

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДОЛІННА МАРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА



УДК: 616.12.331.1+616.611-002-036.12]-06-07

**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УРАЖЕННЯ
КЛУБОЧКОВОГО АПАРАТУ ТА ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ
НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХРОЇЧНИЙ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя - 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Крайдашенко Олег Вікторович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Кузнєцова Любов Пилипівна**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», професор кафедри загальної практики – сімейної медицини та гастроентерології.

доктор медичних наук, професор **Орловський Віктор Феліксевич**, медичний інститут Сумського державного університету МОН України, завідувач кафедри сімейної медицини з курсами пропедевтики внутрішніх хвороб та ендокринології.

Захист відбудеться «12» квітня 2016 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «12» березня 2016 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

Н.С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гіпертонічна хвороба (ГХ) і хронічний гломерулонефрит представляють серйозну проблему сучасної медицини у зв'язку з тяжкістю та поширеністю цих захворювань в Україні (Дядик О. О., 2012; Нетяженко В. З., 2014). За даними епідеміологічних досліджень, в Україні підвищений артеріальний тиск (АТ) мають 32,2 % дорослого населення, при цьому тільки у 15 % міського та у 8 % сільського населення вдається досягти цільового рівня АТ (Сіренко Ю. М., 2013). Незважаючи на досягнуті за останні роки успіхи в діагностиці та лікуванні, артеріальна гіпертензія (АГ) займає провідне місце у структурі кардіоваскулярних захворювань (Кузнецова Л. П., 2015). Гіпертонічна хвороба посідає друге місце у структурі причин хронічної ниркової недостатності (ХНН) і складає близько 30 % випадків (Мищенко Л. А., 2012; Ребров А. П., 2013).

Соціальне значення проблеми хронічного гломерулонефриту (ХГН) полягає у захворюваності осіб молодого віку, погіршенні якості життя, ранній інвалідизації та смертності хворих (Іванов Д. Д., 2012). У нозологічній структурі пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію в Україні, показник цієї патології становить 45 % (Колесник М. О., 2015). Крім того, хвороби нирок посідають одне з перших місць серед вторинних гіпертензій (Орловський В. Ф., 2013).

Розвиток гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу є основою формування ХНН (Гарсія-Допайре Ж. А., 2013; Крупнова М. Ю., 2013; Борисова Т. П., 2014), тому оцінка ступеня ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок має велике значення як для хворих на ГХ, так і для пацієнтів з ХГН. Єдині патофізіологічні механізми прогресування нефропатії при ХГН і ГХ, такі як гемодинамічні, структурні зміни, вивільнення медіаторів клітинного пошкодження та активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи дозволяють розробити єдиний підхід до діагностики ураження нирок (Арутюнов Г. П., 2011; Дж. М. Лопес-Новой, 2013; Мильчаков К. С., 2015).

Прижиттєва нефробиопсія залишається одним з основних діагностичних методів у сучасній нефрології. Гістологічне дослідження нирок дозволяє не тільки визначати характер патологічних змін, але й прогнозувати ефективність проведеної терапії, ризик несприятливого результату, темпи втрати ниркової функції (Комиссаров К. С., 2014). До недоліків даного дослідження відносяться інвазивність, недоцільність застосування на ранніх стадіях ГХ і виконання його тільки в спеціалізованих нефрологічних відділеннях.

Саме тому зріс інтерес до біологічних маркерів, які дозволяють оцінювати активність і стадію ниркового процесу, припускати характер морфологічних змін

у нирках, а також моніторувати ефективність лікування (Пролетов Я. Ю., 2014; Бородулин В. Б., 2014; Veili S., 2012). Цистатин С (CysC), ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), та інтерлейкін-18 (IL-18) у певній мірі забезпечують можливість визначення гломерулярного та тубулярного ураження нирок (Fasset R. G., 2014; Devarajan P., 2015). Впровадження в рутинну клінічну практику даних маркерів на сьогодні обмежене недостатньою доказовою базою, що обумовлює відсутність відомостей щодо стратегії впливу на них і обґрунтовує доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

На сьогодні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) за ефективністю і безпекою відповідають «ідеальному» антигіпертензивному засобу. Раміприл – ліпофільний лікарський препарат з двома основними шляхами виведення, відноситься до тривало діючих інгібіторів АПФ (іАПФ). Він не тільки ефективно нормалізує рівень АТ, але і покращує прогноз пацієнтів з нефропатією завдяки зниженню тонуусу еферентної артеріоли та внутрішньогломерулярного тиску, що гальмує проліферацію мезангіальних клітин, зменшує синтез компонентів мезангіального матриксу та рівень протеїнурії (Кутиріна І. М., 2015; Wright Jr. J. T., 2013). Однак терапія іАПФ використовується пізно внаслідок того, що клінічні ознаки порушення функції нирок з'являються лише після втрати більше 50 % нефронів (Дудар І. О., 2013). Саме тому визначальним чинником для прогнозу хворих на ГХ і ХГН є рання діагностика ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок.

Таким чином, удосконалення діагностики ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок при ГХ і ХГН залишається надзвичайно актуальним завданням внутрішніх хвороб. Виявлення маркерів пошкодження нирок і використання гіпотензивних препаратів, які оптимізують функцію нирок, дозволить запобігти прогресуванню ниркового континууму до термінальної ниркової недостатності та оцінити ефективність лікарських препаратів. Сучасні стратегії нефропротекції у пацієнтів з ГХ і ХГН можуть бути спрямовані не тільки на зниження рівня АТ, а й на рівні біологічних маркерів, які вказують на ступінь гломерулярного і тубулярного ураження. Отже, виявлення нових маркерів пошкодження нирок відкриває перспективи у діагностиці та лікуванні хворих на ГХ і ХГН.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету «Клініко-фармакологічна оцінка ефективності серцево-судинних і бронхоактивних препаратів у осіб різного віку» (№ державної реєстрації 0108U005111). У рамках зазначеної теми автором проведено дослідження особливостей морфологічного ураження нирок, добового профілю

артеріального тиску, стану серцево-судинного ремоделювання, рівнів цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, інтерлейкіну-18 крові та сечі у хворих на гіпертонічну хворобу і хронічний гломерулонефрит у динаміці терапії раміприлом.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок шляхом вивчення показників добового профілю артеріального тиску, кардіального ремоделювання, взаємозв'язку морфологічних змін і рівнів маркерів ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу і хронічний гломерулонефрит, а також удосконалити терапевтичну корекцію виявлених порушень за допомогою інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту раміприлу.

