптимальных значений у 30% (5 женщин и 2 мужчин), рекомендованный уровень ХС ЛПНП превышен у 65% (8 женщин и 7 мужчин) пациентов.

Проанализировав возможные взаимосвязи между параметрами ремоделирования миокарда, функционального состояния эндотелия и эластичности сосудов с основными биохимическими параметрами и липидограммой с использованием непараметрического корреляционного анализа по Спирмену полученные результаты приведены в табл. 3.16.

Таблица 3.16. – Коэффициенты корреляций изучаемых функциональных и биохимических показателей у пациентов с нефротической формой

Корреляционные показатели	r (коэффициент корреляции по Спирмену)
Dz/dt и ЛПНП	-0,44*
Dz/dt и КИМ	-0,46*
Dz/dt и СРПВ	-0,51*
Dz/dt и ДАД	-0,45*
КИМ и ММЛЖ	0,43*
КИМ и ТГ	0,48*
КИМ и ОХ	0,4
КИМ и возраст	0,74*
Суточная протеинурия и dz/dt	-0,59*
ОХ и общий белок	-0,5*
ТГ и общий белок	-0,43*
ЛПНП и общий белок	-0,48*
Белок в моче и ОХ	0,5*
ММЛЖ и ЛПВП, СКФ	-0,48*

Примечание – * – $p < 0,05$

В ходе анализа выявлены статистически значимые корреляции, отражающие изменения в сосудах при увеличении фракций липидов. Нами выявлены прямые и обратные корреляции умеренной и сильной степени, с высокой степенью достоверности между показателями ХС ЛПНП и dz/dt ($r = -0,44$), dz/dt и СРПВ ($r = -0,51$), dz/dt и КИМ ($r = -0,46$), dz/dt и суточной протенурией ($r = -0,59$), что подтверждает влияние нарушения обмена липидов на проявление дисфункции эндотелия, описывает наличие взаимосвязи между вазомоторной функцией эндотелия и упруго-эластическими свойствами сосуда, активностью нефритического синдрома.

Нами отмечены значимые отрицательные корреляционные связи между общим белком и ОХ ($r = -0,5$), ТГ ($r = -0,43$), ЛПНП ($r = -0,48$), а

также между белком в моче и холестерином ($r=0,5$), что демонстрирует отрицательное влияние дислипидемии на течение нефритического синдрома.

Выявлены взаимосвязи между ЛПВП и ММЛЖ ($r=-0,48$), ММЛЖ и СКФ ($r=-0,48$), что свидетельствует о взаимосвязи сосудистого и миокардиального ремоделирования, нарушений липидного обмена с функцией почек.

Таким образом, толщина КИМ у всех пациентов с гломерулярной патологией была значимо выше, чем у практически здоровых пациентов ($p<0,05$), при этом у 40% пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, у 64% пациентов 1-й и 65% 2-й подгрупп пациентов с нефротической формой выявлено утолщение КИМ (табл. 3.17, 3.18).

При определении морфофункциональных показателей сердца по величине КДР, КСР, КДО, КСО и УО достоверных различий между подгруппами пациентов со смешанной и нефротической формами и контрольной группой не выявлено ($p>0,05$). По параметру ФВ, характеризующему систолическую функцию сердца, различий между практически здоровыми лицами и пациентами 1-й и 2-й подгрупп не выявлено ($p=0,1$ и $p=0,09$). Медиана ФВ (64%) в группе с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой была значимо меньше, чем в контрольной группе ($p=0,017$).

Как систолическое, так и диастолическое артериальное давление пациентов с ренальной патологией значимо превышало цифры артериального давления пациентов в контрольной группе ($p<0,05$). На фоне этого (достоверные различия, $p<0,05$ при сравнении с практически здоровыми пациентами) о миокардиальных изменениях у пациентов с ренальной патологией свидетельствовали следующие показатели: толщина МЖП (максимальные значения были у пациентов с нефритическим синдромом – 11,5 мм), ММЛЖ (наибольшие значения определялись в 1-й подгруппе – 251,26 г и во 2-й – 231,57 г), ТЗСЛЖ (наибольшая у пациентов с нефритическим синдромом, смешанной формой – 11,8 мм), ИММЛЖ и ОТС. Группы с гломерулярной патологией были сопоставимы между собой по перечисленным признакам, кроме ММЛЖ, которая у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой составила 207 г, что достоверно ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й подгрупп ($p<0,01$). Такие же закономерности определялись среди мужчин и женщин в каждой из групп.

Так, в группе пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой медианы значений всех анализируемых показателей (исключая ФВ, КСР, пик Е, А и их отношение, где при сравнении $p > 0,05$) среди мужчин достоверно были выше, чем у женщин данной группы, особенно ММЛЖ (231 г против 180 г у женщин, $p < 0,01$) и МЖП (11,8 мм против 10,7 мм у женщин, $p < 0,01$). В 1-й и во 2-й подгруппах пациентов с нефротической формой у мужчин и женщин показатели были сопоставимы.

Все практически здоровые лица имели нормальную геометрию миокарда. У пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, наиболее часто встречалась гипертрофия левого желудочка, наблюдаемая в 53% случаев, то есть в 47% (3 женщины и 11 мужчин) – концентрическая, и в 6% (2 женщины) – эксцентрическая гипертрофия. Концентрическая гипертрофия была наиболее частой у женщин 1-й и 2-й подгрупп с нефротической формой (69% и 40%, соответственно), у мужчин – концентрическое ремоделирование (75% и 54%, соответственно).

По таким показателям, как СРПВ и изменение максимальной объемной скорости кровенаполнения ($\Delta dt/dz, \%$), пациенты 1-й и 2-й подгрупп с нефротической формой были сопоставимы друг с другом ($p > 0,05$, табл. 3.19, 3.20). Превышение значения 10,2 м/с отмечено во всех группах, исключая практически здоровых лиц, где медиана СРПВ составила 6,85 м/с [3,5; 8,6].

Значения СРПВ в группе пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой (Медиана=9,5м/с), в 1-й и 2-й подгруппах пациентов с нефротической формой (медианы, соответственно, 11,7 м/с и 9,7 м/с) были сопоставимы между собой, но достоверно отличались от СРПВ у практически здоровых пациентов ($p = 0,04$; 0,001; 0,04, соответственно, для каждой группы в сравнении с контрольной). Такие же изменения прослеживаются и у женщин, и у мужчин каждой из групп, где учитываемый показатель превышал величину в группе практически здоровых лиц.

В группе пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, у 47% (5 женщин и 9 мужчин) обследованных, – в 1-й подгруппе пациентов с нефротической формой в 56% (8 женщин и 6 мужчин), во 2-й подгруппе – в 57% (7 мужчин и 6 женщин) случаев СРПВ была выше нормы.

У всех практически здоровых пациентов ВФ эндотелия была сохранена, медиана относительного изменения максимальной объемной

скорости кровенаполнения составила 39,05% [29,1; 39,05]. Достоверное снижение $\Delta dt/dz$ отмечено как в группе пациентов со смешанной формой нефритического синдрома, где медиана равна 12,8% [-1,6; 31,8] ($p=0,001$), так и у пациентов с нефротической формой, где показатель в 1-й подгруппе равен -6,5% [-18,8; 2,0], во 2-й – -5,3% [-22,2; 1,8], $p<0,001$ для каждой из подгрупп в сравнении с практически здоровыми. Эти закономерности прослеживаются при анализе изменений у мужчин и женщин.

Показатель $\Delta dt/dz$ в подгруппах с нефротической формой сопоставим и статистически не различался как среди мужчин ($p=0,75$), так и среди женщин ($p=1,0$). Медиана $\Delta dt/dz$ у мужчин 1-й подгруппы пациентов с нефротической формой составила -15,1% [-19,6%; -5,05%], что оказалось значимо ($p=0,001$) ниже, чем у практически здоровых мужчин (медиана равна 40,15% [31,4%; 64,1%]). Достоверно ($p<0,001$) различалась и медиана $\Delta dt/dz$ у мужчин во 2-й подгруппе, равная -6,4% [-25,1%; 1,8%]. Медиана относительного изменения максимальной объемной скорости кровенаполнения у мужчин с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, составляющая 20% [3,0%; 38%], соответствовала норме, но была ниже, чем у мужчин в контрольной группе ($p=0,02$).

Для женщин всех групп медиана показателя ВФ эндотелия была ниже нормы и статистически значимо отличалась от таковой у пациентов из контрольной группы ($p=0,001$ для 1-й подгруппы с нефротической формой, $p=0,007$ для второй подгруппы и $p=0,48$ для женщин с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой).

У пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, нормальная ВФ зафиксирована у 50% (из них 5 женщин и 10 мужчин). Умеренное нарушение определили у 23% (4 женщины и 3 мужчин), выраженное – у 10% (2 женщины и 1 мужчина) и резко выраженное – у 17% (2 женщины и 3 мужчин) пациентов.

В подгруппах с нефротической формой нормальные значения ВФ встречались с частотой в 4% как в 1-й подгруппе (1 женщина), так и во 2-й (1 мужчина). Умеренное снижение регистрировалось в 1-й подгруппе у 32% пациентов (6 женщин и 2 мужчин), во 2-й – у 35% (3 женщины и 5 мужчин). Выраженное нарушение определялось, соответственно, в 20% (1 женщина и 4 мужчин) и 22% (3 женщины и 2 мужчин) обследованных 1-й и 2-й подгрупп. Наиболее частым видом нарушения в обеих подгруппах было резко выраженное наруше-

ние ВФ, которое встречалось в 44% (5 женщин и 6 мужчин) в 1-й подгруппе и в 39% (4 женщины и 5 мужчин) – во 2-й.

Сравнительная характеристика лабораторных данных показала следующее (табл. 3.21-3.23). Уровень общего белка, как и альбуминов, у обследуемых был достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. Так, медиана общего белка у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, составила 69,5 г/л, в 1-й и во 2-й подгруппах пациентов с нефротической формой – по 54 г/л, в то же время в контрольной группе общий белок был равен 74 г/л ($p < 0,01$ для пациентов во всех группах при сравнении с контрольной). Гипоальбуминемия (медиана количества альбумина в крови равна 29 г/л в обеих подгруппах, $p < 0,01$ при сравнении с контролем) и гипопроteinемия имели место у всех пациентов в 1-й и 2-й подгруппах с нефротическим вариантом течения нефритического синдрома. Уровень альбуминов у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, составляющий 44 г/л, был сопоставим с уровнем альбуминов у практически здоровых пациентов (медиана показателя равна 43 г/л, $p = 0,71$).

Значения показателей азотистого обмена (мочевина и креатинин) у пациентов с нефротической формой превышали значения у практически здоровых лиц. Это можно связать не только со снижением функции почек (СКФ составила 63,2 мл/мин в 1-й подгруппе и 68,9 мл/мин – во 2-й, достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц, где СКФ равна 86,7 мл/мин, $p < 0,01$), но и с усилением процессов катаболизма при приеме циклофосфана и стероидной терапии. Хотя медианы значений были в пределах нормальных значений: мочевина и креатинин у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой были равны, соответственно, 5,4 ммоль/л и 95 мкмоль/л ($p = 0,9$ и $p = 0,046$), в 1-й подгруппе – 7 ммоль/л и 84 мкмоль/л ($p < 0,01$ и $p = 0,046$), во 2-й – 7,2 ммоль/л и 81 мкмоль/л ($p < 0,01$ в обоих случаях). По уровню глюкозы, общего билирубина и АлТ группы не различались между собой и от аналогичных показателей у практически здоровых пациентов (исключение составила гликемия и АлТ в группе пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, медиана глюкозы составила 5,2 ммоль/л, уровень же АлТ был равен 18,5 ЕД, $p = 0,03$ и $p = 0,01$ при сравнении с контрольной группой для каждого показателя).

Группы с ренальной патологией, согласно ионограмме, были сопоставимы по уровню натрия и хлора в крови, величины которых

соответствовали норме, но характеризовались тенденцией к более высокой концентрации калия (медиана в группе нефритического синдрома, смешанной формы, – 4,6 ммоль/л, в 1-й подгруппе – 4,2 ммоль/л, во 2-й – 4,3 ммоль/л), чем у практически здоровых лиц, где уровень калия в крови соответствовал 3,9 ммоль/л (для всех $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой).

Потеря белка за сутки у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, составила 0,332 г/сут, в 1-й подгруппе – 2,85 г/сут, во 2-й – 2,56 г/сут ($p < 0,01$ для всех групп в сравнении с контрольной, где медиана показателя равна 0 г/сут). Согласно результатам анализа мочи по Нечипоренко, у всех пациентов с нефритическим синдромом и нефротическим вариантом были статистически отличные от контрольной группы эритроцитурия ($p < 0,01$) и лейкоцитурия ($p < 0,01$).

У всех пациентов в подгруппах с нефротической формой имели место гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия. При этом уровень ОХ был выше в 1,97 и 1,56 раза ($p < 0,01$) при сравнении значений 1-й подгруппы пациентов с нефротической формой с данными контрольной группы и пациентов со смешанной формой нефритического синдрома, в 1,78 и 1,42 ($p < 0,01$) при таком же сравнении для 2-й подгруппы. ТГ в 1-й подгруппе в 2,17 раза, во 2-й подгруппе в 2,1 раза превышали значения триглицеридов у практически здоровых лиц ($p < 0,01$) и в 1,65 раза ($p = 0,2$), 1,57 раза ($p = 0,33$) – у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой.

Обследованные контрольной группы имели достоверные различия относительно пациентов с нефритическим синдромом, смешанной и нефротической формами по всем показателям липидограммы (исключение составил уровень ЛПВП и ТГ у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, которые были сопоставимы с такими же показателями у практически здоровых лиц, $p = 0,45$ и $p = 0,1$).

Отмеченные особенности выявлялись и при подробном анализе показателей отдельно у мужчин и женщин в каждой группе. У практически здоровых пациентов (как среди мужчин, так и среди женщин) нарушений в липидном статусе не выявлено.

1-я и 2-я подгруппы пациентов с нефротической формой были сопоставимы между собой по всем показателям липидограммы у мужчин и женщин. Превышение ОХ определялось у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, в 67%

случаев (11 мужчин и 9 женщин), в 1-й и во 2-й подгруппах – у всех пациентов. У всех обследованных 1-й и 2-й подгрупп отмечался высокий уровень ТГ, в группе пациентов со смешанной формой гипертриглицеридемия определялась у 40% (6 женщин и 6 мужчин).

ХС ЛПВП был ниже оптимальных значений у 13% пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой (2 женщины и 2 мужчин), у 36% – (8 женщин и 1 мужчина) 1-й подгруппы и у 30% – (5 женщин и 2 мужчин) 2-й подгруппы с нефротической формой.

Оптимальный уровень ХС ЛПВП был превышен у ряда пациентов в группах. Так, в группе обследованных с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, – у 47% (7 женщин и 6 мужчин), в 1-й подгруппе – у 80% (10 женщин и 10 мужчин), во 2-й – 65% (8 женщин и 7 мужчин) была необходимость в снижении уровня этого показателя.

Для того, чтобы выявить различия в показателях ремоделирования миокарда, функционального состояния эндотелия, упруго-эластических свойств сосудов в зависимости от пола, нами проведено разделение всех пациентов на соответствующие подгруппы.

Группу практически здоровых лиц составили 18 мужчин в возрасте 35,5 лет [28; 39] и 12 женщин в возрасте 36 лет [29; 39]. Среди пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, было 17 мужчин в возрасте 36 лет [29; 38] и 13 женщин в возрасте 37,5 лет [31; 45]. В 1-ю подгруппу были включены пациенты с нефротическим вариантом (12 мужчин в возрасте 37 лет [32; 39] и 13 женщин в возрасте 37 лет [34; 39], 2-я подгруппа – 13 мужчин в возрасте 37 лет [29; 37] и 10 женщин в возрасте 37 лет [29; 39].

Расчет относительной толщины стенки (при норме $<0,45$) и индекса массы миокарда левого желудочка (при норме более 125 г/м^2 для мужчин и более 110 г/м^2 для женщин) показал разные виды ремоделирования миокарда.

У всех практически здоровых лиц определялась нормальная геометрия миокарда.

У мужчин в 1-й подгруппе нормальная геометрия миокарда имела место в 17% случаев (2 мужчин), концентрическая гипертрофия встречалась в 8% (1 мужчина), концентрическое ремоделирование – в 75% случаев (9 мужчин). У женщин 1-й подгруппы определены следующие типы геометрии миокарда: концентрическая гипертрофия – у 69% обследованных (9 женщин), эксцентрическая гипер-

трофия – у 23%, концентрическое ремоделирование – у 8% пациенток (1 женщина).

У мужчин во 2-й подгруппе нормальная геометрия выявлена у 46% (6 мужчин), концентрическое ремоделирование – у 54% (7 мужчин). У женщин нормальная геометрия и эксцентрическая гипертрофия составили по 30% случаев (по 3 женщины), концентрическая гипертрофия – 40% (4 женщины).

У пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, нормальная геометрия встречалась у 12% мужчин (2) и 8% женщин (1), концентрическая гипертрофия – у 65% мужчин (11) и у 23% женщин (3), эксцентрическая гипертрофия – у 15% женщин (2), концентрическое ремоделирование – у 54% женщин (7) и у 24% мужчин (4).

Таким образом, у женщин в 1-й и 2-й подгруппах пациентов с нефротическим вариантом наиболее частой была концентрическая гипертрофия (69% и 40%, соответственно, $p=0,046$), а у мужчин – концентрическое ремоделирование (75% и 54%, $p=0,05$). В группе пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, большинство женщин (54%) имели концентрическое ремоделирование, а среди мужчин наиболее часто встречалась концентрическая гипертрофия левого желудочка (65%).

Нарушение ВФ эндотелия определялось в случае снижения значений реовазографического показателя ($\Delta dz/dt$) на 1-й минуте пробы с реактивной гиперемией менее 12%. Все практически здоровые лица имели нормальную ВФ эндотелия.

В 1-й подгруппе с нефротической формой у женщин нормальная ВФ определялась с частотой в 8% (1 женщина), умеренное снижение – в 46% (6 женщин), выраженное нарушение – в 8% (1 женщина) и резко выраженное нарушение ВФ – в 38% (5 женщин). У мужчин данной подгруппы умеренное снижение встречалось с частотой 17% (2 мужчин), выраженное нарушение – 33% (4 мужчины), резко выраженное – 50% (6 мужчин).