Завдання дослідження:

1. Виявити особливості добового профілю артеріального тиску і ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.

2. Дослідити структурні зміни нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит за даними прижиттєвого морфологічного дослідження.

3. Визначити рівні маркерів ураження нирок (цистатин С, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів, інтерлейкін-18) у сироватці крові та сечі хворих на гіпертонічну хворобу і хронічний гломерулонефрит.

4. Вивчити взаємозв'язок між морфологічними змінами та маркерами ураження нирок, показниками добового профілю артеріального тиску, індексом маси міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.

5. Оцінити вплив терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту раміприлом на перебіг артеріальної гіпертензії, процеси кардіального ремоделювання, маркери ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба II стадії, хронічний гломерулонефрит зі збереженою функцією нирок.

Предмет дослідження: клінічний перебіг гіпертонічної хвороби, хронічного гломерулонефриту; добовий профіль АТ; ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ); морфологічний стан клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок; маркери ураження нирок сироватки крові та сечі; терапія раміприлом у хворих на ГХ і ХГН.

Методи дослідження: загальноклінічні – збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження та офісне вимірювання АТ; добове моніторування артеріального тиску упродовж 24 годин – для аналізу профілю АТ; ехокардіоскопія – для визначення індексу маси міокарда ЛШ і типу ремоделювання ЛШ; прижиттєве морфологічне дослідження нирок – для

верифікації діагнозу і вивчення морфологічного ураження нирок; імуноферментні – для визначення рівнів маркерів ураження нирок (цистатин С, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів, інтерлейкін-18) у сироватці крові та сечі; статистичні – параметричні та непараметричні методи, дисперсійний, кореляційний, регресійний аналізи для визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що у пацієнтів з ХГН без АГ ремоделювання ЛШ відбувається навіть в умовах збереженої функції нирок: на тлі нормотензивного профілю АТ у 96,9 % хворих цієї групи спостерігається недостатнє зниження АТ вночі та у 12,5 % – концентричне ремоделювання ЛШ. Доповнено наукові дані про особливості добового профілю АТ у хворих на ГХ, що відрізняється вищим рівнем систолічного і пульсового АТ, варіабельності систолічного АТ у порівнянні з хворими на ХГН з АГ. Вперше за даними кореляційного аналізу виявлено взаємозв'язок між рівнем систолічного АТ та індексом маси міокарда ЛШ ($r=+0,46$; $p<0,05$), рівнем протеїнурії ($r=+0,42$; $p<0,05$) у хворих на ХГН, що свідчить про наявність кардіоренального континууму. Уточнено наукові дані про те, що хворим на ГХ і ХГН з АГ притаманний добовий профіль АТ «non-dipper» (65,9 % і 75,5 % відповідно), а найпоширенішим типом ремоделювання ЛШ є концентрична гіпертрофія (54,6 % і 44,9 % відповідно). Вперше виявлено, що для хворих на ХГН з АГ характерні виразніші морфологічні зміни клубочкового апарату (гломерулосклероз виявлено у 55 % випадків) та тубулоінтерстиціальної тканини нирок (наявність дистрофії епітелію каналців підтверджена у 98 %, інтерстиціального фіброзу – у 100 % хворих), на відміну від пацієнтів з ХГН без АГ (гломерулосклероз зустрічається у 6 %, дистрофія епітелію каналців – у 31 %, інтерстиціальний фіброз – у 13 % хворих). Вперше за даними кореляційного аналізу встановлено взаємозв'язок між цистатином С і наявністю гломерулосклерозу ($r=+0,86$; $p<0,05$), NGAL та інтерстиціальним фіброзом нирок ($r=+0,65$; $p<0,05$), інтерлейкіном-18 і дистрофічними змінами епітелію каналців нирок ($r=+0,81$; $p<0,05$). Вперше за даними регресійного аналізу та розрахунку характеристик тесту виявлено, що сироваткові рівні цистатину С, NGAL, інтерлейкіну-18 є найчутливішими маркерами ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на ГХ і ХГН, з діагностичною ефективністю до 97 %. Доповнено наукові дані про те, що під впливом 24-тижневого лікування раміприлом знижуються показники добового моніторингу АТ, кардіального ремоделювання та рівні маркерів ураження нирок крові та сечі у хворих на ГХ і ХГН.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб діагностики ураження клубочкового апарату і тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на ГХ і ХГН шляхом визначення

рівнів цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, інтерлейкіну-18 у сироватці крові (Патент України на корисну модель № 94712 від 25.11.14). Обґрунтована доцільність проведення добового моніторингу АТ та ехокардіоскопії хворим на ХГН без АГ і збереженою функцією нирок для виявлення особливостей добового профілю АТ і ознак кардіального ремоделювання.

Обґрунтовано і запропоновано призначення іАПФ раміприлу з метою забезпечення органопротекторної дії: пацієнтам з ГХ, ХГН і АГ – у середній дозі 10 мг на добу постійно; хворим на ХГН без АГ – в дозі 2,5 мг на добу постійно.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені в практику і використовуються у роботі нефрологічного і госпітального відділень КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, терапевтичного відділення КУ «6-а міська клінічна лікарня» (м. Запоріжжя), терапевтичного відділення навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, кардіологічного і терапевтичного відділень КУ «Міська лікарня №7» (м. Запоріжжя), нефрологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення 1-ої міської клінічної лікарні (м. Полтава). Отримані результати впроваджені у навчальний процес кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, кафедри сімейної медицини і терапії факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету, кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри внутрішньої медицини №1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автором власноруч здійснено інформаційний пошук, аналіз літератури з даної проблеми. Самостійно проведено клінічне обстеження всіх пацієнтів, добове моніторування АТ, проаналізовано результати ехокардіоскопії і прижиттєвого морфологічного дослідження нирок. Автор особисто брала участь у проведенні імуноферментного визначення рівнів цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, інтерлейкіну-18 у крові і сечі, самостійно призначала протигіпертензивну терапію і контролювала її ефективність. Самостійно проаналізовано результати дослідження, проведена їх статистична обробка, написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на I Міжнародній інтернет-конференції

молодих вчених і студентів «Сучасні досягнення медичної та фармацевтичної науки» (Запоріжжя, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013» (Запоріжжя, 2013), V Міжнародному молодіжному медичному конгресі «Санкт-Петербурзькі читання – 2013» (Санкт-Петербург, 2013).

Апробація роботи проведена на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб №3, анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології ЗДМУ і кафедр терапії, клінічної фармакології та ендокринології, загальної практики – сімейної медицини та гастроентерології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України 12 жовтня 2015 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, в тому числі 8 статей, з яких 4 – у фахових наукових виданнях України, 5 статей – у журналах України, які входять до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – у журналі України, який індексується у наукометричній базі «Scopus», 1 стаття – у закордонному виданні, 4 тези – в матеріалах конгресів та наукових конференцій, 4 роботи – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 155 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 35 таблицями, 24 рисунками та складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури включає 189 джерел, з них 91 – кирилицею, 98 – латиною, що займає 22 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань у дослідження залучено 125 пацієнтів, з яких 44 хворих на ГХ (середній вік $39,5 \pm 8,3$ років) і 81 хворий на ХГН (середній вік $37,6 \pm 1,3$ років), що перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному і нефрологічному відділеннях КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради в період з 2011 по 2013 рр., та 20 практично здорових осіб (контрольна група).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність ГХ II стадії, ХГН, вік хворих від 18 до 60 років, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) не менше $80 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, добровільна інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: гострі порушення мозкового кровообігу, цукровий діабет, гіпотиреоз та інші ендокринні захворювання, злоякісні новоутворення, гострі інфекційні та запальні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, відмова

пацієнтів від участі у дослідженні з будь-якої причини. Для проведення дисертаційного дослідження отримано дозвіл комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 5 від 04.06.2015 р.).

Пацієнти розділені на 3 групи спостереження. У першу групу увійшло 44 хворих на гіпертонічну хворобу, 28 (64 %) чоловіків та 16 (36 %) жінок, які мали середній вік $39,5 \pm 8,3$ років та тривалість захворювання $103,6 \pm 12,3$ місяців. Другу групу спостереження склали 49 хворих на хронічний гломерулонефрит з АГ: 34 (69 %) – чоловіки, 15 (31 %) – жінки, які мали середній вік $36,3 \pm 2,3$ років, тривалість захворювання $87,1 \pm 9,8$ місяців. Третя група – 32 хворих на ХГН без АГ: 20 (63 %) чоловіків, 12 (37 %) жінок, середній вік $38,7 \pm 7,5$ років, тривалість захворювання $47,1 \pm 6,8$ місяців. Контрольна група – 20 практично здорових осіб, з яких 10 (50 %) – чоловіки, 10 (50 %) – жінки, середній вік $40,1 \pm 10,9$ років.

Діагноз «гіпертонічна хвороба» верифікований після виключення вторинних АГ, згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів та Уніфікованим клінічним протоколом первинної (екстреної) та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 року); діагноз «хронічний гломерулонефрит» – на підставі клінічних, лабораторних даних і прижиттєвого морфологічного дослідження біопатів нирки у відповідності до Протоколу надання медичної допомоги хворим на гострий гломерулонефрит та хронічний гломерулонефрит із сечовим, нефритичним, нефротичним синдромами (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 593 від 12.12.2004 року).

Лікування обстежених пацієнтів проводилося згідно з вищезазначеними наказами Міністерства охорони здоров'я України протягом 24 тижнів з використанням іАПФ раміприлу. Стартова доза для хворих на ГХ і ХГН з АГ становила 10 мг 1 раз на добу, для пацієнтів з ХГН без АГ – 2,5 мг 1 раз на добу. При обстеженні всі пацієнти не отримували постійної антигіпертензивної терапії або вона була скасована за 48 годин до включення в дослідження. У разі, якщо протягом перших двох тижнів лікування не відзначалося зниження АТ хоча б на 10 % у порівнянні з вихідним рівнем, протоколом дослідження передбачалося збільшення дози досліджуваного препарату до 20 мг на добу. При цьому середня добова доза для раміприлу за весь період лікування у хворих на ГХ складала $10,2 \pm 3,6$ мг, у хворих на ХГН з АГ – $12,8 \pm 5,6$ мг. Пацієнти третьої групи – ХГН без АГ, отримували раміприл у дозі 2,5 мг без наступної титрації.

Всім хворим проведено загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження на початку дослідження та через 24 тижні лікування. Добове моніторування АТ здійснювалося за допомогою системи «CardioTens 01» («Meditech», Угорщина). Аналізувались такі показники: середні значення систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), пульсового АТ (ПАТ), індекс

часу (ІЧ) САТ і ДАТ, варіабельність САТ і ДАТ за активний і пасивний період, добовий індекс (ДІ) САТ і ДАТ.

Для оцінки типу ремоделювання ЛШ використовувалось ехокардіоскопічне дослідження на ультразвуковому діагностичному апараті EnVisor HD «PHILIPS» за стандартною методикою. Наявність гіпертрофії ЛШ діагностували при значенні індексу маси міокарда ЛШ вище, ніж 125 г/м^2 у чоловіків та 110 г/м^2 у жінок (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 року).