Во 2-й подгруппе основные типы нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у мужчин следующие: нормальные значения ВФ встречались с частотой в 8% (1 мужчина) случаев, умеренное снижение – в 38% (5 мужчин), выраженное нарушение – в 15% (2 мужчин), резко выраженное нарушение – в 38% (5 мужчин). У женщин во 2-й подгруппе умеренное снижение и вы-

раженное нарушение ВФ определялись с одинаковой частотой в 30% (по 3 женщины), резко выраженное нарушение – в 40% (4 женщины).

У пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, нормальная ВФ зафиксирована у 58% мужчин (10) и 38% женщин (5). Умеренное нарушение определили у 18% мужчин (3) и 31% женщин (4), выраженное – у 6% мужчин (1) и 15% женщин (2) и резко выраженное – у 18% мужчин (3) и 15% женщин (2).

Следовательно, у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, у большинства мужчин (58%) и женщин (38%) определялась нормальная ВФ эндотелия, в подгруппах с нефротической формой преобладали нарушения ВФ. Так, в 1-й подгруппе у мужчин установлено резко выраженное нарушение (50%), у женщин – умеренное снижение (46%), во 2-й подгруппе у мужчин – умеренное снижение и резко выраженное нарушение (по 38%), у женщин – резко выраженное нарушение (40%).

Скорость распространения пульсовой волны, характеризующая эластичность сосудов, была нарушена у большинства мужчин и женщин в каждой из групп, исключая практически здоровых обследованных, у которых показатель соответствовал норме.

Так, в группе с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, – у 53% мужчин (9) и 38% женщин (5), в 1-й подгруппе – у 50% мужчин (6) и 62% женщин (8), во 2-й подгруппе – у 54% мужчин (7) и 60% женщин (6) СРПВ был выше нормы, что свидетельствовало о нарушении эластичности сосудов.

Сравнение исследуемых показателей в 1-й и 2-й группах с ренальной патологией с аналогичными по возрасту пациентами группы практически здоровых лиц выявило значительное нарушение функционального состояния эндотелия плечевой артерии и эластических свойств сосудов, а также неблагоприятный дисбаланс липидного обмена в виде увеличения концентрации ОХ, ТГ, повышения атерогенной фракции ХС ЛПНП и снижения уровня ХС ЛПВП. При этом нефротический вариант хронического нефритического синдрома был ассоциирован с резко выраженным нарушением ВФ, которое встречалось у 44% пациентов в 1-й и 39% во 2-й подгруппах. При этом в группе пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, у 50% обследованных регистрировалась нормальная ВФ эндотелия.

Анализ и сравнительная характеристика показателей ремоделирования миокарда у пациентов с нефротической и смешанной фор-

мами нефритического синдрома показали сходные миокардиальные изменения. Однако при сравнении морфофункциональных параметров миокарда у пациентов в зависимости от пола были выявлены некоторые особенности. Так, у женщин в 1-й и 2-й подгруппах с нефротическим вариантом более часто встречалась концентрическая гипертрофия ($p=0,046$), у мужчин – концентрическое ремоделирование ($p=0,05$). В группе пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой, большинство женщин имели концентрическое ремоделирование, а большинство мужчин – концентрическую гипертрофию ЛЖ.

Ряд коэффициентов корреляции изучаемых функциональных и биохимических показателей при их сопоставлении между собой у пациентов с нефротическим вариантом были отнесены к значимым. Установлена отрицательная корреляция умеренной степени между показателями ХС ЛПНП и dz/dt ($r=-0,44$), dz/dt и СРПВ ($r=-0,51$), dz/dt и КИМ ($r=-0,46$), что подтверждает влияние нарушения обмена липидов на проявление дисфункции эндотелия, и описывает наличие взаимосвязи между ВФ эндотелия и упруго-эластическими свойствами сосуда. Отмечены значимые отрицательные корреляционные связи между общим белком и суточной протеинурией, ОХ, ТГ, ЛПНП.

Учитывая выявленные корреляции между ВФ, СРПВ с показателями липидного обмена, СКФ, суточной протеинурией, а также с параметрами ремоделирования миокарда, представляется необходимым своевременно корректировать данные показатели у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой.

ГЛАВА 4

КОМПЛЕКСНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА, ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОСУДОВ И НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕФРИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ

Медикаментозная терапия пациентов с нефротическим синдромом, включающая курсовой прием циклофосфана и глюкокортикоидов, направлена на предотвращение прогрессирования гломерулярного повреждения. С целью профилактики развития осложнений данной нозологии, в том числе и сердечно-сосудистых катастроф, используются иАПФ, АРА, а с целью коррекции дислипидемии – гиполипидемические средства. Выявленные нарушения геометрии миокарда, эндотелийзависимой вазодилатации, упруго-эластических свойств сосудов у обследованных пациентов указывают на наличие у них высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и требуют проведения тщательной комплексной терапии.

В соответствии с задачами исследования нами проведена оценка эффективности схемы комплексного лечения на протяжении 3-х месяцев у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой с анализом и сопоставлением всех перечисленных выше показателей [18, 19, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 55, 56, 57, 139, 140, 143].

4.1 Влияние комплексной терапии в сочетании с ирбесартаном и фенофибратом на морфофункциональное состояние сердца, сосудов у пациентов 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, через три месяца амбулаторного лечения

Согласно протоколу исследования, через три месяца комплексной патогенетической терапии с включением ирбесартана и фенофибрата пациенты с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, были обследованы повторно (табл. 4.1).

Таблица 4.1. – Морфофункциональные показатели сердца, толщина КИМ у обследованных пациентов до и после лечения (в сравнении), Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с нефротической формой (1-я подгруппа)		Р	Практически здоровые	p1
	до лечения	после лечения			
КИМ, мм	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,9]	0,71	0,65 [0,6; 0,7]	0,33
Пик е, м/с	0,75 [0,64; 0,81]	0,84 [0,78; 0,85]	0,53	0,8 [0,8; 0,9]	0,24
Пик а, м/с	0,68 [0,61; 0,71]	0,66 [0,59; 0,69]	0,46	0,5 [0,5; 0,55]	0,045
пик е/пик а	1,16 [0,97; 1,27]	1,27 [1,19; 1,4]	0,6	1,6 [1,6; 2]	0,04
КДР, мм	51 [48; 52]	50 [47; 53]	0,33	49,5 [47; 51]	0,3
КСР, мм	32 [30; 34]	32 [30; 34]	0,67	30,3 [29; 32]	0,58
КДО, мл	122 [109; 125]	119,5 [104; 121]	0,87	114,5 [102; 126]	0,78
КСО, мл	42 [33; 47]	40,5 [33; 44]	0,84	36,5 [31; 42]	0,68
УО, %	80 [72; 83]	74 [69; 84]	0,54	77 [70; 84]	0,54
ФВ, %	65,57 [63; 69]	66,0 [64; 67]	0,66	68 [65; 70]	0,1
МЖП, мм	11,3 [10,9; 11,8]	10,9 [10,4; 11,8]	0,34	8 [7,6; 9]	0,001
ММЛЖ, г	251,36 [221,7; 296,7]	235,9 [195,1; 283,7]	0,23	155,4 [139,7; 184,8]	<0,001
ТЗСЛЖ, мм	11,2 [10,5; 12,3]	10,9 [9,9; 12,0]	0,46	8,2 [8; 9]	0,01
ИММЛЖ, г/м ²	117,6 [111,9; 120,8]	111,9 [101,4; 115,2]	0,03	92,1 [86,9; 93,5]	<0,001
ОТС	0,44 [0,42; 0,46]	0,45 [0,41; 0,46]	0,29	0,33 [0,32; 0,36]	0,022

Примечания

1 – р – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона;

2 – p1 – вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей у пациентов 1-й подгруппы после лечения и у практически здоровых лиц

Толщина КИМ не изменились за период лечения. Признак ранней диастолической дисфункции – снижение $E/A < 0,8$, определялся по-прежнему у 1 женщины в 1-й подгруппе.

Значения таких морфофункциональных показателей сердца, как КДР, КСР, КДО, КСО, УО, толщина МЖП, ММЛЖ, ТЗСЛЖ, ФВ и ОТС, в 1-й подгруппе пациентов до и после лечения были сопоставимы ($p > 0,05$). За период комплексной терапии с включением ирбесартана и фенофибрата у пациентов 1-й подгруппы с нефротической формой отмечено достоверное снижение ИММЛЖ ($p = 0,03$).

При повторной ультрасонографии регистрировалась положительная динамика изменений со стороны сердца. Доля пациентов с нормальной геометрией миокарда возросла с 8% (2 мужчин) до 24% (3 женщины и 3 мужчин, χ^2 МакНемара=0,13). Гипертрофия ЛЖ сохранялась после проведенной терапии у 32% пациентов (7 женщин и 1 мужчина, χ^2 МакНемара=0,07) против 52% до лечения. Из них доля пациентов с концентрической гипертрофией уменьшилась с 40% до 28% (6 женщин и 1 мужчина, χ^2 МакНемара=0,08)) в 1-й подгруппе, частота выявляемой эксцентрической гипертрофии также уменьшилась с 12% до 4% (1 женщина, χ^2 МакНемара=0,18). Концентрическое ремоделирование встречалось у 44% пациентов (8 мужчин и 3 женщины, χ^2 МакНемара=0,06).

4.2 Влияние комплексной терапии с включением ирбесартана и фенофибрата на функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства плечевой артерии у пациентов 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой

Результаты реографического исследования плечевой артерии и значения скорости распространения пульсовой волны у пациентов 1-й подгруппы представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2. – Вазомоторная функция и эластические свойства плечевой артерии у пациентов 1-й подгруппы с нефротической формой, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с нефротической формой		p	Практически здоровые	p1
	до лечения	после лечения			
СРПВ, м/с	11,7 [4,2; 13,8]	6,7 [4,1; 11,0]	0,04	6,85 [3,5; 8,6]	0,42
$\Delta dt/dz$, %	-6,5* [-18,8; 2,0]	14,8* [3,1; 33,6]	0,01	39,05 [29,1; 57,8]	0,005

Примечания

1 – p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона;

2 – p1 – вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей у пациентов в 1-й подгруппе после лечения и у практически здоровых лиц

Следует отметить значительное снижение СРПВ ($p=0,04$) на фоне терапии, при этом полученные значения достоверно не отличались от значения СРПВ у практически здоровых лиц ($p=0,42$, табл. 4.2). Доля пациентов с нормальными значениями СРПВ увеличилась с 24% до 68% (11 женщин и 6 мужчин, χ^2 МакНемара =0,41).

После трех месяцев терапии у пациентов 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, принимавших ирбесартан и фенофибрат, получено достоверное улучшение функционального состояния эндотелия плечевой артерии ($p=0,01$).

В 1-й подгруппе нормальные значения $\Delta dt/dz$ определялись у 56% пациентов (11 женщин и 3 мужчин), умеренное нарушение – у 32% (2 женщины и 6 мужчин), выраженное нарушение – у 8% (2 мужчин), резко выраженное нарушение – у 4% (1 мужчина). Медиана $\Delta dt/dz$ возросла с -6,5 [-18,8; 2,0] до 14,8 [3,1; 33,6], $p<0,05$.

Согласно статистической проверке данных, достоверно (χ^2 МакНемара=0,044) доля пациентов 1-й подгруппы с нормальной вазомоторной функцией эндотелия увеличилось с 4% до 56%, уменьшилась доля пациентов с выраженными нарушениями с 20% до 8% (χ^2 МакНемара=0,03) и резко выраженными нарушениями – с 44% до 4% (χ^2 МакНемара=0,026). Доля пациентов с умеренными нарушениями осталась на прежнем уровне.

4.3 Влияние комплексной терапии с включением ирбесартана и фенофибрата на основные лабораторные показатели у пациентов 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой

После трех месяцев приема ирбесартана в комбинации с фенофибратом у пациентов 1-й подгруппы с нефротической формой были оценены повторно основные лабораторные показатели. Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 4.3.

Таблица 4.3. – Основные лабораторные показатели в 1-й подгруппе после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	1-я подгруппа		p	Практически здоровые
	до лечения	после лечения		
Общий белок, г/л	54* [51; 56]	55* [53; 58]	0,18	74 [70;76]
Альбумин, г/л	29* [26; 29]	31* [30; 33]	<0,01	43 [42;45]
Мочевина, ммоль/л	7* [6,8; 7,7]	7* [6,7; 7,3]	0,69	5,85 [5,4;6,1]
Креатинин, мкмоль/л	84* [76; 92]	80* [74; 89]	0,58	74 [68; 79]
СКФ, мл/мин	63,2* [60,1; 71,84]	72,6* [63,88; 78,56]	0,046	86,7 [82,1; 93,7]
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,7; 5,1]	4,5 [4,3; 5,0]	0,71	4,8 [4,6; 4,97]
АлТ, ЕД	15 [12; 22]	16 [13; 21]	0,77	14,0 [13,5; 15]
Общий билирубин, мкмоль/л	12,7 [12; 13,5]	13 [12; 14]	0,47	13,5 [13; 14]
Калий, ммоль/л	4,2* [4,0;4,5]	4,0 [3,9; 4,2]	0,38	3,9 [3,7;4,1]
Натрий, ммоль/л	139 [136;141]	139 [135;142]	0,22	138 [137;140]
Хлор, ммоль/л	103 [102;105]	102 [101;104]	0,44	99,5 [97;105]

Примечания

1 – * – $p1 < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

2 – $p1$ – вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей у пациентов в 1-й подгруппе после лечения и у практически здоровых лиц

3 – p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона

Назначение комбинированной терапии не привело к функциональным нарушениям со стороны печени: значения АлТ и общего билирубина не изменились, на данные показатели, как и на уровень глюкозы, обращали внимание, поскольку пациенты получали помимо названной терапии еще и циклофосфан, медрол.

Уровни калия, натрия и хлора не отличались от таковых до лечения и были сопоставимы со значениями у пациентов в контрольной группе. На прежнем уровне оставались значения общего белка ($p=0,18$), при этом отмечено значимое увеличение концентрации альбумина в крови ($p<0,01$).

Оценка азотовыделительной функции почек (значения мочевины и креатинина) не установила значимых изменений, показатели были сопоставимы с начальными. Повысилась СКФ с 63,2 мл/мин до 72,6 мл/мин у пациентов 1-й подгруппы ($p=0,046$). Удельный вес мочи ($p=0,68$), лейкоцитурия ($p=0,71$) и эритроцитурия ($p=0,71$) после лечения оставались на прежнем уровне у пациентов 1-й подгруппы. Повторное обследование показало достоверное снижение суточной потери белка в 1-й подгруппе: с 2,85 до 2,66 г/сут ($p=0,046$).

Через три месяца комбинированной терапии у пациентов с нефротическим вариантом была отмечена положительная динамика в липидном профиле крови. Так, уровень ОХ снизился с 8,9 ммоль/л до 7,1 ммоль/л ($p<0,01$), но оптимальные значения не были достигнуты ни у кого из пациентов (табл. 4.4).

Таблица 4.4. – Изменения в липидограмме у обследованных после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	1-я подгруппа		Р	Практически здоровые
	до лечения	после лечения		
ОХ, ммоль/л	8,9* [8,3; 9,5]	7,1* [6,8; 7,5]	<0,01	4,5 [4; 4,8]
ТГ, ммоль/л	2,5* [2,13; 3,0]	1,5* [1,3; 1,7]	<0,01	1,15 [0,57; 1,36]
ЛПВП, ммоль/л	1,15* [1,05; 1,32]	1,9* [1,83; 2,3]	<0,01	1,7 [1,5; 1,91]
ЛПОНП, ммоль/л	4,31* [3,6; 4,6]	2,35* [1,8; 2,75]	0,045	0,525 [0,26; 0,62]
ЛПНП, ммоль/л	3,67* [3,15; 4,18]	2,88* [2,56; 3,05]	0,04	2,15 [2,03; 2,3]
ИА	6,5* [5,2; 7,6]	2,75* [1,96; 3,2]	0,01	1,6 [1,27; 1,73]

Примечания

1 – * – $p1 < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

2 – $p1$ – вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей пациентов в 1-й подгруппе после лечения и у практически здоровых лиц;

3 – p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона

Прием фенофибрата эффективно ($p<0,01$) снизил уровень ТГ (до лечения у всех пациентов этот показатель превышал норму). В первой подгруппе нарушения сохранились лишь у 32% пациентов (4 женщины и 4 мужчин), (χ^2 МакНемара=0,01). Уровень ХС ЛПВП

соответствовал рекомендованному после лечения у всех пациентов 1-й подгруппы с нефротическим синдромом (χ^2 МакНемара=0,13). В 1,8 раза у пациентов 1-й подгруппы снизился ХС ЛПОНП ($p<0,01$).

Доля пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, имеющих превышающий норму ЛПНП, после лечения достоверно (χ^2 МакНемара=0,01) снизилась с 80% до 36%, то есть нарушения сохранились лишь у 4 женщин ($p=0,04$) и у 5 мужчин ($p=0,07$). Следствием положительной динамики липидного статуса пациентов стало снижение ИА у всех пациентов ($p<0,05$).

4.4 Влияние терапии с применением ирбесартана и фенофибрата на показатели ультразвукового исследования сердца, сонной артерии, вазомоторную функцию эндотелия плечевой артерии и упруго-эластические свойства, основные лабораторные показатели у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой в 1-й подгруппе в зависимости от пола

Дана оценка влияния проводимой комплексной терапии с включением фенофибрата и ирбесартана на морфофункциональное состояние сердца и толщину КИМ сонной артерии у обследованных пациентов в зависимости от пола. Результаты проведенного лечения представлены в табл. 4.5.

Анализ полученных морфофункциональных показателей сердца не выявил значимых изменений КДР, КСР, КДО, КСО, УО, ФВ и ОТС у мужчин и женщин после лечения. Статистически значимые изменения получены только для значений ИММЛЖ ($p=0,02$) у женщин.

Основным типом ремоделирования миокарда после комплексной терапии с включением ирбесартана и фенофибрата у женщин оставалась концентрическая гипертрофия, однако доля пациенток на фоне лечения с данным типом уменьшилась с 69% (9 женщин) до 46% (6 женщин, χ^2 МакНемара=0,25). Доля женщин с нормальной геометрией миокарда возросла с 0% до 23% (3 женщины, χ^2 МакНемара=0,24). У 1 женщины (8%) определялась эксцентрическая гипертрофия (до лечения у 23%, χ^2 Мак-Немара=0,48), у 3 женщин (23%) – концентрическое ремоделирование (до лечения у 13%, χ^2 МакНемара=0,48).