Для встановлення особливостей структурних змін нирок використовувалися дані прижиттєвого морфологічного дослідження. Патогістологічний аналіз біоптатів проводився в лабораторії патогістологічної та імуногістохімічної діагностики Навчально-наукового медичного центру "Університетська клініка" Запорізького державного медичного університету (директор – д. мед. н., професор Туманський В.О.). Для оцінки ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на ХГН використовувалися дані світлової, імунофлуоресцентної та електронної мікроскопії. Серійні гістологічні препарати були пофарбовані гематоксилином і еозином, трибарвним методом Массона, Ван Гізона, PAS- і PAMS-реакцій. У 70 (88 %) пацієнтів було діагностовано мезангіопроліферативний гломерулонефрит, у 6 (7 %) хворих – мембранозний, у 5 (5 %) осіб – мембранопроліферативний. Для аналізу ступеня ураження гломерулярного апарату використовувалися такі показники: проліферація мезангіальних клітин (МК), розширення мезангіального матриксу, гломерулосклероз, наявність фіброзних півмісяців, потовщення капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани, наявність екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена. Пошкодження тубулоінтерстиціальної тканини нирок проводилося за такими параметрами: дистрофія і некротичні зміни епітелію каналців, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани, наявність клітинних інфільтратів, інтерстиціальний фіброз.

Лабораторні дослідження проводили на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д. мед. н., професор Абрамов А. В.) на імуноферментному аналізаторі-фотометрі «Sirio S» (Італія) на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків згідно з інструкцією, в автоматичному режимі. Визначення рівня CysC сироватки крові та NGAL сироватки крові, сечі здійснювалося методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів BioVendor (Чехія), IL-18 сироватки крові та сечі – Bender Medsystems (Австрія).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, які відповідають критеріям доказової медицини. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за

критерієм Колмогорова-Смірнова (D). Подання даних відбувалося у вигляді середньої та стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення ($M \pm m$) у разі нормального розподілу та у вигляді медіани та міжквартильного розмаху ($Me: 25\% - 75\%$) у разі асиметричного розподілу. Перевірка гіпотези про однорідність двох вибірок здійснювалася за допомогою критерію t Стьюдента, але спочатку перевірялася гіпотеза про рівність дисперсій з використанням критерію Фішера. У разі розподілу, відмінного від нормального, використовували U-критерій Манна-Уїтні. При аналізі впливу лікування на досліджувані параметри застосовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу. Порівняння груп за якісною ознакою, а також дослідження частот появи показників, проводили за допомогою критерію χ^2 (аналіз таблиць зв'язаності). Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, здійснювалася за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або рангової кореляції Спірмена (R) в залежності від характеру розподілу змінних. Оцінку вірогідності кореляційного зв'язку проводили порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними. Для адекватного математичного описування залежностей використовувався регресійний аналіз, а саме: побудова нелінійних (логістичних) моделей. Результати дослідження оброблено з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) та «Microsoft Excel 2003». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними добового моніторування АТ (ДМАТ) нормальний АТ спостерігається у 32 (39,5 %) хворих на ХГН, артеріальна гіпертензія зафіксована у 49 (60,5 %) пацієнтів. Хворі на ГХ відрізнялися від групи хворих на ХГН вищим САТ, ПАТ, варіабельністю САТ і нижчим ДІ ДАТ. Так, у хворих на ГХ середні значення САТ в активний період на 30,6 % більше, у хворих на ХГН з АГ – на 18,4 % більше, ніж у пацієнтів з ХГН без АГ ($p < 0,05$). У хворих на ГХ значення ПАТ вище 60 мм рт. ст. відмічено у 70,5 % випадках, у пацієнтів з ХГН і АГ – у 16,3 %, у групі хворих на ХГН без АГ – у 3,1 % пацієнтів ($p < 0,05$). Середній рівень варіабельності САТ вдень у хворих ГХ на 42 % вище, а середній рівень САТ вночі на 35 % вище, ніж у хворих на ХГН з АГ ($p < 0,05$). За показником ДІ САТ 65,9 % пацієнтів з ГХ характеризувалися недостатнім його зниженням вночі, серед хворих на ХГН з АГ «нон-діпери» склали 75,5 % відповідно. У хворих на ХГН без АГ у 96,9 % значення ДІ САТ становило $< 10\%$. За показником ДІ ДАТ 77,3 % хворих на ГХ, 40,8 % – з ХГН і АГ і 3,1 % хворих на ХГН без АГ мали добовий профіль АТ «non-dipper», у 2 % пацієнтів цієї групи виявлено надмірне зниження ДАТ вночі. У групах хворих на ХГН виявлено статистично достовірний кореляційний зв'язок між САТ в активний період та індексом маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) ($r = +0,46$; $p < 0,05$),

добовою протеїнурією (ПУ) ($r=+0,39$; $p<0,05$), між САТ у пасивний період та ІММЛШ ($r=+0,36$; $p<0,05$), ПУ ($r=+0,42$; $p<0,05$). Рівень ДАТ в активний і пасивний періоди мав зв'язок лише з ПУ ($r=+0,33$ та $r=+0,44$ відповідно; $p<0,05$).

Середні значення ІММЛШ у групі хворих на ГХ на 34,7 % були вищі, ніж у групі хворих на ХГН без АГ, а в групі хворих на ХГН з АГ – на 24,9 % у порівнянні з групою пацієнтів з ХГН без АГ ($p<0,05$). Найпоширенішим типом ремоделювання ЛШ серед хворих на ГХ і ХГН є концентрична гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) (54,6 % і 44,9 % відповідно). Ексцентрична ГЛШ була виявлена у 6,8 % хворих на ГХ, у групі хворих на ХГН з АГ – у 8,2 %, а в групі хворих на ХГН без АГ пацієнтів з означеним типом ремоделювання не спостерігалось. Концентричне ремоделювання ЛШ встановлено у 13,6 % хворих на ГХ, у 12,2 % хворих на ХГН з АГ, у 12,5 % пацієнтів з ХГН без АГ.

Отримані нами результати свідчать про те, що хворі на ХГН з АГ мали виразніші морфологічні зміни нирок за гломерулярним і тубулоінтерстиціальним ураженням і характеризувалися наявністю дифузної проліферації МК у 26 (53 %) пацієнтів, дифузного розширення мезангіального матриксу – у 37 (76 %) хворих. Потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена підтверджено у 24 (49 %) хворих, фіброзні півмісяці – в 11 (22 %) пацієнтів, гломерулосклероз – у 27 (55 %). Наявність екстракапілярного компоненту у просвіті капсули Боумена виявлено у 36 (73 %) хворих, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани – у 46 (94 %).

Дані прижиттєвого морфологічного дослідження нирок пацієнтів з ХГН без АГ відрізнялися від показників хворих на ХГН з АГ і мали такі особливості: у 22 (69 %) хворих виявлена вогнищева проліферація МК, у 23 (72 %) пацієнтів зустрічався помірний ступінь проліферації МК. Вогнищеве розширення мезангіального матриксу спостерігалось у 18 (56 %) хворих, наявність гломерулосклерозу підтверджена лише у 2 (6 %) пацієнтів, потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена – у 9 (28 %), потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани – у 20 (62 %) хворих, екстракапілярний компонент у просвіті капсули Боумена зустрічався у 6 (19 %) пацієнтів, фіброзні півмісяці були відсутні. Крім того, у хворих на ХГН з АГ зареєстрований вищий рівень добової ПУ на відміну від пацієнтів з ХГН без АГ ($1,4\pm 0,1$ г/добу проти $0,4\pm 0,04$ г/добу; $p<0,05$).

У пацієнтів з ГХ рівень *cysC* крові на 32 %, у хворих ХГН з АГ – на 89 %, у хворих на ХГН без АГ – на 11 % вище, ніж у групі контролю ($p<0,05$). Найвищий рівень *cysC* сироватки крові відзначено у групі ХГН з АГ. Кореляційний аналіз дозволив виявити у групі пацієнтів з ХГН прямий зв'язок між рівнем *cysC* сироватки крові та САТ-день ($r=+0,53$; $p<0,05$), САТ-ніч ($r=+0,38$; $p<0,05$), ІЧ САТ-день ($r=+0,45$; $p<0,05$), ІЧ САТ-ніч ($r=+0,42$; $p<0,05$), ІЧ ДАТ-день ($r=+0,46$; $p<0,05$), ІЧ ДАТ-ніч ($r=+0,47$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,42$; $p<0,05$), рівнем ПУ

($r=+0,36$; $p<0,05$). У групі хворих на ГХ існував статистично достовірний зв'язок між cysC сироватки крові та рівнем креатиніну крові ($r=+0,44$; $p<0,05$), ІМЛШ ($r=+0,41$; $p<0,05$), мікроальбумінурією (МАУ) ($r=+0,59$; $p<0,05$). За допомогою рангового кореляційного аналізу встановлено зв'язок між cysC крові та морфологічними показниками ураження клубочкового апарату нирок у хворих на ХГН: потовщенням та/або розщепленням гломерулярної базальної мембрани ($r=+0,32$; $p<0,05$), потовщенням периферійних капілярних петель та/або їх зрошенням з капсулою Боумена ($r=+0,21$; $p<0,05$), проліферацією МК ($r=+0,32$; $p<0,05$), наявністю екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена ($r=+0,37$; $p<0,05$) і фіброзних півмісяців ($r=+0,43$; $p<0,05$), гломерулосклерозом ($r=+0,85$; $p<0,05$). Діагностичний тест визначення гломерулосклерозу за рівнем cysC сироватки крові має такі характеристики: діагностична чутливість – 93,1 %, специфічність – 100 %, ефективність – 96,55 %. За даними регресійного аналізу підтверджено, що підвищення рівня cysC сироватки крові вище 2100 нг/мл з високою імовірністю свідчить про наявність гломерулосклерозу (рис. 1).

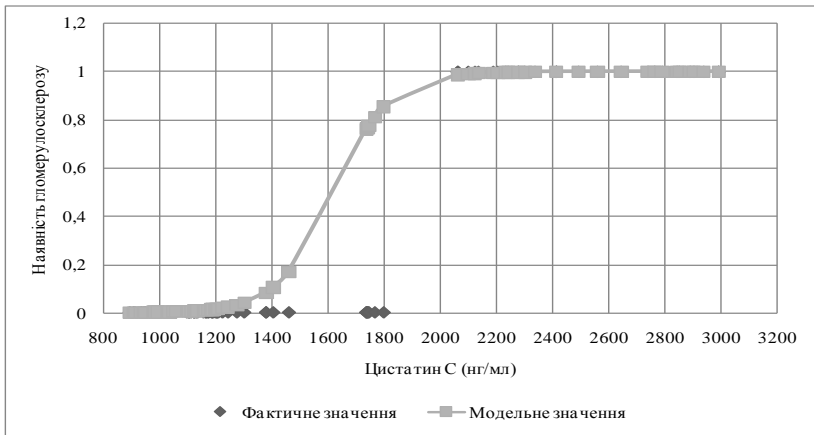


Рис. 1. Фактичні і модельні значення наявності гломерулосклерозу у хворих на хронічний гломерулонефрит.

Групи хворих на ГХ і ХГН були статистично достовірно неоднорідними за показником NGAL сироватки крові та сечі. Крім того, середні значення біомаркера в групах дослідження були вищі, ніж у групі контролю. Так, у хворих на ГХ рівень NGAL сироватки крові у 2,9 разів, а NGAL сечі – у 3,2 рази вище, ніж у групі контролю ($p<0,05$). У хворих на ХГН з АГ рівень NGAL сироватки крові був у 2 рази, NGAL сечі – у 3,1 рази вище, ніж у групі контролю ($p<0,05$). У пацієнтів з ХГН без АГ рівень NGAL сироватки крові був у 1,2 рази, NGAL сечі – у 1,5 рази вище, ніж аналогічний показник у групі контролю ($p<0,05$).