Наиболее частым у мужчин по-прежнему оставалось концентрическое ремоделирование, которое составило 67% (8 пациентов, до лечения – 75%). Незначительно возросла доля пациентов с нормальной геометрией – с 17% (2) до 25% (3 мужчин), концентрическая ги-

пертрофия определялась, как и до лечения, только у 1 мужчины (χ^2 МакНемара=1,0 во всех трех случаях).

Повторное реовазографическое исследование с определением ВФ эндотелия и упруго-эластических свойств у мужчин и женщин в 1-й подгруппе, получавших ирбесартан и фенофибрат в течение трех месяцев, показало следующие результаты (табл. 4.6).

Таблица 4.6. – Функция эндотелия и упруго-эластические свойства плечевой артерии у мужчин и женщин в 1-й подгруппе, Ме [25; 75]

Показатель	Мужчины		Женщины		Практически здоровые	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	мужчины	женщины
СРПВ, м/с	8,7* [3,8; 13,2]	9,7* [5,05; 12,8]	13* [6,7; 14,4]	4,6# [3,7; 7,1]	7,03 [4,1; 8,6]	4,15 [2,7; 8,1]
dt/dz%	-15,1* [-19,6; -5,05]	5,5*# [-6,1; 14,86]	-2,5* [-18,1; 8,1]	31,4# [14,8; 34]	40,15 [31,4; 64,1]	34,8* [23,6; 44,2]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

2 – # – $p1$ – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона

СРПВ, характеризующая упругость сосуда, у мужчин достоверно не изменилась ($p1=1,0$) в отличие от женщин, в группе которых зафиксировано достоверное снижение СРПВ ($p1 < 0,01$), что свидетельствовало об улучшении упруго-эластических свойств сосудистой стенки на фоне комплексной медикаментозной терапии в сочетании с ирбесартаном и фенофибратом.

Доля мужчин в 1-й подгруппе, имеющих превышающую норму СРПВ, осталась на прежнем уровне и составила 50% (χ^2 МакНемара=1,0). Согласно статистическому анализу данных, показано достоверное увеличение с 38% до 85% числа женщин (χ^2 МакНемара=0,04) в 1-й подгруппе с нормальными значениями СРПВ (рис. 4.1).

Показатель $\Delta dt/dz$, характеризующий вазомоторную функцию эндотелия, в 1-й подгруппе после лечения среди женщин статистически не отличался от аналогичного показателя у практически здоровых женщин ($p=0,14$). Медиана $\Delta dt/dz$ у мужчин 1-й подгруппы была значимо ($p=0,006$) ниже, чем медиана у практически здоровых мужчин.

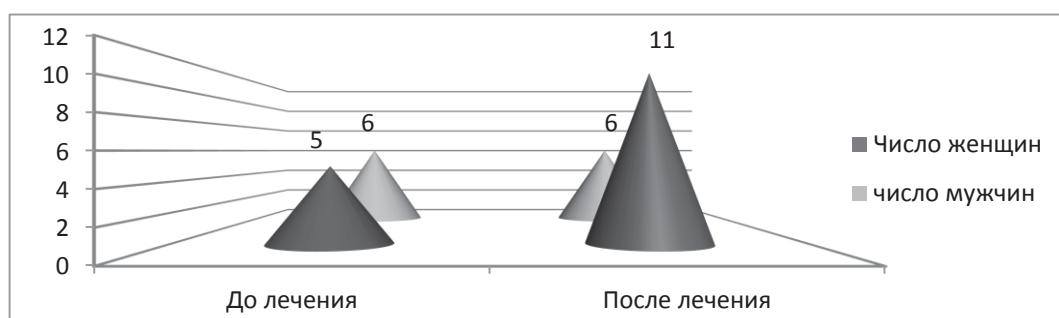


Рисунок 4.1. – Доля пациентов с нормальной СРПВ до и после лечения

При назначении ирбесартана и фенофибрата в 1-й подгруппе после трех месяцев терапии доля мужчин с нормальной эндотелийзависимой реакцией плечевой артерии увеличилась с 0% до 25% (χ^2 МакНемара=0,24). Аналогичные изменения характерны и для женщин: в 1-й подгруппе прирост с 8% до 85% (χ^2 МакНемара=0,004).

Анализ проводимой комплексной терапии с включением фенофибрата и ирбесартана на показатели липидного обмена у пациентов 1-й подгруппы в зависимости от пола показал следующее (табл. 4.7).

Таблица 4.7. – Изменения в липидограмме у обследованных после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	Женщины до лечения	Женщины после лечения	p	Мужчины до лечения	Мужчины после лечения	p
ОХ, ммоль/л	8,9 [8,6; 9,6]	7,1 [6,8; 7,5]	0,001	8,7 [7,9; 9,45]	7,6 [6,7; 7,9]	0,15
ТГ, ммоль/л	2,5 [2,15; 3,1]	1,5 [1,3; 1,7]	0,001	2,45 [1,98; 2,84]	1,46 [1,25; 1,70]	0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,12 [1,05; 1,43]	1,90 [1,88; 2,3]	0,006	1,2 [1,1; 1,32]	1,93 [1,58; 2,27]	0,001
ЛПОНП, ммоль/л	4,19 [3,68; 4,4]	1,95 [1,3; 2,55]	0,006	4,46 [2,94; 4,8]	2,38 [2,1; 2,85]	0,04
ЛПНП, ммоль/л	4,1 [3,01; 4,4]	2,76 [2,65; 3,65]	0,03	3,64 [3,18; 3,96]	2,91 [2,4; 3,03]	0,04
ИА	6,9 [5,7; 7,9]	2,7 [2,12; 2,9]	0,006	6,23 [5,15; 7,3]	2,84 [1,9; 3,2]	0,001

Примечание – * – p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона

Дополнительное назначение фенофибрата к комплексной терапии положительно повлияло на липидный обмен у всех пациентов. Так, достоверно снизился уровень ТГ как у женщин (p=0,001), так и у мужчин

($p=0,01$). Если до лечения у всех пациентов была выявлена гипертриглицеридемия, то повторное исследование показало, что высокий уровень ТГ сохранился лишь у 31% женщин (χ^2 МакНемара= $0,01$) и 33% мужчин (χ^2 МакНемара= $0,013$). Уровень атерогенных ЛПНП снизился в 1,49 раза у женщин ($p=0,03$) и в 1,25 раза у мужчин ($p=0,04$), такие изменения характерны и для ЛПОНП и индекса атерогенности. Возрос уровень ЛПВП и у женщин ($p=0,006$), и у мужчин ($p=0,001$). Целевой уровень ОХ не был достигнут ни у кого из пациентов, при этом только у женщин отмечено достоверное снижение ОХ ($p=0,001$).

Все пациенты с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой имели до лечения симптоматическую гипертензию (табл. 4.8). Как систолическое, так и диастолическое давление пациентов с ренальной патологией значительно превышало цифры контрольной группы ($p<0,05$) до назначения им медикаментозной терапии.

Таблица 4.8. – Динамика артериального давления у пациентов 1-й подгруппы после курсового лечения, Ме [25; 75]

Показатель	1-я подгруппа		p	Практически здоровые
	до лечения	после лечения		
Систолическое АД, мм рт. ст.	135* [125; 140]	130 [125; 130]	0,03	125 [110; 130]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90* [95; 110]	85* [85; 105]	<0,01	75 [65; 80]

Примечания

1 – * – p_1 (вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей у пациентов 1-й подгруппы после лечения и у практически здоровых лиц), <0,05 в сравнении с контрольной группой;

2 – p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона

Повторное измерение артериального давления пациентов спустя три месяца показало достоверное снижение в 1-й подгруппе ($p=0,03$) систолического давления, которое было сопоставимо со значениями у практически здоровых лиц. Отмечено также и снижение диастолического давления со 110 до 90 мм рт. ст. ($p<0,01$). У 80% пациентов 1-й подгруппы достигнут целевой уровень АД (χ^2 МакНемара= $0,01$).

Таким образом, назначение пациентам 1-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой комплексной терапии с включением АРА ирбесартана в суточной дозировке 150 мг, фенофибрата в суточной дозировке 145 мг в течение

трех месяцев привело к улучшению морфофункциональных показателей миокарда, функционального состояния эндотелия, упруго-эластических свойств сосудов и липидного профиля крови.

Основная динамика процессов ремоделирования, установленная у пациентов в 1-й подгруппе с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой на фоне приема ирбесартана и фенофибрата, была связана с миокардиальной перестройкой у женщин, так как только у женщин получено статистически значимое уменьшение значений ИММЛЖ ($p=0,02$).

В результате проведенной терапии у пациентов с нефротическим вариантом улучшились упруго-эластические свойства сосудов, причем в большей степени у женщин, а доля мужчин 1-й подгруппы, имеющих превышающую норму СРПВ, осталась на прежнем уровне и составила 50%, и лишь у 15% женщин нарушение сохранилось.

После трех месяцев комплексной терапии с включением ирбесартана и фенофибрата у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой улучшилось функциональное состояние эндотелия. При описании данного показателя у женщин медиана составила 31,4% [14,8%; 34,0%], что было сопоставимо с таковой же у женщин в контрольной группе ($p=0,14$). У мужчин данной подгруппы медиана была равна 5,5% [-6,1%; 14,86%], что достоверно ниже ($p=0,006$), чем у практически здоровых мужчин.

Через три месяца комплексной терапии у пациентов в 1-й подгруппе с нефротическим вариантом была отмечена положительная динамика в липидном профиле крови. Уровень ОХ снизился с 8,9 ммоль/л до 7,1 ммоль/л ($p<0,01$) в 1-й подгруппе, но оптимальные значения не были достигнуты ни у кого из них, причем достоверное снижение показателя отмечено только у женщин (χ^2 МакНемара=0,001). У 68% пациентов 1-й подгруппы уровень ТГ соответствовал норме. Назначение комплексной терапии с включением ирбесартана и фенофибрата у пациентов с нефротической формой сопровождалось гипотензивным эффектом (у 80% пациентов достигнуты целевые значения АД), не вызвало нарушения азотовыделительной, концентрационной функции почек, но привело к увеличению КСКФ с 63,2 мл/мин до 72,6 мл/мин ($p=0,046$) и к снижению суточной потери белка с 2,85 до 2,66 г/сут ($p=0,046$) с достоверным приростом уровня альбумина в крови.

ГЛАВА 5

ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА, ПОЧЕК, ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ, ЛИПИДНОГО ОБМЕНА НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРИНДОПРИЛОМ И ФЕНОФИБРАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕФРИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ

В данной главе приведены результаты собственных исследований динамики параметров ремоделирования миокарда, вазомоторной функции эндотелия, упруго-эластических свойств сосудов, основных лабораторных показателей и липидограммы у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой на фоне комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата в течение трех месяцев.

5.1 Влияние комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата на морфофункциональное состояние сердца, сонных артерий у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой через три месяца амбулаторного лечения

Согласно протоколу, через три месяца амбулаторного приема периндоприла и фенофибрата у пациентов во 2-й подгруппе при анализе показателей ультразвукового обследования сердца, общей сонной артерии и почек выявлены следующие изменения (табл. 5.1).

Толщина КИМ не изменились за период лечения. Признак ранней диастолической дисфункции – снижение $E/A < 0,8$ – определялся у 1 мужчины ($p=1,0$) 2-й подгруппы. Значения таких морфофункциональных показателей сердца, как КДР, КСР, КДО, КСО, УО, ФВ и ОТС, МЖП, ММЛЖ и ТЗСЛЖ, у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой до и после лечения были сопоставимы ($p>0,05$). Следует отметить снижение значений ИММЛЖ ($p<0,03$) на фоне приема периндоприла и фенофибрата.

Таблица 5.1. – Морфофункциональные показатели сердца, толщина КИМ у пациентов 2-й подгруппы до и после лечения (в сравнении), Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с нефротической формой		p	Практически здоровые	p1
	до лечения	после лечения			
КИМ, мм	0,9* [0,8; 1,0]	0,9* [0,8; 1,0]	1,0	0,65 [0,6; 0,7]	0,033
Пик е, м/с	0,76 [0,69; 0,83]	0,77 [0,71; 0,88]	0,8	0,8 [0,8; 0,9]	0,67
Пик а, м/с	0,64* [0,58; 0,69]	0,61* [0,59; 0,65]	0,61	0,5 [0,5; 0,55]	0,045
пик е/пик а	1,24* [1,17; 1,26]	1,31* [1,18; 1,38]	0,55	1,6 [1,6; 2]	0,041
КДР, мм	50 [49; 53]	49,5 [48; 51]	0,66	49,5 [47; 51]	0,46
КСР, мм	32 [31; 33]	32 [30; 33]	0,81	30,3 [29; 32]	0,5
КДО, мл	118 [114; 122]	116 [105; 121]	0,74	114,5 [102; 126]	0,77
КСО, мл	42 [36; 44]	40 [34; 43]	0,6	36,5 [31; 42]	0,6
УО, %	76 [71; 81]	74 [69; 81]	0,49	77 [70; 84]	0,56
ФВ, %	65,32 [63,2; 68,5]	66,0 [64; 67]	0,81	68 [65; 70]	0,1
МЖП, мм	10,9* [9,4; 11,4]	10,0* [9,0; 11,2]	0,1	8 [7,6; 9]	0,01
ММЛЖ, г	231,57* [191,1; 265,7]	216,01* [162,5; 252,7]	0,06	155,4 [139,7; 184,8]	<0,001
ТЗСЛЖ, мм	10,7* [9,6; 11,5]	10,3* [9,0; 11,0]	0,14	8,2 [8; 9]	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	115,21* [106,2; 121,2]	109,2* [101,2; 115,2]	0,03	92,1 [86,9; 93,5]	0,01
ОТС, абс. значения	0,41* [0,38; 0,46]	0,41* [0,36; 0,44]	0,63	0,33 [0,32; 0,36]	0,02

Примечания

1 – p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона;

2 – p1 – вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей у пациентов в 1-й подгруппе после лечения и у практически здоровых лиц

Доля пациентов с нормальной геометрией миокарда возросла с 39% (3 женщины и 6 мужчин) до 44% (4 женщины и 7 мужчин,

χ^2 МакНемара=1,0). Гипертрофия ЛЖ сохранялась после проведенной терапии у 26% пациентов 2-й подгруппы (6 женщин, χ^2 МакНемара=1,0) против 30% до лечения. Из них доля пациентов с концентрической гипертрофией уменьшилась с 17% до 13% (3 женщины, χ^2 МакНемара=0,6). Частота выявляемой эксцентрической гипертрофии в подгруппе по-прежнему составила 13% (3 женщины, χ^2 МакНемара=1,0). Частота концентрического ремоделирования незначительно уменьшилось во 2-й подгруппе с 30% до 26% (6 мужчин, χ^2 МакНемара=1,0).

5.2 Влияние комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата на функциональное состояние эндотелия и упруго-эластические свойства плечевой артерии у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой

Повторное реовазографическое исследование и измерение скорости распространения пульсовой волны показало следующие изменения (табл. 5.2).

Таблица 5.2. – Функция эндотелия и скорость распространения пульсовой волны у пациентов 2-й подгруппы после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	2-я подгруппа		р	Практически здоровые	р1
	до лечения	после лечения			
СРПВ, м/с	9,7* [5,5; 13,4]	6,0 [3,4; 11,0]	0,03	6,85 [3,5; 8,6]	1,0
$\Delta t/dz$, %	-5,3* [-22,2; 1,8]	37,8 [12,6; 48,1]	0,001	39,05 [29,1; 57,8]	0,67

Примечания

1 – р – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона;

2 – р1 – вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей 1-й подгруппы после лечения и у практически здоровых лиц

Через три месяца амбулаторной терапии периндоприлом и фенофибратом у пациентов 2-й подгруппы было получено значимое снижение СРПВ ($p=0,03$), что свидетельствовало об улучшении упруго-эластических свойств сосудистой стенки. Полученные значения достоверно не отличались от значения СРПВ у практически здоровых лиц ($p=1,0$). Доля пациентов 2-й подгруппы с нормальными значени-

ями СРПВ увеличилась с 48% до 78% (7 женщин и 11 мужчин, χ^2 МакНемара=0,023).

Во 2-й подгруппе было отмечено значимое улучшение функционального состояния эндотелия плечевой артерии ($p<0,001$), при этом полученные значения не отличались от такового показателя у практически здоровых лиц ($p=0,67$). Показатель ВФ во 2-й подгруппе в пределах нормальных значений был уже у 83% обследованных (7 женщин и 12 мужчин), умеренное нарушение определялось у 9% (1 женщина и 1 мужчина), выраженное и резко выраженное изменение сохранялось у 4% (по одной женщине с каждым из типов нарушения).

Таким образом, у пациентов во 2-й подгруппе, принимавших периндоприл и фенофибрат в течение трех месяцев, зарегистрировали следующие изменения: увеличение группы с нормальными показателями с 4% до 83% (χ^2 МакНемара=0,001), уменьшение доли пациентов с умеренными нарушениями – с 35% до 9% (χ^2 МакНемара=0,04), выраженными – с 22% до 4% (χ^2 МакНемара=0,13) и резко выраженными нарушениями – с 39% до 4% (χ^2 МакНемара=0,01).

5.3 Влияние комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата на основные лабораторные показатели у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой

За время приема периндоприла и фенофибрата значения эритроцитов и гемоглобина оставались на прежнем уровне ($p>0,05$ при сравнении до и после лечения). Уровень глюкозы, печеночные ферменты и билирубин на фоне гипотензивной, гиполипидемической, глюкокортикоидной и цитостатической терапии не изменились при повторном обследовании – табл. 5.3.

На прежнем уровне оставались в обеих группах значения общего белка ($p=0,3$), при этом можно отметить увеличение концентрации альбумина в крови ($p=0,04$). Уровни калия, натрия и хлора, мочевины и креатинина не отличались от таковых до лечения и были сопоставимы со значениями у пациентов в контрольной группе.

За период лечения не изменились значения СКФ, удельный вес мочи, лейкоцитурия и эритроцитурия. Повторное обследование показало достоверное снижение суточной потери белка у пациентов 2-й подгруппы с 2,56 до 2,46 г/сут ($p=0,012$).