Встановлено, що в групах хворих на ХГН існує статистично достовірний зв'язок між рівнем NGAL сироватки крові і ПУ ($r=+0,41$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,33$; $p<0,05$) і NGAL сечі ($r=+0,52$; $p<0,05$). Обернений зв'язок виявлено між NGAL крові та ШКФ ($r=-0,23$; $p<0,05$). У групі хворих на ГХ доведено існування прямого взаємозв'язку між NGAL сироватки крові та рівнем креатиніну сироватки крові ($r=+0,23$; $p<0,05$), САТ-день ($r=+0,37$; $p<0,05$), САТ-ніч ($r=+0,41$; $p<0,05$), ДАТ-ніч ($r=+0,33$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,38$; $p<0,05$), NGAL сечі ($r=+0,31$; $p<0,05$). За допомогою рангового кореляційного аналізу в групі ХГН встановлено зв'язок між показником NGAL сироватки крові та некротичними змінами епітелію каналців ($r=+0,27$; $p<0,05$), дистрофічними змінами епітелію каналців ($r=+0,35$; $p<0,05$), потовщенням та/або розщепленням тубулярної базальної мембрани ($r=+0,42$; $p<0,05$), інтерстиціальним фіброзом (ІФ) ($r=+0,65$; $p<0,05$); між NGAL сечі та дистрофічними змінами епітелію каналців нирок ($r=+0,32$; $p<0,05$). Діагностичний тест визначення ІФ за рівнем NGAL сироватки крові має такі характеристики: діагностична чутливість – 90,6 %, специфічність – 100 %, ефективність – 95,3 %, на відміну від NGAL сечі, ефективність котрого, як маркера дистрофічних змін епітелію каналців, склала 77,6 %. За даними регресійного аналізу підтверджено, що підвищення рівня NGAL сироватки крові вище 5 нг/мл свідчить про високу імовірність наявності ІФ (рис. 2).

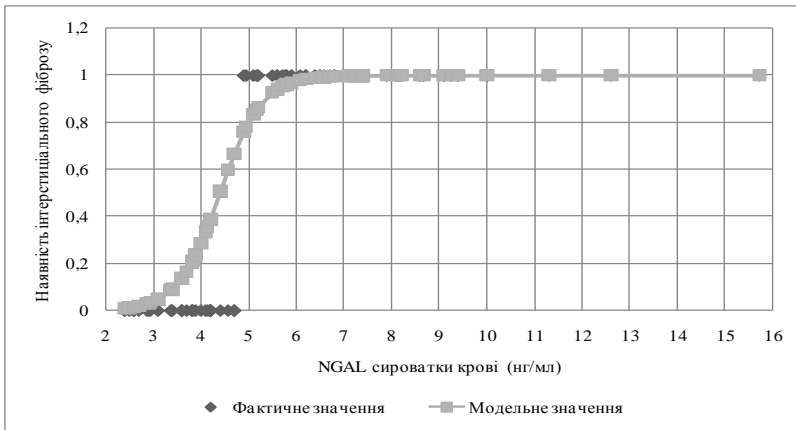


Рис. 2. Фактичні і модельні значення наявності інтерстиціального фіброзу в залежності від рівня NGAL сироватки крові у хворих на ХГН.

Групи хворих на ГХ і ХГН статистично достовірно були неоднорідними за показниками ІЛ-18 сироватки крові та сечі. Крім того, середні значення досліджуваного маркера в групах ГХ і ХГН були вищі, ніж у групі контролю. Так, у хворих на ГХ рівень ІЛ-18 крові був у 6,9 рази вище, а ІЛ-18 сечі – у 1,6 рази вище,

ніж у групі контролю ($p < 0,05$). У хворих на ХГН та АГ рівень ІЛ-18 сироватки крові був у 7,9 рази вище, а ІЛ-18 сечі – у 1,9 рази вище, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). У групі ХГН без АГ рівень ІЛ-18 сироватки крові був у 2,9 рази вище, а ІЛ-18 сечі на 26 % нижче аналогічного показника в групі контролю ($p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-18 крові та показниками САТ-день ($r = +0,47$; $p < 0,05$), ІЧ САТ-день ($r = +0,39$; $p < 0,05$), ІЧ САТ-ніч ($r = +0,44$; $p < 0,05$), ІММЛШ ($r = +0,42$; $p < 0,05$), NGAL сироватки крові ($r = +0,49$; $p < 0,05$), NGAL сечі ($r = +0,31$; $p < 0,05$), ІЛ-18 сечі ($r = +0,47$; $p < 0,05$). У групі хворих на ГХ виявлено взаємозв'язок між концентрацією ІЛ-18 сироватки крові та МАУ ($r = +0,34$; $p < 0,05$), ІЧ САТ-ніч ($r = +0,31$; $p < 0,05$), САТ-ніч ($r = +0,31$; $p < 0,05$), ІЛ-18 сечі ($r = +0,36$; $p < 0,05$). Крім того, ранговий кореляційний аналіз у групі хворих на ХГН продемонстрував наявність зв'язку між ІЛ-18 сироватки крові, сечі та некротичними змінами епітелію каналців ($r = +0,34$ і $r = +0,27$ відповідно; $p < 0,05$), ІФ ($r = +0,61$ і $r = +0,55$ відповідно; $p < 0,05$), дистрофічними змінами епітелію каналців ($r = +0,81$ і $r = +0,54$ відповідно; $p < 0,05$). Діагностичний тест визначення дистрофії епітелію каналців нирок за рівнем ІЛ-18 сироватки крові має такі характеристики: діагностична чутливість – 93,1 %, специфічність – 100 %, ефективність – 96,6 %, на відміну від ІЛ-18 сечі, як маркера ІФ, з ефективністю 73,7 % відповідно. За даними регресійного аналізу підтверджено, що рівень ІЛ-18 сироватки крові вище 600 пг/мл свідчить про дистрофічні зміни епітелію каналців нирок (рис. 3).

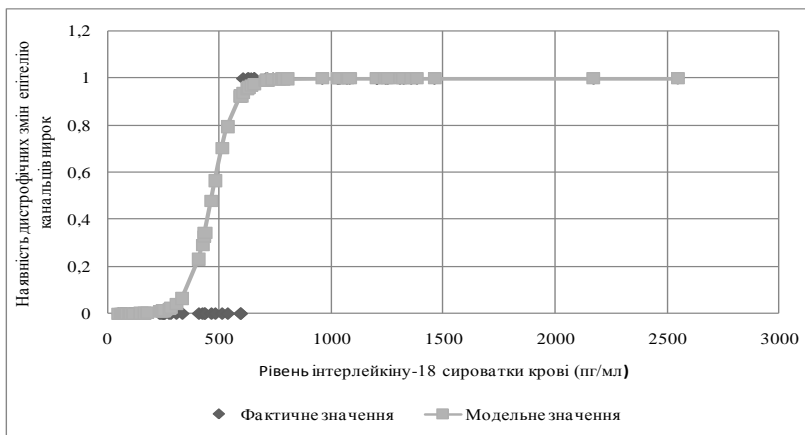


Рис. 3. Фактичні і модельні значення наявності дистрофічних змін епітелію каналців нирок в залежності від рівня інтерлейкіну-18 сироватки крові у хворих на ХГН.