Таблица 5.3. – Основные лабораторные показатели пациентов 2-й подгруппы с нефротическим вариантом после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	2-я подгруппа		р	Практически здоровые
	до	после		
Общий белок, г/л	54* [49; 57]	54* [52; 61]	0,3	74 [70; 76]
Альбумин, г/л	29* [28; 33]	31* [29; 33]	0,04	43 [42; 45]
Мочевина, ммоль/л	7,2* [6,6; 7,6]	6,9* [6,5; 7,4]	0,66	5,85 [5,4; 6,1]
Креатинин, мкмоль/л	81* [76; 88]	83* [74; 91]	0,78	74 [68;79]
СКФ, мл/мин	68,9* [62,1; 74,45]	70,59* [60,56; 76,64]	0,12	86,7 [82,1; 93,7]
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [4,1; 4,8]	4,4 [4,2; 4,9]	0,33	4,8 [4,6; 4,97]
Общий билирубин, мкмоль/л	13 [10,4;15,0]	12 [12; 14]	0,21	13,5 [13;14]
АлТ, ЕД	17 [13; 20]	14 [12; 18]	0,38	14 [13,5; 15]
Калий, ммоль/л	4,3* [4,2;4,5]	4,1 [4,0; 4,5]	0,41	3,9 [3,7;4,1]
Натрий, ммоль/л	139 [138;140]	139 [136; 141]	0,28	138 [137;140]
Хлор, ммоль/л	102 [101;103]	103 [101; 103]	0,34	99,5 [97;105]

Примечания

1 – * – $p_1 < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

2 – p_1 – вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей у пациентов 1-й подгруппы после лечения и у практически здоровых лиц;

3 – p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона

Через три месяца медикаментозной комбинированной терапии была отмечена положительная динамика в липидном профиле крови (табл. 5.4), проявившаяся значимым ($p < 0,05$) улучшением всех показателей.

Прием фенофибрата эффективно ($p < 0,01$) снизил уровень ТГ (до лечения у всех пациентов было превышение нормы для этого показателя), нарушения сохранились лишь у 22% (1 женщина и 4 мужчин, χ^2 МакНемара=0,0001).

Уровень ХС ЛПВП соответствовал рекомендованному после лечения у всех пациентов ($p < 0,01$) 2-й подгруппы, в 1,6 раза снизился

ХС ЛПОНП ($p < 0,01$). Во 2-й подгруппе с 65% до 9% (1 женщина и 1 мужчина) статистически значимо снизилась доля пациентов с высоким ХС ЛПНП (χ^2 МакНемара=0,04). Следствием положительной динамики липидного статуса пациентов стало снижение индекса атерогенности ($p < 0,05$).

Таблица 5.4. – Изменения в липидограмме у пациентов 2-й подгруппы после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	2-я подгруппа		р	Практически здоровые
	до лечения	после лечения		
ОХ, ммоль/л	8* [7,5;8,9]	6,8* [6,0;7,3]	<0,01	4,5 [4;4,8]
ТГ, ммоль/л	2,4* [1,8;2,8]	1,4* [1,3;1,6]	<0,01	1,15 [0,57;1,36]
ЛПВП, ммоль/л	1,21* [1,01;1,45]	2,1* [1,8;2,4]	<0,01	1,7 [1,5;1,91]
ЛПОНП, ммоль/л	3,88* [2,74;4,15]	2,42* [1,24;2,96]	0,01	0,525 [0,26;0,62]
ЛПНП, ммоль/л	3,35* [2,76;3,91]	2,4* [1,78;2,88]	0,046	2,15 [2,03;2,3]
ИА, абс. значения	5,4* [4,38; 7,1]	2,2* [1,64; 2,62]	0,03	1,6 [1,27; 1,73]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

2 – p_1 – вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей у пациентов в 1-й подгруппе после лечения и у практически здоровых лиц;

– p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона

5.4 Влияние комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата на морфофункциональные показатели сердца, сосудов, вазомоторную функцию эндотелия плечевой артерии и упруго-эластические свойства, основные лабораторные показатели у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, во 2-й подгруппе в зависимости от пола

Анализ влияния проводимой комплексной терапии с включением периндоприла и фенофибрата на морфофункциональные показате-

ли сердца, сосудов у пациентов 2-й подгруппы с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой в зависимости от пола представлен в табл. 5.5.

Значения КДР, КСР, КДО, КСО, УО, ФВ и ОТС, МЖП у мужчин и у женщин 2-й подгруппы до и после лечения были сопоставимы ($p>0,05$). Однако на фоне проводимой терапии достоверно снизилась ММЛЖ ($p<0,01$), ТЗСЛЖ ($p<0,01$) только у женщин, а ИММЛЖ – как у женщин ($p<0,01$), так и у мужчин ($p=0,03$).

Доля пациентов с нормальной геометрией миокарда возросла как среди женщин – с 30% до 40% (4 женщины, χ^2 МакНемара =1,0), так и среди мужчин – с 46% до 54% (7 мужчин, χ^2 МакНемара =1,0), однако изменения не имели достоверной значимости.

Концентрическая и эксцентрическая гипертрофия встречалась у 30% женщин (3 женщины, χ^2 МакНемара=1,0). С 54% до 46% (6 мужчин, χ^2 МакНемара=1,0) снизилась частота выявляемого концентрического ремоделирования в подгруппе мужчин, но установленные изменения были не достоверны.

Через три месяца все мужчины и женщины, получающие комбинированную терапию в сочетании с периндоприлом и фенофибратом, были обследованы повторно с определением СРПВ и ВФ эндотелия – табл. 5.6.

Таблица 5.6. – Функция эндотелия и упруго-эластические свойства плечевой артерии у мужчин и женщин с нефротическим вариантом 2-й подгруппы после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	Мужчины		Женщины		Практически здоровые	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	мужчины	женщины
СРПВ, м/с	11,35* [5,6; 16,5]	5,75 [3,4; 12,6]	9,4* [5,5; 11,2]	7,4 [3,4; 9,4]	7,03 [4,1; 8,6]	4,15 [2,7; 8,1]
$\Delta dt/dz$, %	-6,4* [-25,1; 1,8]	38,35 [12,6; 48,1]	-5,3* [-16; 1,2]	34,4 [23,4; 38,6]	40,15 [31,4; 64,1]	34,8* [23,6; 44,2]

Примечание – * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

Следует отметить то, что как у женщин, так и у мужчин во 2-й подгруппе СРПВ достоверно снизилась ($p=0,003$), при этом СРПВ в этих подгруппах была сопоставима с аналогичным показателем в контрольной группе ($p>0,05$).

Таким образом, у пациентов во 2-й подгруппе, лечение которых базировалось на периндоприле и фенофибрате, нормальную СРПВ имели 70% женщин и 85% мужчин (40% и 36% соответственно до лечения, χ^2 МакНемара=0,24 и 0,042 соответственно), то есть увеличение доли мужчин с нормальной СРПВ оказалось статистически значимым.

Показатель $\Delta dt/dz$ в подгруппах после лечения среди женщин и среди мужчин статистически не отличался от такового у практически здоровых женщин ($p=0,31$ и $p=0,49$).

При назначении периндоприла и фенофибрата пациентам во 2-й подгруппе после трех месяцев терапии доля мужчин с нормальной эндотелийзависимой реакцией плечевой артерии увеличилась с 8% до 92% (12 мужчин, χ^2 МакНемара=0,002). Аналогичные изменения характерны и для женщин: прирост с 0% до 70% (7 женщин, χ^2 МакНемара=0,02).

Анализ проводимой комплексной терапии с включением фенофибрата и периндоприла на показатели липидного профиля крови у пациентов 2-й подгруппы в зависимости от пола показал положительную динамику всех изучаемых показателей – табл. 5.7.

Таблица 5.7. – Изменения в липидограмме у пациентов 2-й подгруппы после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	Женщины до лечения	Женщины после лечения	p	Мужчины до лечения	Мужчины после лечения	p
ОХ, ммоль/л	7,9 [7,7; 9,0]	7,0 [6,9; 7,4]	<0,001	8,25 [7,1; 8,9]	6,4 [5,8; 7,0]	0,018
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,88; 2,22]	1,4 [1,3; 1,5]	0,001	1,9 [1,8; 2,8]	1,41 [1,3; 1,7]	0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,25 [1,05; 1,5]	2,1 [1,9; 2,4]	0,01	1,21 [1,01; 1,04]	2,17 [1,8; 2,4]	0,001
ЛПОНП, ммоль/л	3,88 [2,8; 4,1]	2,54 [2,38; 2,97]	0,004	3,86 [2,74; 4,16]	1,97 [1,24; 2,8]	0,01
ЛПНП, ммоль/л	3,4 [3,01; 3,91]	2,68 [2,3; 2,87]	0,005	3,28 [2,76; 3,66]	2,25 [1,68; 2,88]	0,004
ИА, абс. знач.	5,0 [4,38; 6,58]	2,52 [1,88; 3,31]	0,004	5,85 [4,78; 7,1]	2,05 [1,64; 2,22]	<0,001

Примечание – p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона

Назначение фенофибрата пациентам 2-й подгруппы позволило значимо снизить уровень ТГ ($p<0,01$) как у мужчин, так и у женщин.

Гипертриглицеридемия сохранялась лишь у 10% женщин (χ^2 МакНемара=0,01) и у 31% мужчин (χ^2 МакНемара=0,01). Во 2-й подгруппе у пациентов с нефротическим вариантом статистически значимо как у мужчин (1 мужчина, χ^2 МакНемара=0,04), так и у женщин (1 женщина, χ^2 МакНемара=0,02), снизилась доля пациентов с высоким ХС ЛПН.

Уровень ХС ЛПВП соответствовал рекомендованному после лечения у всех пациентов ($p<0,01$) 2-й подгруппы. В 1,5 раза у женщин и в 1,96 раза у мужчин ($p=0,01$) снизился ХС ЛПОНП ($p=0,004$). Следствием положительной динамики липидного статуса пациентов стало снижение индекса атерогенности у женщин ($p=0,004$) и у мужчин ($p<0,001$).

Как у женщин ($p<0,001$), так и у мужчин ($p=0,018$) отмечено достоверное снижение ОХ, при этом целевой уровень ОХ не был достигнут ни у кого из пациентов.

Назначение периндоприла и фенофибрата длительностью в три месяца привело к снижению артериального давления, при этом у 83% пациентов был достигнут целевой уровень АД, $p<0,01$ (табл. 5.8).

Таблица 5.8. – Динамика артериального давления у пациентов 2-й подгруппы после курсового лечения, Ме [25; 75]

Показатель	2-я подгруппа		р	Практически здоровые
	до лечения	после лечения		
Систолическое АД, мм рт. ст.	130* [125; 135]	125 [120; 130]	0,045	125 [110; 130]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95* [95; 115]	80* [80; 90]	0,033	75 [65; 80]

Примечания

1 – * – р1 (вероятность статистической ошибки для критерия Манна-Уитни при сравнении показателей во 2-й подгруппе после лечения и у практически здоровых лиц), $<0,05$ в сравнении с контрольной группой;

2 – р – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона

Так, у пациентов 2-й подгруппы достоверно снизились показатели как систолического, так и диастолического артериального давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведя сравнительную оценку параметров, характеризующих морфофункциональные изменения миокарда, упруго-эластические свойства сосудов, вазомоторную функцию эндотелия и основных лабораторных показателей в 1-й подгруппе пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой, принимающих в течение трех месяцев ирбесартан в суточной дозировке 150 мг и фенофибрат в суточной дозировке 145 мг, и у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой во 2-й подгруппе, принимающих периндоприл в суточной дозировке 4 мг и фенофибрат в суточной дозировке 145 мг, были выявлены некоторые особенности двух схем комплексной терапии.

Назначение комбинированной терапии не вызвало нарушения азотовыделительной, концентрационной функции почек, сопровождалась уменьшением суточной потери белка в обеих подгруппах. В 1-й подгруппе у пациентов отмечено увеличение СКФ на фоне приема ирбесартана и фенофибрата.

Через три месяца комбинированной терапии в обеих подгруппах у пациентов с нефротическим вариантом была установлена положительная динамика в липидном профиле крови. Комбинация фенофибрата как с ирбесартаном, так и с периндоприлом приводит к снижению до нормы уровня ТГ через три месяца у 68% пациентов 1-й подгруппы и 78% – 2-й. Общий холестерин достоверно снизился (у мужчин и женщин) во 2-й подгруппе у пациентов с нефротическим синдромом, принимающих периндоприл и фенофибрат. В 1-й подгруппе пациентов, получающих комбинированное лечение ирбесартаном и фенофибратом, статистически значимое снижение данного показателя имело место лишь у женщин. Однако достичь рекомендованных значений ОХ не удалось ни в одной подгруппе.

Частота выявления каждого из типов ремоделирования миокарда как в 1-й, так и во 2-й подгруппах пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой через три месяца амбулаторного приема соответствующих препаратов достоверно не изменилась. Значимым результатом лечения стало снижение у пациентов в 1-й подгруппе, принимающих ирбесартан и фенофибрат, значений ИММЛЖ ($p=0,02$), и только среди женщин (у мужчин $p=0,43$). Во 2-й подгруппе, лечение пациентов в которой было основано на приеме периндоприла и фенофибрата, достоверно снизилась ММЛЖ

($p < 0,01$), ТЗСЛЖ ($p < 0,01$) только у женщин, и ИММЛЖ – как у женщин ($p < 0,01$), так и у мужчин ($p = 0,03$).

Улучшение вазомоторной функции эндотелия отмечается в обеих подгруппах (рис. 5.1), но в 1-й подгруппе улучшение было характерно для женщин, величина ВФ у которых, равная 31,4% [14,8%; 34,0%], была сопоставима с таковой же у женщин в контрольной группе ($p = 0,14$). У мужчин этой подгруппы медиана была равна 5,5% [-6,1%; 14,86%], что достоверно ниже ($p = 0,006$), чем у практически здоровых мужчин. Во 2-й подгруппе, пациенты в которой получали периндоприл и фенофибрат, был отмечен прирост как у мужчин, так и у женщин ($p = 0,1$ и $p = 0,31$, соответственно), значения были сопоставимы со значениями у практически здоровых пациентов.

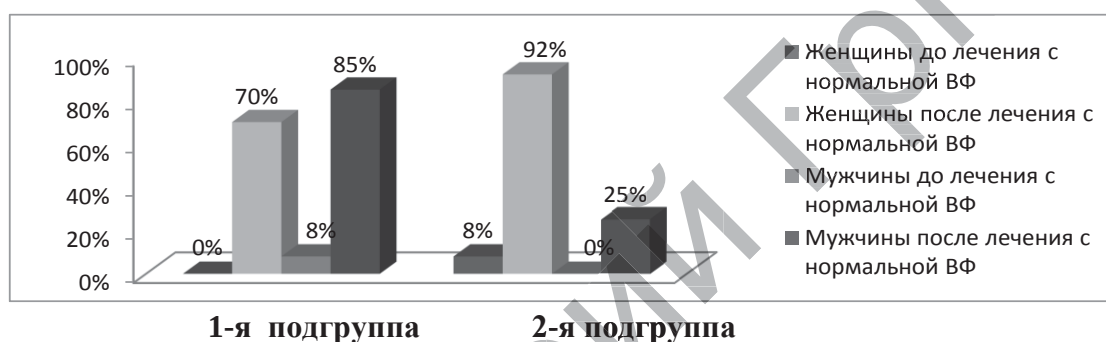


Рисунок 5.1. – Динамика ВФ эндотелия в подгруппах после лечения

После трех месяцев лечения медиана СРПВ в первой подгруппе, пациенты в которой получали ирбесартан и фенофибрат, уменьшилась с 11,7 м/с [4,2; 13,8] до 6,7 м/с [4,1; 11,0], во 2-й подгруппе, пациенты в которой получали периндоприл и фенофибрат, отмечено уменьшение с 9,7 м/с [5,5; 13,4] до 6,0 м/с [3,4; 11,0]. При этом в 1-й подгруппе положительная динамика выявлена в основном среди женщин: нарушение сохранилось у 15% женщин после лечения, тогда как до лечения оно определялось у 62%; у мужчин же данное нарушение осталось на прежнем уровне (50%). Во 2-й подгруппе улучшение СРПВ отмечено как у мужчин (до лечения 54% имели нарушение, после лечения у 47% пациентов значение СРПВ уменьшилось до нормы), так и у женщин (доля пациенток с нормальной СРПВ увеличилась с 40% до 70%).

Таким образом, при определении у пациента с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой вазомоторной функции эндотелия, скорости распространения пульсовой волны и при выявлении нарушения обоих показателей, учитывая полученные нами данные по влиянию двух схем комбинированной терапии с ис-

пользованием ирбесартана и фенофибрата либо периндоприла и фенофибрата на морфофункциональное состояние миокарда, почек, вазомоторную функцию эндотелия и упруго-эластические свойства плечевой артерии у женщин, возможным является назначение как комбинации ирбесартана с фенофибратом, так и периндоприла с фенофибратом, а у мужчин предпочтительнее использование схемы с включением периндоприла и фенофибрата.

Проведенное нами исследование выявило особенности ремоделирования миокарда, нарушения упруго-эластических свойств плечевой артерии, дисфункцию эндотелия и изменения липидного профиля крови у пациентов с нефротической формой, а также позволило выделить соответствующие гендерные особенности описанных параметров.

Несмотря на высокий современный уровень развития визуализационной техники, в диагностике и лечении пациентов с нефритическим синдромом остается много неясных вопросов. Особо это касается пациентов, имеющих нефритический вариант нефритического синдрома. Согласно данным проанализированной литературы, правомерен вывод о том, что такая когорта пациентов не выделяется в отдельную группу. Это можно объяснить тяжелым течением заболевания, его редкой встречаемостью и массивной патогенетической терапией.

Симптоматическая АГ, развивающаяся у пациентов с нефритическим синдромом, ассоциируется со сложной картиной структурных изменений сердечно-сосудистой системы, что выражается в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и изменении его формы (ремоделировании), утолщении стенок крупных и мышечных артерий. Ремоделирование сердца – это его структурно-геометрические изменения, возникающие под действием патологического фактора и приводящие физиологическую и анатомическую норму к патологии. Наличие ГЛЖ у пациентов с АГ ассоциируется с более высоким риском заболеваемости и смертности. В рамках Фремингемского исследования показано, что наличие ГЛЖ сопряжено с пятикратным увеличением смертности в течение 5 лет наблюдения [72].

Гипертрофия левого желудочка у пациентов с АГ сопровождается активацией симпатoadреналовой системы (САС). Уровень экскреции ее гормонов и медиаторов сопряжен с видом ремоделирования, нарушением архитектоники ЛЖ, а не со степенью увеличения его массы. Так, у пациентов с концентрическим типом гипертрофии

ЛЖ отличительной особенностью функционирования САС является развитие гормонально-медиаторного дисбаланса в сторону преобладания активации гормонального звена при умеренной и выраженной концентрической ГЛЖ. Это проявляется увеличением процентного содержания адреналина при умеренной концентрической ГЛЖ и увеличением экскреции адреналин/норадреналин при выраженной концентрической ГЛЖ. У пациентов с эксцентрической ГЛЖ регистрируется гормонально-медиаторная диссоциация в сторону активации медиаторного звена симпатoadреналовой системы [37].