Терапія раміприлом упродовж 24 тижнів привела до позитивних змін показників добового ритму АТ і ремодельовання ЛШ у досліджуваних групах. У групі хворих на ГХ рівні САТ в активний і пасивний періоди зменшилися на

7,9 % і 6,1 % відповідно, ДАТ в активний і пасивний періоди – на 9,1 % і 7 %, ПАТ – на 10,1 % ($p < 0,05$). У хворих на ХГН рівень САТ-день знизився на 6,1 % ($p < 0,05$), рівень САТ-ніч – на 4,5 % ($p < 0,05$), ДАТ-день – на 4,9 % ($p < 0,05$), рівень ДАТ-ніч – на 2,8 % ($p > 0,05$), а ПАТ – на 8,6 % ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХГН без АГ відсоток зниження САТ, ДАТ в активний період і ПАТ складав 2,9 %, 9,6 % та 8,9 % відповідно ($p < 0,05$). У групі хворих на ГХ ІЧ САТ-день зменшився на 24,6 %, ІЧ САТ-ніч – на 25,1 %, ІЧ ДАТ-день – на 24,9 %, а ІЧ ДАТ-ніч – на 26,2 % ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХГН та АГ ІЧ САТ-день знизився на 13,9 %, ІЧ САТ-ніч – на 5,4 %, ІЧ ДАТ-день – на 4,8 %, ІЧ ДАТ-ніч – на 7,3 % ($p < 0,05$). У хворих на ХГН без АГ відмічено зниження ІЧ САТ, ІЧ ДАТ вночі на 36,9 % і 21,8 % відповідно ($p < 0,05$).

У групі хворих на ГХ мало місце зниження показника варіабельності САТ-день на 16,9 % ($p < 0,05$), варіабельність САТ-ніч статистично достовірно не змінилася. У хворих на ХГН з АГ показники варіабельності АТ достовірно зменшилися: варіабельність САТ і ДАТ в активний період – на 16,5 % і 13,0 % відповідно ($p < 0,05$), варіабельність САТ- і ДАТ-ніч – на 15,0 % і 6,8 % ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ХГН без АГ було відмічено зниження варіабельності САТ-день і САТ-ніч на 11,7 % та 11,9 % відповідно ($p < 0,05$). Під впливом терапії раміприлом у хворих на ГХ і ХГН змінились добові індекси САТ і ДАТ. Так, у групі ГХ кількість пацієнтів з достатнім зниженням САТ вночі збільшилася на 6,5 %, у хворих на ХГН з АГ – на 14,3 % ($p < 0,05$). У групі хворих на ГХ частка пацієнтів з нормальним зниженням ДАТ у пасивний період збільшилася на 68,2 % і досягла 90,9 %, у хворих на ХГН з АГ частка пацієнтів з достатнім зниженням ДАТ збільшилася на 34,6 % і склала відповідно 96,9 % ($p < 0,05$). У групі ХГН без АГ кількість хворих з нормальним зниженням САТ збільшилася на 37,5 % і досягла 40,6 % пацієнтів, а ДАТ – на 3,1 %, і досягла 100 % ($p < 0,05$). Під впливом терапії раміприлом у хворих на ГХ і ХГН спостерігалось зниження ІММЛШ на 2,7 % ($p > 0,05$), у групі ХГН з АГ – на 3,6 % ($p > 0,05$), а у пацієнтів з ХГН без АГ – на 2,3 % ($p > 0,05$).

Під впливом терапії раміприлом у хворих на ХГН з АГ зменшилися рівні ПУ та креатиніну крові на 68,0 % та 8,2 % відповідно ($p < 0,05$). У групі ХГН без АГ вірогідно знизився рівень ПУ і креатиніну крові на 50,0 % і 9,9 % відповідно ($p < 0,05$). У хворих на ГХ частка пацієнтів з рівнем МАУ у межах норми зросла на 6,8 % ($p < 0,05$), частка пацієнтів з МАУ скоротилася на 4,6 % ($p < 0,05$), а частка пацієнтів з рівнем МАУ більше, ніж 300 мг/добу – на 2,2 % ($p > 0,05$).

Підтверджено, що терапія раміприлом у хворих на ГХ і ХГН привела до зниження середніх значень показників ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок. У хворих на ГХ мало місце достовірне зменшення рівня *суsC* сироватки крові на 9,9 %, *NGAL* сироватки крові – на 32,0 %, *NGAL* сечі – на 31,1 %, *IL-18* сироватки крові – на 33,2 %, а *IL-18* сечі –

на 24,7 %. У хворих на ХГН з АГ рівень cysC сироватки крові зменшився на 20,3 %, NGAL сироватки крові – на 38,3 %, NGAL сечі – на 39,0 %, IL-18 крові – на 21,5 %, IL-18 сечі – на 17,7 % відповідно ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ХГН без АГ також було відмічено достовірне зниження маркерів: рівень cysC знизився на 13,0 %, NGAL сироватки крові – на 36,6 %, NGAL сечі – на 42,1 %, IL-18 крові – на 29,4 %, а IL-18 сечі – на 20,8 % ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані в процесі дослідження дані свідчать про те, що хворі на ГХ мають більш несприятливий гемодинамічний статус за даними добового моніторування АТ і показниками серцево-судинного ремоделювання, ніж хворі на ХГН. Кардіальне ремоделювання у пацієнтів з ХГН відбувається навіть на тлі збереженої функції нирок і нормотензивного профілю АТ. Тяжкість клінічного перебігу ХГН залежить від морфологічних змін клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок. CysC, NGAL та IL-18 сироватки крові є маркерами діагностики ураження нирок, а також кардіоренального континууму у хворих на ГХ і ХГН. Інгібітор АПФ раміприл приводить не тільки до нормалізації офісного АТ і покращення показників 24-годинного моніторування АТ, але й сприяє зворотньому розвитку патологічного кардіального ремоделювання на тлі зниження сироваткового рівня маркерів пошкодження нирок протягом 24 тижнів застосування.