В связи с этим можно объяснить высокую частоту ГЛЖ у пациентов как с нефритическим, так и нефротическим синдромом. Нами впервые установлены гендерные особенности у пациентов данной категории. Так, среди женщин с нефритическим синдромом наиболее частым типом ремоделирования миокарда было концентрическое ремоделирование (54%), а среди мужчин – концентрическая гипертрофия ЛЖ (65%). У женщин обеих подгрупп с нефротическим синдромом преобладала концентрическая гипертрофия (69% и 40%, соответственно), а у мужчин – концентрическое ремоделирование (75% и 54%). При этом ИММЛЖ, равный 92,1 г/м² [86,9; 93,5], ММЛЖ 155,4 г [139,7; 184,8] и ОТС 0,33 [0,32; 0,36] характеризовали нормальную геометрию миокарда у всех практически здоровых пациентов.

Известно, что при развитии концентрического ремоделирования левого желудочка без гипертрофии стенок миокарда вероятность сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 лет составляет 15%; при эксцентрической ГЛЖ она достигает 25%; при концентрической ГЛЖ – 30%. Формирование концентрического типа ГЛЖ, которая, по данным литературы, является наиболее неблагоприятной формой последней, является показанием для активного ведения таких пациентов с назначением препаратов для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, сочетающих в себе свойства кардионефропротекции.

В.Д. Бабаджан и соавт. показали связь типа ремоделирования левого желудочка со степенью повышения артериального давления. Согласно данным, полученным этими авторами, при мягкой и умеренной артериальной гипертензии чаще обнаруживают концентрическую гипертрофию и концентрическое ремоделирование левого желудочка, а при тяжелой артериальной гипертензии – эксцентрическую его гипертрофию. Другие авторы утверждают, что наибольшее количество пациентов с недостаточным и избыточным ночным сни-

жением артериального давления, а также с ночной артериальной гипертензией наблюдается в группе пациентов с артериальной гипертензией, сопровождающейся развитием концентрической гипертрофии левого желудочка [37, 38, 91]. А.А. Козина и соавт. [21] показали, что у пациентов с повышенной среднесуточной вариабельностью артериального давления наблюдаются более выраженные структурно-геометрические и диастолические нарушения левого желудочка, чем у пациентов с нормальной среднесуточной вариабельностью артериального давления. Эти же авторы утверждают, что для пациентов с изолированной артериальной гипертензией характерны формирование концентрического типа ГЛЖ и умеренные нарушения его диастолической функции, преимущественно с нарушением релаксации, а у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии с ишемической болезнью сердца и с постинфарктным кардиосклерозом имеют место структурно-геометрические нарушения ЛЖ с тенденцией к формированию эксцентрической гипертрофии.

Изучение эндотелиальной дисфункции как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза у пациентов с ХБП продолжается [40, 41]. Так, хорошо известно, что атеросклеротические бляшки в эпикардальных коронарных артериях наиболее часто встречаются у пациентов с ХБП. Клинические исследования показали, что около половины пациентов с ХБП погибают от сердечно-сосудистой патологии. При коронарографии далеко не всегда удается выявить нарушение проходимости коронарных артерий [47]. Это позволяет предполагать наличие изменений в микроциркуляторном русле при ХБП. Эндотелиальная дисфункция может быть фактором, влияющим на ремоделирование миокарда и артерий. Так, диаметр, эластичность и толщина КИМ, а также ММЛЖ обратно пропорциональны эндотелийзависимой реактивной гиперемии в плечевой артерии.

Однако вышеуказанные теории лишь косвенно могут объяснить полученные изменения у пациентов с нефротическим синдромом, позволяя думать о том или ином механизме развития ремоделирования миокарда у пациентов, но не поясняют до конца гендерные различия преобладающего типа изменений миокарда у мужчин и женщин.

Вазомоторная дисфункция эндотелия представляет собой дисбаланс факторов, регулирующих сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стен-

ку, и связана с нарушением продукции и/или биодоступности оксида азота [Небиеридзе Д.В., 2005; Felétou M. and Vanhoutte P.M., 2006]. Дисфункция эндотелия может рассматриваться как фактор риска заболеваний, связанных с повышением АД и развитием атеросклероза [Bonetti P.O., 2003]. В нашем исследовании показано, что пациенты с нефротическим синдромом имеют более выраженное снижение $\Delta dt/dz$ в сравнении как с пациентами, страдающими нефритическим синдромом ($p < 0,001$), так и с практически здоровыми лицами ($p < 0,001$). Нормальная ВФ была зафиксирована у всех практически здоровых пациентов, у 50% пациентов с хроническим нефритическим синдромом, а у пациентов с нефротическим вариантом сохраненная ВФ встречалась лишь у 4% пациентов в каждой из подгрупп. Наиболее частое нарушение ВФ эндотелия среди женщин с нефритическим синдромом было умеренным (встречалось у 30% пациенток), а среди мужчин – умеренное и резко выраженные нарушения (по 18% пациентов для каждого типа нарушений). У пациентов же с нефротическим вариантом выраженное и резко выраженное снижение $\Delta dt/dz$ более часто отмечается именно у женщин, а не у мужчин. С учетом того, что ухудшение ВФ ассоциировалось со снижением упруго-эластических свойств ($r = -0,51$), повышением диастолического давления ($r = -0,45$) и суточной протеинурией нефротического уровня, составившей в 1-й подгруппе 2,85 г/сут, во второй – 2,56 г/сут, ($r = -0,59$) и ЛПНП ($r = -0,44$), данные гендерные изменения могут объяснить формирование наиболее неблагоприятного типа ремоделирования у женщин с нефротическим синдромом в виде концентрической гипертрофии, у мужчин – более благоприятный прогностический вариант.

Фактором, ведущим к дисфункции эндотелия и нарушению артериальной жесткости, является также и дислипидемия. Все пациенты с нефротическим синдромом имели высокие уровни ТГ, холестерина и атерогенных фракции липидов, в то же время только у 40% пациентов с нефритическим синдромом была выявлена гипертриглицеридемия, у 67% наблюдался высокий уровень ОХ.

Согласно нашим данным, комбинированная терапия с использованием как ирбесартана, так и периндоприла в сочетании с фенофибратом ведет к увеличению максимальной объемной скорости кровенаполнения плечевой артерии, что отражает положительную динамику вазомоторной функции эндотелия, а также сопровождается снижением скорости распространения пульсовой волны, то есть улучшением упруго-эластических свойств сосудов. Полученные нами данные

согласуются с результатами Европейских исследований. При этом в проведенном нами исследовании впервые была показана большая эффективность комбинации ирбесартана либо периндоприла с фенофибратом у женщин, периндоприла с фенофибратом у мужчин. Данный вывод был сделан на основе полученных особенностей комбинированного лечения при гендерном анализе следующих результатов исследования.

Так, частота выявления каждого из типов ремоделирования миокарда как в 1-й, так и во 2-й подгруппе пациентов с нефротическим синдромом через три месяца амбулаторного приема соответствующих препаратов достоверно не изменилась. Значимым результатом лечения стало снижение в 1-й подгруппе у пациентов, принимающих ирбесартан и фенофибрат, значений ИММЛЖ ($p=0,02$), и только среди женщин (у мужчин $p=0,43$), а во 2-й подгруппе – ММЛЖ ($p<0,01$), ТЗСЛЖ ($p<0,01$) только у женщин, и ИММЛЖ – как у женщин ($p<0,01$), так и у мужчин ($p=0,03$).

Положительная динамика ВФ получена также в обеих подгруппах, но были выявлены некоторые различия при применении двух схем комбинированной терапии. Через три месяца в 1-й подгруппе как у женщин, так и у мужчин величина ВФ улучшилась, но у женщин значения были сопоставимы с аналогичными показателями в контрольной группе ($p=0,14$), а у мужчин этой подгруппы медиана ВФ по-прежнему была ниже ($p=0,006$), чем у практически здоровых мужчин. Во 2-й подгруппе, пациенты которой получали периндоприл в суточной дозе 4 мг и фенофибрат в суточной дозе 145 мг, был отмечен прирост ВФ у мужчин и женщин, при этом значения были сопоставимы с показателями у практически здоровых лиц. Улучшение упруго-эластических свойств в 1-й подгруппе выявлено преимущественно у женщин, во 2-й подгруппе улучшение СРПВ отмечено как у мужчин ($p<0,05$), так и у женщин ($p<0,05$).

Антипротеинурический эффект демонстрировали обе схемы лечения: величина суточной протеинурии снизилась у пациентов с нефротическим синдромом в 1-й подгруппе с 2,85 до 2,66 г/сут ($p=0,046$), во 2-й подгруппе – с 2,56 до 2,46 г/сут ($p=0,012$). При этом в 1-й подгруппе достоверно возросла СКФ с 63,2 мл/мин до 72,6 мл/мин ($p=0,046$).

Нарушение метаболизма липидов тесно связано с эндотелиальной дисфункцией, артериальной жесткостью и возрастающей постнагрузкой на миокард. Комбинация фенофибрата как с ирбесартаном,

так и с периндоприлом приводит к снижению до нормы через три месяца уровня ТГ у 68% пациентов 1-й подгруппы и 78% – 2-й. При этом ОХ достоверно снижался у мужчин и женщин во 2-й подгруппе пациентов с нефротическим синдромом, принимающих периндоприл и фенофибрат, у женщин 1-й подгруппы. В обеих подгруппах достоверно улучшились ЛПНП ($p=0,04$ и $p=0,046$ в 1-й и 2-й подгруппах, соответственно), ЛПОНП ($p=0,045$ и $p=0,01$), ЛПВП ($p<0,01$ в обеих подгруппах) и ИА ($p=0,01$ и $p=0,03$) как у мужчин, так и у женщин (табл. 5.9-5.10). Известным является тот факт, что окисленные липопротеиды низкой плотности обладают высокой токсичностью: снижают способность сосудистого эндотелия продуцировать NO – эндотелийзависимый фактор релаксации, что сопровождается относительно избыточной продукцией вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин), активацией апоптоза сосудистых клеток. Применение фенофибрата приводит к восстановлению функции эндотелия за счет блокады вышеуказанных механизмов, а также сопровождается снижением провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , снижением уровней активности супероксиддисмутазы плазмы и малондиальдегида – липидный гидропероксид, образующийся при окислительном стрессе (исследования FIED, DAIS), что ведет к улучшению упруго-эластических свойств сосудов. [22, 39, 45].

Положительный эффект на эндотелиальную функцию, упруго-эластические свойства и ремоделирование миокарда можно объяснить, опираясь на данные экспериментальных и клинических исследований. В эксперименте установлено, что периндоприл активно ингибирует не только плазменный, но и тканевой АПФ в эндотелии и адвентиции и повышает биодоступность оксида азота при увеличении уровня брадикинина. Как известно, повышение уровня тканевого АПФ ассоциируется с гипертрофией левого желудочка и развитием атеросклеротического поражения в сосудах. The PERindopril – Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial (PERFECT) – это дополнительный проект исследования EUROPA для оценки влияния периндоприла на состояние эндотелия плечевой артерии ультразвуковым методом у 288 пациентов стабильной ИБС без клинических признаков сердечной недостаточности [66, 83]. Оказалось, что периндоприл улучшает функцию эндотелия у пациентов с ИБС, а именно уменьшает апоптоз клеток эндотелия, увеличивает активность NO-синтазы, уменьшает уровень фактора Виллебранда, известного мар-

кера дисфункции эндотелия. Таким образом, данное свойство периндоприла позволяет снижать риск возникновения сердечно-сосудистых событий с помощью механизмов, не связанных со снижением АД. Улучшение упруго-эластических свойств на фоне приема периндоприла можно объяснить снижением маркеров воспаления и тромбоза, ассоциированных с атеросклерозом: С-реактивного белка, фибриногена, Д-димера, фактора Виллебранда, NO-синтазы и фактора некроза опухоли альфа (исследование PERTINENT и Complior). Сосудопротективный профиль периндоприла может быть связан и с высокой тканевой специфичностью препарата, обусловленной выраженной липофильностью.

Основные эффекты, полученные при приеме ирбесартана, можно объяснить блокадой AT_1 -рецепторов, приводящей к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. Коррекция эндотелиальной дисфункции под действием блокаторов рецепторов АП II, в частности ирбесартана, многократно продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях. Так, E.Bragulat и соавт. (2003 г.) оценивали динамику эндотелийзависимой вазодилатации по результатам плетизмографии в манжеточной пробе с ацетилхолином у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией исходно и через 6 месяцев приема ирбесартана; при этом регистрировали также изменение плазменной концентрации эндотелина-1. Прием ирбесартана сопровождался достоверным улучшением эндотелийзависимой вазодилатации и снижением содержания эндотелина-1 в плазме крови. Наряду с этим в конце исследования было зарегистрировано существенное увеличение вазоконстрикторного ответа на введение ингибитора эндотелиальной NO-синтазы. Полученные данные косвенно указывают на восстановление под воздействием ирбесартана исходно нарушенной активности NO-синтазы [61].

Гендерные особенности можно частично объяснить, опираясь на данные фармакокинетики и фармакодинамики используемых препаратов. Известно, что ирбесартан связывается с белками плазмы на 96%, а периндоприл незначительно, приблизительно на 20%. Данную особенность следует отметить, поскольку все пациенты с нефротическим синдромом имели гипоальбуминемию. Распределение периндоприла в плазме у женщин и мужчин равнозначно. Согласно же данным фармакокинетики ирбесартана, несколько более высокие его концентрации в плазме отмечают у женщин (по сравнению с мужчи-

нами). Однако различия в величине $T_{1/2}$ и накоплении ирбесартана не выявлены и коррекции дозы ирбесартана у женщин не требуется. То есть более высокие концентрации ирбесартана в крови у женщин могут обуславливать не избыточное снижение артериального давления, а более выраженное системное действие, в частности коррекцию вазомоторной функции эндотелия и артериальную жесткость. С этой особенностью можно связать лучшие результаты лечения у женщин в сравнении с мужчинами, полученные при применении ирбесартана в комбинации с фенофибратом. Описанные особенности фармакокинетики периндоприла и полученные нами результаты исследования позволяют рекомендовать его в комбинации с фенофибратом как мужчинам, так и женщинам с нефротическим синдромом.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 3.17. – Морфофункциональные показатели сердца, толщина КИМ и паренхимы почек у обследованных пациентов, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой	Пациенты с нефротической формой (1-я подгруппа)	Пациенты с нефротической формой (2-я подгруппа)	Практически здоровые
Толщина паренхимы почек, мм	16,5 [15; 17,5]	16 [15,5; 17]	15,5 [15; 16,5]	17 [16; 17]
Ким, мм	0,8* [0,7; 0,9]	0,9* [0,8; 1,0]	0,9* [0,8; 1,0]	0,65 [0,6; 0,7]
Пик е, м/с	0,7* [0,6; 0,81]	0,75 [0,64; 0,81]	0,76 [0,69; 0,83]	0,8 [0,8; 0,9]
Пик а, м/с	0,6* [0,56; 0,67]	0,68* [0,61; 0,71]	0,64* [0,58; 0,69]	0,5 [0,5; 0,55]
пик е/пик а	1,27* [0,86; 1,34]	1,16* [0,97; 1,27]	1,24* [1,17; 1,26]	1,6 [1,6; 2]
КДР, мм	50 [46;52]	51 [48; 52]	50 [49; 53]	49,5 [47; 51]
КСР, мм	31,5 [29; 34]	32 [30; 34]	32 [31; 33]	30,3 [29; 32]
КДО, мл	118 [99; 130]	122 [109; 125]	118 [114; 122]	114,5 [102; 126]
КСО, мл	40,5 [34; 47]	42 [33; 47]	42 [36; 44]	36,5 [31; 42]
УО, %	77,5 [63;86]	80 [72; 83]	76 [71; 81]	77 [70; 84]
ФВ, %	64* [61; 66]	65,57 [63; 69]	65,32 [63,2; 68,5]	68 [65; 70]
МЖП, мм	11,5* [10; 11,8]	11,3* [10,9; 11,8]	10,9* [9,4; 11,4]	8 [7,6; 9]
ММЛЖ, г	207* [172; 233]	251,36* [#] [221,7;296,7]	231,57* [#] [191,1; 265,7]	155,4 [139,7; 184,8]
ТЗСЛЖ, мм	11,8* [10,7; 12,3]	11,2* [10,5;12,3]	10,7* [9,6; 11,5]	8,2 [8; 9]
ИММЛЖ, г/м ²	116,88* [102,5; 127,45]	117,6* [111,9;120,8]	115,21* [106,2; 121,2]	92,1 [86,9; 93,5]
ОТС, абс. Значения	0,46* [0,44; 0,49]	0,44* [0,42; 0,46]	0,41* [0,38; 0,46]	0,33 [0,32; 0,36]

Примечания

1 – *– $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – # – $p < 0,05$ в сравнении данных пациентов 1-й и 2-й подгрупп с данными пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой

Таблица 3.18. – Морфофункциональные показатели сердца и толщина КИМ у обследованных мужчин и женщин до лечения, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой		Пациенты с нефротической формой (1-я подгруппа)		Пациенты с нефротической формой (2-я подгруппа)		Практически Здоровые	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Ким, мм	0,8* [0,7;0,9]	0,8* [0,8; 0,9]	0,9* [0,8; 0,95]	0,9* [0,9; 1,0]	0,9* [0,8; 1,0]	0,9* [0,8; 0,9]	0,6 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]
Пик е, м/с	0,64 [0,56; 0,74]	0,79 [0,66; 0,85]	0,73 [0,66; 0,81]	0,76 [0,59; 0,82]	0,79 [0,74; 0,87]	0,74 [0,63; 0,78]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,95]
Пик а, м/с	0,61 [0,56; 0,67]	0,63 [0,56; 0,66]	0,66 [0,62; 0,71]	0,71 [0,61; 0,71]	0,66 [0,61; 0,7]	0,6 [0,58; 0,65]	0,5 [0,5; 0,5]	0,51 [0,5; 0,6]
пик е/ пик а	1,2* [0,86; 1,3]	1,3* [0,91; 1,34]	1,17* [1,05; 1,3]	1,16* [0,86; 1,28]	1,25* [1,17; 1,26]	1,2* [1,17; 1,26]	1,6 [1,6; 2,0]	1,6 [1,43; 1,7]
КДР, мм	52,0 [50; 53]	46 [45; 50]	50,5 [48; 51]	51 [49; 54]	49 [48;52]	51,0 [50;53]	50,0 [48,8;52]	47,5 [46,5;49,7]
КСР, мм	33 [31; 35]	30 [28; 31]	32 [31; 34,5]	31 [28;34]	32,5 [30;34]	32 [31,33]	31,3 [29,0; 33,0]	29,5 [29; 30,8]
КДО, мл	127,0* [119; 138]	100,0* [94; 116]	121 [106,5; 125,5]	122,0*# [114; 125]	118 [109; 119]	122*# [116; 124]	120,5* [112; 130]	106,5 [98,5; 115]
КСО, мл	46,0* [40; 49]	36* [30; 39]	42,5 [38; 45,5]	37 [30; 47]	41* [31; 46]	42* [40; 43]	38,5 [32;4 3]	34 [30;37]
УО, %	83,0* [77; 89]	66* [56; 74]	79,0*# [70; 80,5]	81*# [76; 84]	74*# [71; 82]	80*# [76; 81]	82* [76; 91]	71,5 [66,5;77,3]
ФВ, %	65,0* [61; 66]	64,0* [62; 69]	65,5* [64; 66,2]	69,3 [63,7;70,6]	65,4* [63,1; 68,5]	65,3 [64,8; 65,6]	68,5 [64; 70]	68 [65,9;69,3]
МЖП, мм	11,8* [11,4; 11,8]	10,7* [9,5; 11,4]	11,4* [10,7; 11,9]	11,2* [10,9; 11,3]	10,9* [9,5; 11,2]	10,9* [9,0; 11,4]	8 [7,5; 9,4]	8,0 [8,0; 9,0]
ММЛЖ, г	231,0* [207,0; 266,0]	180,0* [158; 200]	251,2*# [221,7; 287,9]	258,2*# [213,0; 296,7]	231,1* [189,6; 265,0]	251,1*# [196; 280]	161,4 [144,0; 198,1]	146,3 [138,5; 172,4]
ТЗСЛЖ, мм	12,3* [11,3; 12,8]	10,7* [10,3; 11,8]	11,5* [10,7; 12,6]	10,9* [10,1; 12,1]	10,6* [9,0; 11,5]	10,9* [10; 11]	8,1 [7,5; 9,7]	8,4 [8; 9]
ИММЛЖ, г/м ²	125,6* [117,4; 130,5]	102,5* [93,7; 110,9]	116,7*# [107,0; 120,2]	118,1*# [113,5; 121,8]	115,2*# [108,9; 118,9]	118,2*# [103,57; 125,5]	90,0 [82,8; 93,5]	92,15 [86,9; 94,2]
ОТС, абс. значения	0,47* [0,44; 0,49]	0,45* [0,42; 0,48]	0,45* [0,42; 0,49]	0,44* [0,43; 0,46]	0,43* [0,38; 0,48]	0,4* [0,4; 0,43]	0,33 [0,3; 0,36]	0,34 [0,33; 0,37]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – # – $p < 0,05$ в сравнении данных пациентов 1-й и 2-й подгрупп с данными пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой

Таблица 3.19. – Функция эндотелия и упруго-эластические свойства сосудов в обследованных группах до лечения, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой	Пациенты с нефротической формой (1-я подгруппа)	Пациенты с нефротической формой (2-я подгруппа)	Практически здоровые
СРПВ, м/с	9,5* [4,7; 11,0]	11,7* [4,2; 13,8]	9,7* [5,5; 13,4]	6,85 [3,5; 8,6]
$\Delta dt/dz$, %	12,8* [-1,6; 31,8]	-6,5*# [-18,8; 2,0]	-5,3*# [-22,2; 1,8]	39,05 [29,1; 57,8]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – # – $p < 0,05$ в сравнении данных пациентов 1-й и 2-й подгрупп с данными пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой

Таблица 3.20. – Показатели вазомоторной функция эндотелия и упруго-эластических свойств сосудов у мужчин и женщин в обследованных группах, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой		Пациенты с нефротической формой (1-я подгруппа)		Пациенты с нефротической формой (2-я подгруппа)		Практически здоровые	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
СРПВ, м/с	10,7* [4,7; 11,0]	9,4* [6,7; 10,7]	8,7* [3,8; 13,2]	13,0*# [6,7; 14,4]	11,35* [5,6; 16,5]	9,4* [5,5; 11,2]	7,03 [4,1; 8,6]	4,15 [2,7; 8,1]
$\Delta dt/dz$, %	20,0* [3,0; 38,0]	9,6* [-1,6; 31,6]	-15,1*# [-19,6; -5,05]	-2,5*# [-18,1; 8,1]	-6,4*# [-25,1; 1,8]	-5,3*# [-16,0; 1,2]	40,15 [31,4; 64,1]	34,8 [23,6; 44,2]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – # – $p < 0,05$ в сравнении данных пациентов 1-й и 2-й подгрупп с данными пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой

Таблица 3.21. – Основные лабораторные показатели у пациентов с ренальной патологией и у практически здоровых лиц, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой	Пациенты с нефротической формой (1-я подгруппа)	Пациенты с нефротической формой (2-я подгруппа)	Практически здоровые
Общий белок, г/л	69,5*[67;74]	54* [#] [51;56]	54* [#] [49;57]	74 [70;76]
Альбумин, г/л	44 [42;47]	29* [#] [26;29]	29* [#] [28;33]	43 [42;45]
Мочевина, ммоль/л	5,4 [4,3;6,9]	7* [#] [6,8;7,7]	7,2* [#] [6,6;7,6]	5,85 [5,4;6,1]
Креатинин, мкмоль/л	95* [82;115]	84*[76;92]	81*[76;88]	74 [68;79]
СКФ, мл/мин	71,3* [55,1;81,4]	63,2* [60,1;71,84]	68,9* [62,1;74,45]	86,7 [82,1;93,7]
Глюкоза, ммоль/л	5,2* [4,7;5,32]	4,9 [#] [4,7;5,1]	4,6 [#] [4,1;4,8]	4,8 [4,6;4,97]
Общий билирубин, мкмоль/л	12 [10,7;12,8]	12,7 [12;13,5]	13 [10,4;15,0]	13,5 [13;14]
АлТ, ЕД	18,5*[15;25]	15 [#] [12;22]	17 [#] [13;20]	14 [13,5;15]
Калий, ммоль/л	4,6*[4,2;5,3]	4,2*[4,0;4,5]	4,3*[4,2;4,5]	3,9 [3,7;4,1]
Натрий, ммоль/л	138 [134;142]	139 [136;141]	139 [138;140]	138 [137;140]
Хлор, ммоль/л	104* [100;105]	103 [102;105]	102 [101;103]	99,5 [97;105]
Плотность мочи в утренней порции	1025 [1020;1030]	1025 [1025;1030]	1025 [1020;1030]	1020 [1020;1025]
Количество эритроцитов (анализ по Нечипоренко)	3,25* [1,75; 5,0]	10,75* [#] [8,5; 11,75]	11,75* [#] [7,5; 12,25]	0 [0; 0]

Продолжение таблицы 3.21

Количество лейкоцитов (анализ по Нечипоренко)	1,5* [0,75; 2,0]	1* [0,75; 1,75]	1,5* [0,5; 3,15]	0,5 [0;1]
Суточная протеинурия, г/сут	0,332* [0,127; 0,756]	2,85*# [2,5; 3,0]	2,56*# [1,9; 3,02]	0 [0; 0,02]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – # – $p < 0,05$ в сравнении данных пациентов 1-й и 2-й подгрупп с данными пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой

Таблица 3.22. – Липидограмма у пациентов с ренальной патологией и у практически здоровых лиц, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой	Пациенты с нефротической формой (1-я подгруппа)	Пациенты с нефротической формой (2-я подгруппа)	Практически здоровые
ОХ, ммоль/л	5,65* [4,5; 6,0]	8,9*# [8,3; 9,5]	8*# [7,5; 8,9]	4,5 [4; 4,8]
ТГ, ммоль/л	1,52 [0,9; 1,88]	2,5*# [2,13; 3,0]	2,4*# [1,8; 2,8]	1,15 [0,57; 1,36]
ЛПВП, ммоль/л	2,96 [2,7; 3,46]	1,15*# [1,05; 1,32]	1,21*# [1,01; 1,45]	2,15 [2,03; 2,31]
ЛПОНП, ммоль/л	0,91* [0,36; 1,59]	4,31*# [3,6; 4,6]	3,88*# [2,74; 4,15]	0,525 [0,26; 0,62]
ЛПНП, ммоль/л	1,39* [1,16; 1,82]	3,67*# [3,15; 4,18]	3,35*# [2,76; 3,91]	1,7 [1,5; 1,91]
ИА, абс. значения	3,2* [2,0; 3,9]	6,5*# [5,2; 7,6]	5,4*# [4,379; 7,1]	1,6 [1,27; 1,73]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – # – $p < 0,05$ в сравнении данных пациентов 1-й и 2-й подгрупп с данными пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой

Таблица 3.23. – Особенности липидного профиля пациентов в зависимости от пола до лечения, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой		Пациенты с нефротической формой (1-я подгруппа)		Пациенты с нефротической формой (2-я подгруппа)		Практически здоровые	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
ОХ, ммоль/л	5,5 [4,8; 5,8]	6* [4,5; 6,3]	8,7*# [7,9; 9,45]	8,9*# [8,6; 9,6]	8,25*# [7,1; 8,9]	7,9*# [7,7; 9,0]	4,7 [4,2; 4,8]	4,2 [3,9; 4,5]
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,08; 1,88]	1,68* [0,7; 1,8]	2,45*# [1,98; 2,84]	2,5*# [2,15; 3,1]	1,9*# [1,8; 2,7]	2,1*# [1,8; 2,2]	1,14 [0,83; 1,53]	1,2 [0,32; 1,33]
ЛПВП, ммоль/л	1,25* [1,15; 1,4]	1,52 [1,38; 2,0]	1,2*# [1,1; 1,32]	1,12*# [1,05; 1,43]	1,2*# [1,01; 1,4]	1,25*# [1,05; 1,5]	1,69 [1,4; 2,1]	1,7 [1,65; 1,86]
ЛПОНП, ммоль/л	0,94* [0,4; 1,61]	0,82 [0,21; 1,3]	4,46*# [2,94; 4,82]	4,19*# [3,68; 4,4]	3,86*# [2,74; 4,16]	3,88*# [2,8; 4,1]	0,53 [0,38; 0,7]	0,56 [0,15; 0,61]
ЛПНП, ммоль/л	2,94* [2,15; 3,09]	3,1* [2,89; 4,09]	3,64*# [3,18; 3,96]	4,1*# [3,01; 4,51]	3,28*# [2,76; 3,66]	3,4*# [3,02; 3,91]	2,25 [2,1; 2,5]	2,08 [2,01; 2,18]
ИА, абс. значения	3,38* [1,84; 3,95]	2,19* [2,0; 3,6]	6,22*# [3,18; 3,96]	6,89*# [5,71; 7,91]	5,85*# [4,78; 7,1]	5,0*# [4,37; 6,58]	1,67 [1,27; 2,0]	1,44 [1,27; 1,65]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – # – $p < 0,05$ в сравнении данных пациентов 1-й и 2-й подгрупп с данными пациентов с хроническим нефритическим синдромом, смешанной формой

Таблица 4.5. – Данные повторной ультрасонографии сердца и сонных артерий в 1-й подгруппе после курсового лечения, Ме [25; 75]

Показатель	1-я подгруппа Мужчины		1-я подгруппа Женщины		Практически здоровые	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	мужчины	женщины
КИМ, мм	0,9* [0,8; 0,95]	0,9* [0,8; 1,0]	0,9* [0,9; 1,0]	0,9* [0,8; 1,0]	0,6 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]
Пик е, м/с	0,73 [0,66; 0,81]	0,84 [0,78; 0,85]	0,76 [0,59; 0,82]	0,84 [0,78; 0,85]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,95]
Пик а, м/с	0,66 [0,62; 0,71]	0,61 [0,61; 0,68]	0,71 [0,61; 0,71]	0,61 [0,61; 0,68]	0,5 [0,5; 0,5]	0,51 [0,5; 0,6]
пик е/ пик а	1,17* [1,05; 1,3]	1,31* [1,18; 1,37]	1,16* [0,86; 1,28]	1,31* [1,18; 1,37]	1,6 [1,6; 2,0]	1,6 [1,43; 1,7]
КДР, мм	50,5 [48; 51]	50 [47; 53]	51 [49; 54]	50 [47; 53]	50,0 [48,8; 52]	47,5 [46,5; 49,7]
КСР, мм	32 [31; 34,5]	31 [28; 33]	31 [28; 34]	31 [28; 33]	31,3 [29; 33]	29,5 [29; 30,8]
КДО, мл	121 [106,5; 125,5]	114 [104; 122]	122,0* [114; 125]	114 [104; 122]	120,5 [112; 130]	106,5 [98,5; 115]
КСО, мл	42,5 [38; 45,5]	39* [28; 43]	37 [30; 47]	39* [28; 43]	38,5 [32; 43]	34 [30; 37]
УО, %	79,0* [70; 80,5]	81* [70; 87]	81* [76; 84]	81* [70; 87]	82* [76; 91]	71,5 [66,5; 77,3]
ФВ, %	65,5* [64; 66,2]	67,0 [64; 68]	69,3 [63,7; 70,6]	67,0 [64; 68]	68,5 [64; 70]	68,0 [65,9; 69,3]
МЖП, мм	11,4* [10,7; 11,9]	10,9* [10,0; 11,2]	11,2* [10,9; 11,3]	10,9* [10,0; 11,2]	8 [7,5; 9,4]	8,0 [8,0; 9,0]
ММЛЖ, г	251,2* [221,7; 287,9]	231,7* [182,9; 283,7]	258,2* [213,0; 296,7]	231,7* [182,9; 283,7]	150,3 [135,5; 165,0]	146,3 [138,5; 172,4]

Продолжение таблицы 4.5

ТЗСЛЖ, мм	11,5* [10,7; 12,6]	10,1* [9,8; 11,9]	10,9* [10,1; 12,1]	10,1* [9,8; 11,9]	8,1 [7,5; 9,7]	8,4 [8,0; 9,0]
ИММЛЖ г/м ²	116,7* [107,0; 120,2]	110,9* [101,2; 114,3]	118,1* [113,5; 121,8]	110,9* [#] [101,2; 114,3]	90,0 [82,8; 93,5]	92,15 [86,9; 94,2]
ОТС, абс. знач.	0,45* [0,42; 0,49]	0,45* [0,42; 0,46]	0,44* [0,43; 0,46]	0,45* [0,42; 0,46]	0,33 [0,3; 0,36]	0,34 [0,33; 0,37]

Примечания

1 – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – # – $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения

Таблица 5.5 – Данные повторной ультрасонографии сердца и сонных артерий во 2-й подгруппе после курсового лечения, Ме [25; 75]

Показатель	2-я подгруппа мужчины		2-я подгруппа женщины		Практически здоровые	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	мужчины	женщины
Ким, мм	0,9* [0,8; 1,0]	0,9* [0,8; 1,0]	0,9* [0,8; 0,9]	0,9* [0,8; 0,9]	0,6 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]
Пик е, м/с	0,79 [0,74; 0,87]	0,8 [0,72; 0,89]	0,74 [0,63; 0,78]	0,74 [0,68; 0,78]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,95]
Пик а, м/с	0,66 [0,61; 0,7]	0,63 [0,6; 0,69]	0,6 [0,58; 0,65]	0,6 [0,58; 0,64]	0,5 [0,5; 0,5]	0,51 [0,5; 0,6]
пик е/пик а	1,25* [1,17; 1,26]	1,31* [1,2; 1,38]	1,2* [1,17; 1,26]	1,27* [1,12; 1,37]	1,6 [1,6; 2,0]	1,6 [1,43; 1,7]
КДР, мм	49 [48; 52]	48 [48; 53]	51,0 [50; 53]	50 [49,5; 51,0]	50,0 [48,8; 52,0]	47,5 [46,5; 49,7]
КСР, мм	32,5 [30; 34]	31,5 [30; 34]	32 [31,33]	32 [30; 32]	31,3 [29,0; 33,0]	29,5 [29; 30,8]
КДО, мл	118 [109; 119]	115,5 [96; 119]	122* [116; 124]	118 [112; 123]	120,5 [112; 130]	106,5 [98,5; 115]

Продолжение таблицы 5.5

КСО, мл	41 [31;46]	40,0 33,0; 47,0]	42 [40; 43]	40,0* [38; 42]	38,5 [32,0; 43,0]	34 [30; 37]
УО, %	74* [71;82]	73,0* [65,5; 83]	80* [76; 81]	79* [74; 80]	82* [76;91]	71,5 [66,5; 77,3]
ФВ, %	65,4* [63,1; 68,5]	66,0 [65; 67]	65,3 [64,8; 65,6]	65,0 [64; 67]	68,5 [64;70]	68,0 [65,9; 69,3]
МЖП, мм	10,9* [9,5; 11,2]	10,0* [9,0; 11,2]	10,9* [9,0; 11,4]	10,2* [8,7; 11,0]	8 [7,5; 9,4]	8,0 [8,0; 9,0]
ММЛЖ, г	231,1* [189,6; 265,0]	204,3* [162,5; 249,7]	251,1* [196; 280]	223,9*# [166,1; 252,7]	150,3 [135,5; 165,0]	146,3 [138,5; 172,4]
ТЗСЛЖ, мм	10,6* [9,0; 11,5]	10,4* [9,0; 11,0]	10,9* [10; 11]	10,3*# [9,5; 10,7]	8,1 [7,5; 9,7]	8,4 [8,0; 9,0]
ИММЛЖ г/м ²	115,2* [108,9; 118,9]	107,9*# [101,6; 115,0]	118,2* [103,57; 125,5]	111,8* [98,8; 115,21]	90,0 [82,8; 93,5]	92,15 [86,9; 94,2]
ОТС, абс. знач.	0,43* [0,38; 0,48]	0,42* [0,35; 0,44]	0,4* [0,4; 0,43]	0,41* [0,39; 0,42]	0,33 [0,3; 0,36]	0,34 [0,33; 0,37]

Примечания

1 – *– $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – #– $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения

Таблица 5.9. – Сравнительная характеристика липидного статуса крови у пациентов 1-й подгруппы после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с нефротической формой (1-я подгруппа)				Практически здоровые	
	мужчины до лечения	мужчины после лечения	женщины до лечения	женщины после лечения	мужчины	женщины
ОХ ммоль/л	8,7* [7,9; 9,45]	7,35* [6,7; 7,7]	8,9* [8,6; 9,6]	7,1*# [6,8; 7,5]	4,7 [4,2; 4,8]	4,2 [3,9; 4,5]

Продолжение таблицы 5.9

ТГ, ммоль/л	2,45* [1,98; 2,84]	1,5# [1,35; 1,7]	2,5* [2,15; 3,1]	1,5# [1,3; 1,7]	1,14 [0,83; 1,53]	1,2 [0,32; 1,33]
ЛПВП, ммоль/л	1,2* [1,1; 1,32]	1,93*# [1,74; 2,27]	1,12* [1,05; 1,43]	1,9*# [1,88; 2,3]	1,69 [1,4; 2,1]	1,7 [1,65; 1,86]
ЛПОНП ммоль/л	4,46* [2,94; 4,82]	2,38*# [2,1; 2,85]	4,19* [3,68; 4,4]	1,95*# [1,36; 2,55]	0,53 [0,38; 0,7]	0,56 [0,15; 0,61]
ЛПНП, ммоль/л	3,64* [3,18; 3,96]	2,93*# [2,38; 3,05]	4,1* [3,01; 4,51]	2,76*# [2,65; 3,65]	2,25 [2,1; 2,5]	2,08 [2,01; 2,18]
ИА, абс. знач.	6,22* [3,18; 3,96]	2,84*# [1,87; 3,2]	6,89* [5,71; 7,91]	2,72*# [2,12; 2,95]	1,67 [1,27 ;2,0]	1,44 [1,27; 1,65]

Примечания

1 – *– $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – #– $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения

Таблица 5.10. – Сравнительная характеристика липидного статуса крови у пациентов 2-й подгруппы после лечения, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты с нефротической формой (2-я подгруппа)				Практически здоровые	
	мужчины до лечения	мужчины после лечения	женщины до лечения	женщины после лечения	мужчины	женщины
ОХ ммоль/л	8,25* [7,1;8,9]	6,4*# [5,8; 7,0]	7,9* [7,7; 9,0]	7,0*# [6,9; 7,4]	4,7 [4,2; 4,8]	4,2 [3,9; 4,5]
ТГ, ммоль/л	1,9* [1,8; 2,7]	1,4# [1,3; 1,7]	2,1* [1,8; 2,2]	1,4# [1,3; 1,5]	1,14 [0,83; 1,53]	1,2 [0,32; 1,33]
ЛПВП, ммоль/л	1,2* [1,01; 1,4]	2,17*# [1,8; 2,4]	1,25* [1,05; 1,5]	2,1*# [1,93; 2,4]	1,69 [1,4; 2,1]	1,7 [1,65; 1,86]

Продолжение таблицы 5.10

ЛПОНП, ммоль/л	3,86* [2,74; 4,16]	1,97*# [1,24; 2,8]	3,88* [2,8; 4,1]	2,54*# [2,38; 2,97]	0,53 [0,38; 0,7]	0,56 [0,15; 0,61]
ЛПНП, ммоль/л	3,28* [2,76; 3,66]	2,25# [1,68; 2,88]	3,4* [3,02; 3,91]	2,68*# [2,3; 2,87]	2,25 [2,1; 2,5]	2,08 [2,01; 2,18]
ИА, абс. знач.	5,85* [4,78; 7,1]	2,05*# [1,64; 2,22]	5,0* [4,37; 6,58]	2,52*# [1,88; 3,31]	1,67 [1,27; 2,0]	1,44 [1,27; 1,65]

Примечания

1 – *– $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

2 – #– $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения

Список литературы

1. Алехин, М.Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – № 1. – 2010. – С. 72–77.
2. Бадаева, С.В. Факторы риска гипертрофии миокарда при хронической болезни почек / С.В. Бадаева // Нефрология. – 2008. – № 2. – С. 94–102.
3. Барабанова, Т.А. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность / Т.А. Барабанова, Н.А. Пенчук // Нефрология. – 1998. – № 2. – С. 88–94.
4. Бобкова, И.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции / И.Н. Бобкова [и др.] // Тер. арх. – 2005. – № 6. – С. 92–96.
5. Бова, А.А. Кардиоренальный синдром: современное состояние проблемы / А.А. Бова // Мед. новости. – 2013. – № 6. – С. 27–41.
6. Волков, М.М. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек / М.М. Волков [и др.] // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 47–54.
7. Гапон, Л.И. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл в лечении пациентов с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью / Л.И. Гапон // Кардиология. – 2010. – № 10. – С. 93–96.
8. Грене, Г. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 1: Определение, классификация, патофизиология, генетические формы / Г.И. Грене, Е. Кисс // Нефрология. – 2007. – № 2. – С. 88–91.

9. Грене, Г. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 3: Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, IgA-нефропатия, диабетическая нефропатия, амилоидоз, посттрансплантационная нефропатия / Г.И. Грене, Е. Кисс // Нефрология. – 2008. – № 1. – С. 84–93.
10. Грене, Г. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 2: Болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранный гломерулонефрит / Г.И. Грене, Е. Кисс // Нефрология. – 2007. – №4. – С. 88–94.
11. Дзугкоева, Ф.С. Состояние активности про- и антиоксидантной системы как факторов риска эндотелиальной дисфункции и почечной недостаточности у больных с хроническими болезнями почек (ХБП) / Ф.С. Дзугкоева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 12. – С. 38–39.
12. Добронравов, В.А. Многогранная протеинурия: аспекты клинического значения / В.А. Добронравов, А. В. Смирнов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2009. – № 3. – С. 33–38.
13. Ермоленко, В.М. Ингибция ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и нефропротекция / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова, А.Ю. Николаев // Нефрология. – 2011. – № 2. – С. 30–41.
14. Жирнова, О.А. Изучение взаимосвязи возрастных показателей эластичности сосудистой стенки и ремоделирования левого желудочка сердца у здоровых лиц / О.А. Жирнова, С.Б. Ткаченко // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – №4. – С. 4 – 9.
15. Карпов Ю.А. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ – ПрестарИум В лечении артериальной гипертонии: антиГипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом / Ю.А. Карпов // Кардиология. – 2007. – №7. – С. 35–40.
16. Карпов, Ю.А. Новые российские рекомендации по артериальной гипертонии – приоритет комбинированной терапии / Ю.А. Карпов // Тер. арх. – 2012. – № 1. – С. 61–64.
17. Карпов, Ю.А. Престариум у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы / Ю.А. Карпов // Кардиология. – 2006. – № 6. – С. 32–38.
18. Карпов, Ю.А. Эндотелий – новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Ю.А. Карпов // Тер. арх. – 2004. – № 6. – С. 94–96.

19. Карпович, Ю.И. Влияние ирберсартана и периндоприла на функциональное состояние эндотелия и артериальную жесткость у пациентов с нефротическим синдромом / Ю.И.Карпович, В.М.Пырочкин, В.Ч.Богданович // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VIII Международной научно-практической конференции, посв. памяти проф. А.П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. / Вит. гос. ун-т ; редкол.: И.М. Прищепа (гл. ред.) [и др.]. – Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2014. – С. 41-43.
20. Карпович, Ю.И. Коррекция рисков кардиоренального синдрома у пациентов с нефротическим синдромом / Ю.И. Карпович, В.М. Пырочкин // Современные достижения молодых учёных в медицине : Материалы респ. науч.-практ. конф., (20 нояб. 2014) / отв. ред. В.А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С.87-90.
21. Карпович, Ю.И. Ренальное повреждение у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Ю.И. Карпович // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посв. памяти профессора А.А. Туревского, 17-18 апреля 2014 г. / Ред. кол.: В.А. Снежицкий (отв. ред.) и [др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 207-208.
22. Карпович, Ю.И. Факторы риска ренального повреждения у пациентов с сахарным диабетом / Ю.И. Карпович, Ю.Л. Карпович // Современные достижения молодых учёных в медицине : Материалы респ. науч.-практ. конф., (20 нояб. 2014) / отв. ред. В.А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 83 -85.
23. Карпович, Ю.И. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек / Ю.И. Карпович // Сборник трудов XV-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием 16-18 апреля 2014 / Под ред. И.В. Шешунова, Н.К. Мизиной, Ю.В. Кислицина – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2014. – С.202-204.
24. Карпович, Ю.И., Карпович Ю.Л. Факторы риска с кардиоренального синдрома у пациентов с сахарным диабетом / Ю.И. Карпович, Ю.Л. Карпович // Сборник трудов XV-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием 16-18 апреля 2014 / Под ред. И.В. Шешунова, Н.К. Мизиной, Ю.В. Кислицина – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2014. – С.207-208.
25. Карпович, Ю.И., Карпович, Ю.Л. Ренальное повреждение у пациентов с сахарным диабетом I типа / Ю.И. Карпович, Ю.Л. Карпович // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посв. памяти профессора А.А. Туревского, 17-18 апреля 2014 г. / Ред. кол.: В.А. Снежицкий (отв. ред.) и [др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С.200-201.

26. Карпович, Ю.И., Карпович, Ю.Л. Факторы риска с кардиоренального синдрома у пациентов с сахарным диабетом I типа / Ю.И. Карпович, Ю.Л. Карпович // Сборник трудов XV-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием 16-18 апреля 2014 / Под ред. И.В. Шешунова, Н.К. Мизиной, Ю.В. Кислицина – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2014. – С.205.
27. Клинические рекомендации: сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Российский кардиологический журнал // 2014. – N 8. - С.7–37.
28. Кобалава, Ж.Д. Достижения и проблемы современных исследований антигипертензивных исследований/ Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 91–99.
29. Кобалова, Ж.Д. Липидмодифицирующая терапия у больных хронической болезнью почек: результаты исследования SARP / Ж.Д. Кобалова // Клин. фарм. и терапия. - №3. – 2012. – С. 2-8.
30. Кобалова, Ж.Д. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск / Ж.Д. Кобалова // Эфф. фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. - 2010.- №1. — С. 22-27.
31. Коробко, И.Ю. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Подходы к назначению статинов / И.Ю. Коробко // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 1. – С. 105–112.
32. Костюкевич, О.И. Артериальная гипертензия и почки: вместе навеки? Можно ли разорвать порочный круг? / О.И.Костюкевич // Росс. мед. журнал. – 2010. - №22. – С.1330-1342.
33. Крикунов, П.В. Гипертрофия левого желудочка как мишень для терапевтического вмешательства / П.В.Крикунов [и др.] // Сердце. – 2008. – С.324–334.
34. Кузьмин, О.Б. Кардиопротективная терапия больных с хронической болезнью почек / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева // Нефрология. – 2007. – № 3. – С. 21–28.
35. Кузьмин, О.Б. Почечные механизмы нефрогенной гипертензии / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева, Н.В. Бучнева // Нефрология. – 2008. – № 2. – С. 39–46.
36. Кутырина, И.М. Почечная недостаточность как фактор «старения» сосудов / И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, М.Ю. Швецов // Тер. арх. – 2007. – № 6. – С. 49–52.
37. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х.М. Марков // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 86–94.
38. Минасян, А.М. Влияние статинов на функцию почек у больных с кардиоренальным синдромом / А.М. Минасян//Мед. новости. - №7. – 2013. – С. 75-76.
39. Мухин, Н.А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и почек / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Тер. Архив. – 2004. – № 6. – С. 39–46.

40. Мухин, Н.А. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений / Н.А.Мухин, В.С. Моисеев, В.В. Фомин // Журн. сердеч. недостаточн. – 2007. – № 8. – С. 301–305.
41. Мухин, Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // Тер. Архив. – 2007. – № 6. – С. 5–10.
42. Недогода, С.В. Возможности антигипертензивной терапии в предотвращении кардиоренального континуума / С.В. Недогода // Артериальная гипертензия. – 2006. – № 4. – С. 336–342.
43. Панина И.Ю. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные / И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 28–46.
44. Панина, И.Ю. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической болезнью почек: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / И.Ю. Панина. – СПб., 2009. – 326 л.
45. Полонецкий, Л.З. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом / Л.З. Полонецкий и [др.] // Мед. панорама. – 2005. – №7. – С.40 – 43.
46. Полонецкий, Л.З. Способ оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии реовазографическим методом: инструкция по применению / Л.З. Полонецкий [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний [Электронный ресурс]. – 2005. – Режим доступа: <http://www.med.by/methods/pdf/137-1204.pdf>. – Дата доступа: 26.06.2011.
47. Полонецкий, О.Л. Неинвазивная диагностика коронарного атеросклероза на основе импедансной оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / О.Л. Полонецкий; РНПЦ "Кардиология". – Минск, 2011. – 21 с.
48. Полухович Ю.И., Пырочкин В.М., Богданович В.Ч. Гендерный подход при коррекции вазомоторной дисфункции и упруго-эластических свойств сосудов у пациентов с нефротическим синдромом // Актуальные проблемы медицины: материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (3-4 октября 2013 г.) : в 2-х ч. / Отв. редактор В.А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – Ч.1. – С.154-157.
49. Полухович, Ю.И. Влияние ирберсартана и периндоприла на ремоделирование миокарда у пациентов с хроническим нефритическим синдромом / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин, В.Ч. Богданович // Кислород и свободные радикалы : материалы Республиканской научно-практической конференции / под ред. В.В. Зинчука. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 387-388.

50. Полухович, Ю.И. Гендерные особенности дисфункции эндотелия у пациентов с нефротическим синдромом / Ю.И. Полухович, В.Ч. Богданович, И.А. Шолтанюк // Материалы конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти профессора М.В.Кораблева, Гродно, 18-19 апр. 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 356.
51. Полухович, Ю.И. Использование периндоприла и трайкора в лечении неполного нефротического синдрома / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин, Ю.С. Володько // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних болезней: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию 1-ой каф. внутренних болезней, Гродно, 12 окт. 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 203–207.
52. Полухович, Ю.И. Комбинированное лечение пациентов с неполным нефротическим синдромом / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин, В.Ч. Богданович // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 3 (22). – С. 54–66.
53. Полухович, Ю.И. Комбинированное лечение пациентов с нефритическим синдромом на додиализном этапе / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин, В.Ч. Богданович // Борьба с инфекционными заболеваниями в рамках реализации национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь: материалы науч.-практ. конф., Минск, 2012 г. / Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: Ю.М. Гаин [и др.]. – Минск, 2012. – С. 144–146.
54. Полухович, Ю.И. Миокардиальное ремоделирование у пациентов с нефритическим синдромом при использовании различных схем терапии / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин, В.Ч. Богданович // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: материалы VII Междунар. конф., Витебск, 23-24 мая 2013 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: И.Э.Адзерихо [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 302–305.
55. Полухович, Ю.И. Морфофункциональные характеристики миокарда и функция эндотелия у практически здоровых лиц / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин, В.Ч. Богданович // Материалы конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти проф. Д.А.Маслакова, Гродно, 19-20 апр. 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 336–337.
56. Полухович, Ю.И. Нарушение функции почек и кардиоваскулярная патология. Часть 1. Факторы риска ремоделирования миокарда / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 3. – С. 17–20.
57. Полухович, Ю.И. Нарушение функции почек и кардиоваскулярная патология. Часть 2. Нефротический синдром как фактор поражения сердечно-сосудистой системы: кардионефропротекция / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 4. – С. 13–16.

58. Полухович, Ю.И. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с хроническим нефритом: тез. II Евраз. конгр., г. Минск, 20-21 окт. 10.2011 г. / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5 (18). – С. 305–306.
59. Полухович, Ю.И. Ремоделирование миокарда и функциональное состояние эндотелия у пациентов с нефритом / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 6 (19). – С. 3–10.
60. Полухович, Ю.И. Ремоделирование миокарда и функция эндотелия у пациентов с нефритическим синдромом / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы 12 съезда терапевтов Республики Беларусь, Гродно, 17-18 мая 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 235–236.
61. Полухович, Ю.И. Способ коррекции вазомоторной дисфункции эндотелия и артериальной жесткости у пациентов с нефритическим синдромом, получающих базисную терапию медролом и циклофосфаном / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин // Актуальные вопросы внутренних болезней : сб. материалов (тезисов) юбил. 20 Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 15-20 апр. 2013 г. / А.Г. Чучалин. – Москва, 2013. – С. 129.
62. Полухович, Ю.И. Сравнительная эффективность влияния ирбесартана и периндоприла на функциональное состояние эндотелия и артериальную жесткость у пациентов с нефритическим синдромом / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин, В.Ч. Богданович // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 1 (26). – С. 19–31.
63. Полухович, Ю.И. Сравнительный анализ влияния ирбесартана и периндоприла на ремоделирование миокарда у пациентов с хроническим нефритическим синдромом / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин // Военная медицина. – 2013. – № 1 (26). – С. 66–70.
64. Полухович, Ю.И. Структурные изменения миокарда и функциональное состояние эндотелия у пациентов с хроническим нефритом / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин, В.Ч. Богданович // Актуальные проблемы медицины : материалы науч. конф., Гродно, 15-16 дек. 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 254–257.
65. Полухович, Ю.И. Функциональное состояние эндотелия и ремоделирование миокарда у пациентов с хроническим гломерулонефритом / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: материалы VI Междунар. конф., Витебск, 19-20 мая 2011 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Г. Мрочек [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 328–331.
66. Полухович, Ю.И. Функция эндотелия и миокардиальные изменения у пациентов с хроническим нефритом / Ю.И. Полухович // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 6 (25). – С. 119–125.

67. Полухович, Ю.И. Характеристика типов ремоделирования миокарда у пациентов с нефритическим синдромом / Ю.И.Полухович, В.М.Пырочкин, В.Ч.Богданович // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посв. памяти профессора А.А. Туревского, 17-18 апреля 2014 г. / Ред. кол.: В.А. Снежицкий (отв. ред.) и [др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 388-389.
68. Полухович, Ю.И. Эхокардиографические изменения миокарда и функция эндотелия у практически здоровых лиц / Ю.И. Полухович, В.М. Пырочкин, В.Ч. Богданович // Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании'2011: материалы междунар. науч. конф., Одесса, 20-27 дек. 2011 г. / редкол.: А.Г.Шибанов [и др.]. – Одесса, 2011. – С. 43–47.
69. Пырочкин, В.М. Метод вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, неполным нефротическим вариантом, смешанной формой : инструкция по применению № 002–0113, утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 05.04.2013 / В.М. Пырочкин, Ю.И. Полухович, В.Ч. Богданович; Учреждения-разработчики: Гродн. гос. мед. ун-т, Гродн. обл. клинич. больница. – Гродно, 2013. – 7 с.
70. Ребров, А.П. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности / А.П. Ребров, Н.Ю. Зелепукина // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3. – № 4. – С. 39–46.
71. Ребров, А.П. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска развития сердечно–сосудистых заболеваний / А.П. Ребров, Н.М. Никитина, Н.А. Кароли // Терапевтический архив. – 2009. – № 3. – С. 54–57.
72. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2006. – 305 с.
73. Рязанов, А.С. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза / А.С. Рязанов, М.Д. Смирнова, А.П. Юренев // Тер. арх. – 2000. – №2. – С. 66–70.
74. Смирнов, А. В. К проблеме модификации классификации хронической болезни почек/ А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2010. – № 2. – С. 11–19.
75. Смирнов, А. В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов // Нефрология. – 2005. – № 3. – С. 7–15.
76. Смирнов, А. В. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов // Нефрология. – 2008. – № 1. – С. 7–13.
77. Смирнов, А.В. Дислипидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме / А.В. Смирнов // Нефрология. – 1997. – № 2. – С. 7–12.

78. Смирнов, А.В. Рекомендации научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2008. – № 2. – С. 75–93.
79. Смирнов, А.В. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек / А.В. Смирнов [и др.] // Тер. арх. – 2007. – № 6. – С. 25–30.
80. Смыр, К.В. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений для оценки активности и прогноза хронического гломерулонефрита / К.В.Смыр[и др.] // Тер. арх. – 2010. – № 1. – С. 47–51.
81. Сусеков, А. Дериваты фиброевой кислоты / А. Сусеков, В. Кухарчук // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 60–65.
82. Тугушева, Ф.А. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек /Ф.А.Тугушева, И.М. Зубина // Нефрология. – 2009. – № 3. – С. 42–48.
83. Уразалина, С.Ж. Роль показателей доклинического поражения артериальной стенки в оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений / С.Ж. Уразалина, А.Н. Рогоза // Кардиология. – 2012. – № 4. – С. 53–59.
84. Чихладзе, Н.М. Эффективность воздействия блокатора АТ1–ангиотензиновых рецепторов ирбесартана на органы-мишени у больных артериальной гипертонией / Н.М. Чихладзе, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2004. – № 2. – С.23–28.
85. Швецов М.Ю. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1 типа – новый класс нефропротективных препаратов / М.Ю. Швецов [и др.] // Клинич. фармакол. тер. – 2002. – № 11. – С. 62–69.
86. Шишкин, А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилук // Нефрология. – 2005. – № 2. – С. 16–22.
87. Шишкин, А.Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Нефрология. – 2009. – № 3. – С. 24–32.
88. Шутов, А.М. Анемия и диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с диализной хронической почечной недостаточностью / А.М. Шутов, Е.С. Кондратьева // Нефрология и диализ. – 2001. – № 4. – С. 422–426.
89. Шутов, А.М. Нефропротекция у больных хронической болезнью почек с хронической сердечной недостаточностью. Монотерапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II или комбинированная терапия? / А.М. Шутов // Нефрология. – 2008. – № 4. – С. 93–95

90. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension// Eur. Heart J. – 2013. - №34. – P.2159–2219.
91. Anavekar, N. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case for albuminuria / N. Anavekar [et al.] // Kidney Int. Suppl. – 2004. – T. 92. – P. 50–55.
92. Andersen, S. Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria / S
93. Atkins, R. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy / R. Atkins [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2005. – № 2. – P. 281–287.
94. Baigent, C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial/ C.Baigent // Lancet. – 2011. – №377. – P.2181-2192.
95. Baigent, C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial/ C. Baigent // Lancet. – 2011. – №377. – p.2181 – 2192.
96. Berl, T. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial / T.Berl [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – № 7. – P. 2170–2179.
97. Borch-Johnsen K. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease / K. Borch-Johnsen [et al.] // Arterioscler. Thomb. Vasc. Biol. – 1999. – № 19. –P. 1992 – 1997.
98. Bottinger, E. TGF- α signaling in renal disease / E. Bottinger, M. Bitzer // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – № 13. – P. 2600–2610.
99. Bragulat, E. Effect of long-term irbesartan treatment on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients / E. Bragulat [et al.] // Br. J. Biomed. Sci. – 2003. –№ 4. – P. 191–196.
100. Bramlage, P. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16,600 patients in primary care / P. Bramlage, D. Pittrow, W. Kirch // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – № 10. – P. 1625–1631.
101. Brew, K. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function/ K. Brew, D. Dinakarpandian, H. Nagase // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1477. – P. 267–283.
102. Cannella, G. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients / G. Cannella, E. Paoletti // Kidney Int. – 2000. – № 58. – P. 260.
103. Cavusoglu, E. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction / E. Cavusoglu [et al.] // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 151. – P. 1101–1108.

104. Ceconi, C. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT / C. Ceconi [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 73. – P. 237–246.
105. Coronel, F. Irbesartan in hypertensive non-diabetic advanced chronic kidney disease. Comparative study with ACEI / F. Coronel [et al.] // *Nefrologia.* – 2008. – № 1. – P. 56–60.
106. Cottone, S. Endothelium-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives / S. Cottone [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – № 13. – P. 172–176.
107. Coyle, D. Cost-effectiveness of irbesartan 300 mg given early versus late in patients with hypertension and a history of type 2 diabetes and renal disease: a Canadian perspective / D. Coyle [et al.] // *Clin. Ther.* – 2007. – № 7. – P. 1508–1523.
108. Curra, M.P. Perindopril. A review of its use in patients with and at risk of developing coronary artery disease / M.P. Curra, P.L. McCormack, D. Simpson // *Drugs.* – 2006. – № 2. – P. 235–255.
109. Dahlof, B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlof [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
110. Dawber, T.R. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study / T.R. Dawber, G.F. Meadors, F.E. Moore // *Am. J. Public Health.* – 1951. – Vol. 41. – P. 279–281.
111. De Gracia, M.C. Effect of irbesartan in proteinuric non-diabetic renal disease / M.C. de Gracia [et al.] // *Nefrologia.* – 2005. – № 5. – P. 509–514.
112. De Jong, P.E. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria / P.E. De Jong, B.M. Brenner // *Kidney Int.* – 2004. – № 66. – P. 2109–2118.
113. Delles, C. Renal endothelial effects of antihypertensive therapy / C. Delles, R.E. Schmieder // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2004. – № 13. – P. 489–493.
114. Demuth, K. Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease / K. Demuth, J. Blacer, // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – № 13. – P. 375–383.
115. Derosa, G. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension / G. Derosa [et al.] // *Endothelium.* – 2006. – № 13. – P. 227–231.
116. Devereux, R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method / R.B. Devereux, N. Reichek // *Circulation.* – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
117. Diercks, G. Urinary albumin excretion is related to cardiovascular risk indicators, not to flow-mediated vasodilatation, in apparently healthy subjects / G. Diercks, E. Stroes // *Atherosclerosis.* – 2002. – № 1. – P. 121–126.

118. Fassina, G. Tissue inhibitors of metalloproteases: regulation and biological activities / G. Fassina [et al.] // Clin. Exp. Metastasis. – 2000. – № 18. – P. 111–120.
119. Ferrari, R. Angiotensin–converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. Expert Rev / R. Ferrari [et al.] // Cardiovasc. Ther. – 2005. – № 3. – P. 15–29.
120. Ferrari, R. Effects of angiotensin–converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study / R. Ferrari // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 659–666.
121. Fox, K.M. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators/Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double–blind, placebo–controlled, multicentre trial (the EUROPA study) / K.M. Fox // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.
122. Fruchart, J. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinaemia and coronary Heart disease/ J. Fruchart, H. Brewer // Am. J. Cardiol. – 1998. – № 81. – P. 912–917.
123. Galis, Z.S. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly / Z.S. Galis, J.J. Khatri // Circ. Res. – 2002. – № 90. – P. 251–262.
124. Garg, J. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease / J. Garg, G. Bakris // Vasc. Med. – 2002. – № 7. – P. 35–43.
125. Gerstein, H.C. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals / H.C. Gerstein [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 421–426
126. Ghiadoni, L. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function / L. Ghiadoni [et al.] // Hypertension. – 2003. – № 41. – P. 1281–1286.
127. Haffner, S.M. Microalbuminuria: potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? / S.M. Haffner [et al.] // Arteriosclerosis. – 1990. – Vol. 10. – P. 727–731.
128. Hemmelgarn, BR. Interdisciplinary Chronic Disease Collaboration. A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Canada/ BR. Hemmelgarn // Am. J. Kidney Dis. – 2012. - №5. –P.723-724.
129. Hughes, A.D. Differential impact of blood pressure–lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / A.D. Hughes, H. Thurston // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213–1225.
130. Intengan, H.D. Mechanics and composition of human subcutaneous resistance arteries in essential hypertension / H.D. Intengan [et al.] // Hypertension. – 1999. – № 33. – P. 569–574.

131. Intengan, H.D. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis / H.D. Intengan [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – № 38. – P. 581–587.
132. Janicki, J.S. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling / J.S. Janicki [et al.] // *Heart. Fail. Rev.* – 2004. – № 9. – P. 33–42.
133. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2013. - №3. P.1-150.
134. Kool, M.J. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients / M.J. Kool [et al.] // *J. Hypertens.* – 1995. – № 13. – P. 839–848.
135. Levey, A. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation / A. Levey, J. Bosch // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – № 8. – P. 461–470.
136. Lewis, E. Renoprotective effect of angiotensin–receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E. Lewis, L. Hunsicker // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 345. – P. 851–860.
137. Lindholm, L. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / L. Lindholm, H. Ibsen // *Lancet*. – 2002. – № 359. – P. 1004–1010.
138. Lindsay, M.M. TIMP–1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension / M.M. Lindsay, P. Maxwell, F.G. Dunn, [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – № 40. –P. 136–141.
139. Llewelyn, D.E. How different urinary albumin excretion rates can predict progression to nephropathy and the effect of treatment in hypertensive diabetics / D.E. Llewelyn, J. Garcia–Puig // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2004. –№ 3. –P. 141–145.
140. London, G. Forearm reactive hyperemia and mortality in end–stage renal disease/ G. London, B. Pannier // *Kidney Int.* – 2004. – № 2. – P. 700–705.
141. Makki, D. Long–termeffects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function / D. Makki, J. Ma // *Arch. Intern. Med.* – № 10. – P. 1073–1080.
142. Matsushita, K. et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis/ K.Matsushita // *Lancet*. - 2010. -№375. – P. 2073-2081.
143. Mogensen, C.E. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas / C.E. Mogensen // *Diabetologia*. – 1999. – Vol. 42. – P. 263–285.
144. Morawietz, H. Endothelial protection, at1 blockade and cholesterol–dependent oxidative stress: the EPAS trial / H. Morawietz [et al.] // *Circulation*. – 2006. – № 1. – P. 296–301.

145. Munakata, M. Brachial–ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension – a Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J–TOPP) / M. Munakata [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2006. – № 7. – P. 515 – 521.
146. Münzel, T. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Münzel [et al.] // *Annals of medicine.* – 2008. – № 40. – P. 180–196.
147. Myers, M.G. A dose–response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. Perindopril Multicentre Dose–Response Study Group / M.G. Myers // *Can. J. Cardiol.* – 1996. – № 12. –P. 1191–1196.
148. Ochodnický, P. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end–organ damage / P.Ochodnický [et al.] // *Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – № 2. – P. 151–162.
149. Olsen, M.H. A blood pressure independent association between glomerular albumin leakage and electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study / M.H. Olsen [et al.] // *J. Hum. Hypertension.* – 2002. – Vol. 16. – P. 591–595.
150. Opie, L.H. Diabetic nephropathy. Can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection? / L.H. Opie, H.H. Parving // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 643–645.
151. Paliukhovich, Y. Combination therapy in patients with chronic nephritic syndrome / Y. Paliukhovich, V. Pyrochkin // 12th International Congress of Young Medical Scientist, Poznan, May 11-12 2012: abstr. book. – Poznan, 2012. – P. 98.
152. Paliukhovich, Y. Dynamics of myocardial remodeling in patients with nephrotic syndrome by different therapy / Y. Paliukhovich, V. Pyrochkin, V. Bogdanovich // 21 th International Students' Scientific Conference for Students and Young Doctors, Gdansk, May 23-25, 2013: abstr. book. – Gdansk, 2013. – P. 77.
153. Paliukhovich, Y. Morphofunctional characteristics of the myocardium and the endothelial function in healthy individuals / Y. Paliukhovich, V. Pyrochkin, V. Bogdanovich // 20th International Students' Scientific Conference for Students and Young Doctors, Gdansk, April 19-21 2012: abstr. book. – Gdansk, 2012. – P. 54.
154. Paliukhovich, Y. Myocardial remodelling and endothelial function in patients with kidney disease / Y. Paliukhovich, V. Pyrochkin // 19th International Students' Scientific Conference for Students and Young Doctors, Gdansk, May 12-14 2011: abstr. book. – Gdansk, 2011. – P. 12.
155. Paliukhovich, Y. Specific feature of myocardial remodeling in patients with nephrotic syndrome treated by irbesartan or perindopril / Y. Paliukhovich, V. Pyrochkin, V. Bogdanovich // 9th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warsaw, May 9-12, 2013: abstr. book. – Warsaw, 2013. – P. 195–196.

156. Palmer, A.J. An economic evaluation of irbesartan in the treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension and nephropathy: cost-effectiveness of Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in the Belgian and French settings / A.J. Palmer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – № 10. – P. 2059–2066.
157. Palmer, A.J. An economic evaluation of the Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in a UK setting / A.J. Palmer [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2004. – № 10. – P. 733–738.
158. Palmer, A.J. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease / A.J. Palmer [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – № 8. – P. 1897–1903.
159. Parving, H.H. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes/ H.H. Parving [et al.]// *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 870–878.
160. Parving, HH. et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes / HH. Parving // *N. Engl. J. Med.* – 2012. - №367. – P.2204-2213.
161. Persson, F. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy / F.Persson [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – № 12. – P. 3550–3555.
162. Pohl, M.A. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations / M.A. Pohl [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – № 10. – P. 3027–3037.
163. Post, W.S. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study / W.S. Post, M.G. Larson, D.Levy // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 179–185.
164. Poulter, N.R. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA) / N.R. Poulter [et al.] // *Lancet.* – 2005. – № 3. –P. 360–366.
165. Rodby R. A. The irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics / R.A. Rodby [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – № 15. – P. 487–497.
166. Ronco, C. Cardiorenal Syndromes in Critical Care / Ronco, C. // *Contrib. Nephrol.* – 2010. - vol 165.
167. Ronco, C. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco // *Eur. Heart J.* – 2010. – №31. – P. 703-711.
168. Rossing, K. Comparative effects of Irbesartan on ambulatory and office blood pressure: a substudy of ambulatory blood pressure from the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria study / K. Rossing [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – № 3. – P. 569–574.

169. Safar, M.E. Treatment for one year with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension / M.E.Safar // J. Hypertens. – 1988. – № 6. – P. 33–39.
170. Sahn, D. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements / D.Sahn [et al.] // Circulation. – 1978. – Vol. 58. – P. 1072–1083.
171. Schmieder, RE. et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease / RE.Schmieder // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – №22. – P.1353–1364.
172. Segall, L. Direct rennin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? / L. Segall // Nephrol. Dial. Transplantant. – 2007. – № 22. – P. 2435–2439.
173. Sever, P. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT–BPLA): a multicentre randomized controlled trial / P. Sever [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
174. Sihm, I. Normalization of structural cardiovascular changes during antihypertensive treatment with a regimen based on the ACE inhibitor perindopril / I. Sihm [et al.] // Blood Press. – 1995. – № 4. – P. 241–248.
175. Silverberg, D. The association between congestive heart failure and chronic renal disease / D. Silverberg [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertension. – 2004. – Vol. 13. – P. 163–170.
176. Souza–Barbosa, L. Endothelial vascular function in hypertensive patients after renin–angiotensin system blockade / L. Souza–Barbosa [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2006. – № 11. – P. 803–809.
177. Sundstrom, J. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study / J. Sundstrom [et al.] // Eur. Heart. J. – 2004. – № 25. – P. 523–530.
178. Sundstrom, J. Relations of plasma matrix metalloproteinase–9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study / J. Sundstrom [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2850–2856.
179. Taal, M. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? / M. Taal, B. Brenner // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2002. – № 11. – P. 377–381.
180. Telejko, E. Perindopril–arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril / E.Telejko // Curr. Med. Res. Opin. – 2007. – № 23. – P. 953–960.
181. Timms, P. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase–1 levels are elevated in essential hypertension and related to left ventricular hypertrophy / P. Timms [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2002. – № 15. – P.269–272.
182. Velde, M. et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. / M. Velde // Kidney Int. – 2011. – №79. –P.1341–1352.

183. Volpe, M. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension?/ M.Volpe, F.Cosentino, L.M. Ruilope // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1213–1220.
184. Wachtell, K. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction / K. Wachtell [et al.] // Am. Heart J. – 2002. – № 2. – P. 319–326.
185. Whaley-Connell, AT. et al. Advances in CKD Detection and Determination of Prognosis: Executive Summary of the National Kidney Foundation–Kidney Early Evaluation Program (KEEP) 2012 Annual Data Report/ AT.Whaley-Connell // Am. J. Kidney Dis. – 2013. – №4. – P.1-3.
186. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney; emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics / G. Wolf // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998. – № 13. P. 1131–1142.
187. Wolf, G. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications / G. Wolf, E. Ritz // Kidney Int. – 2005. – № 3. – P. 799–812.
188. Yasmin, C. Variation in the Human Matrix Metalloproteinase–9 Gene Is Associated With Arterial Stiffness in Healthy Individuals / C.Yasmin [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – № 26. – P. 1799–1805.
189. Zemin, C. Blocade of rennin–angiotensin and endothelin systems on progressive renal injure / C. Zemin, M. Cooper // Hypertention. – № 4. – P. 561–568.
190. Zocalli, C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiological perspective / C. Zocalli // Kidney Int. – 2006. – № 70. – P. 26–33.
191. Arikh, N. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control / N. Arikh [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – № 17. – P. 1884–1891.

Репозиторий ГрГМУ

Учебное издание

Пырочкин Владимир Михайлович
Карпович Юлия Ивановна
Жигальцов Александр Михайлович

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ,
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА
И СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ НЕФРИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ,
НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ**

Монография

Ответственный за выпуск В. В. Воробьев

Компьютерная верстка Д. Р. Рапейко
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 13.06.2016.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл.-печ. л. 7,21. Уч.-изд. л. 6,16. Тираж 50 экз. Заказ 66.

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013 ул. Горького, 80, 230009, Гродно