ВИСНОВКИ

1. Розповсюдженість хронічного гломерулонефриту і гіпертонічної хвороби у структурі причин хронічної ниркової недостатності в Україні сягає 45 % та 30 % відповідно. Розвиток гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу є основою формування хронічної ниркової недостатності. На сьогодні зросла увага до маркерів, які дозволяють припускати характер морфологічних змін в нирках, але їх впровадження в клінічну практику обмежене недостатньою доказовою базою. Дотепер терапія інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту використовується невчасно внаслідок того, що клінічні ознаки порушення функції нирок з'являються лише після втрати більше 50 % нефронів. Отже, удосконалення діагностики ураження гломерулярного апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок шляхом визначення біомаркерів крові, які мають високу чутливість та специфічність, у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит, а також можливості фармакологічної корекції виявлених змін за допомогою інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту раміприлу є актуальним завданням сучасної внутрішньої медицини.

2. Добовий профіль АТ у хворих на гіпертонічну хворобу відрізняється вищим рівнем систолічного (на 17 %; $p < 0,05$) і пульсового АТ (на 15 %; $p < 0,05$), варіабельності систолічного АТ (на 42 %; $p < 0,05$) у порівнянні з хворими на

хронічний гломерулонефрит з АГ. За показником добового індексу систолічного АТ хворі на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит з АГ характеризуються недостатнім його зниженням вночі: «нон-діпери» складають 65,9 % і 75,5 % відповідно. Рівень систолічного АТ у хворих на хронічний гломерулонефрит має прямий кореляційний зв'язок з індексом маси міокарда ЛШ ($r=+0,46$; $p<0,05$) та рівнем добової протеїнурії ($r=+0,42$; $p<0,05$).

3. Превалюючим типом ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу і хронічний гломерулонефрит з АГ є концентрична гіпертрофія (54,6 % і 44,9 % відповідно). Структурна перебудова лівого шлуночка у пацієнтів з хронічним гломерулонефритом без АГ відбувається навіть в умовах збереженої функції нирок: у 96,9 % хворих спостерігається недостатнє зниження АТ вночі, а у 12,5 % – концентричне ремоделювання лівого шлуночка.

4. Для хворих на хронічний гломерулонефрит з АГ характерні виразніші морфологічні зміни клубочкового апарату (гломерулосклероз виявлено у 55 % випадків) та тубулоінтерстиціальної тканини нирок (наявність дистрофії епітелію каналців підтверджена у 98 %, інтерстиціального фіброзу – у 100 % хворих), на відміну від пацієнтів з хронічним гломерулонефритом без АГ (гломерулосклероз зустрічається у 6 %, дистрофія епітелію каналців – у 31 %, інтерстиціальний фіброз – у 13 % хворих).

5. У хворих на хронічний гломерулонефрит з АГ вищий рівень цистатину С (на 89 %; $p<0,05$) та інтерлейкіну-18 (у 7,9 раз; $p<0,05$) сироватки крові, ніж в осіб контрольної групи. Найвищий рівень ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), виявлено у хворих на гіпертонічну хворобу (у 2,9 рази; $p<0,05$) у порівнянні з групою контролю.

6. У хворих на хронічний гломерулонефрит встановлені кореляційні зв'язки між цистатином С та наявністю гломерулосклерозу ($r=+0,86$; $p<0,05$), NGAL та інтерстиціальним фіброзом нирок ($r=+0,65$; $p<0,05$), інтерлейкіном-18 і дистрофічними змінами епітелію каналців нирок ($r=+0,81$; $p<0,05$). У хворих на гіпертонічну хворобу виявлено кореляційний зв'язок між рівнем cysC та креатиніну крові ($r=+0,44$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,41$; $p<0,05$), мікроальбумінурією ($r=+0,59$; $p<0,05$); між концентрацією NGAL та САТ вдень і вночі ($r=+0,37$ і $r=+0,41$ відповідно; $p<0,05$); рівнем ІЛ-18 та мікроальбумінурією ($r=+0,34$; $p<0,05$). Сироваткові рівні цистатину С, NGAL та інтерлейкіну-18 є найчутливішими маркерами ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на гіпертонічну хворобу і хронічний гломерулонефрит, з діагностичною ефективністю до 97 %.

7. Під впливом 24-тижневої терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту раміприлом у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит з наявністю АГ і без спостерігається достовірне зниження показників добового моніторування АТ, зменшення індексу маси міокарда лівого

шлуночка, рівнів маркерів ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок – цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), інтерлейкіну-18 крові і сечі, що підтверджує нефропротекторну дію препарату.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики ураження клубочкового апарату нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит рекомендовано визначення цистатину С у сироватці крові імуноферментним методом (діагностична чутливість методу складає 93,1 %, специфічність – 100 %, ефективність – 96,55 %). Підвищення рівня цистатину С сироватки крові вище 2100 нг/мл з високою імовірністю свідчить про наявність гломерулосклерозу.

2. Для діагностики ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит доцільним є проведення імуноферментного визначення сироваткового рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (діагностична чутливість методу складає 90,6 %, специфічність – 100 %, ефективність – 95,3 %), та інтерлейкіну-18 (діагностична чутливість – 93,1 %, специфічність – 100 %, ефективність – 96,6 %). При рівні ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, вище 5 нг/мл існує висока імовірність наявності інтерстиціального фіброзу, а рівень інтерлейкіну-18 сироватки крові вище 600 пг/мл підтверджує наявність дистрофічних змін епітелію канальців нирок.

3. Для виявлення порушень добового профілю АТ та ознак кардіального ремоделювання хворим на хронічний гломерулонефрит без АГ і збереженою функцією нирок рекомендовано якомога раніше проводити добове моніторування АТ та ехокардіоскопію.

4. Для забезпечення органопротекторної дії пацієнтам з гіпертонічною хворобою та хронічним гломерулонефритом і АГ доцільно використовувати інгібітор АПФ раміприл у середній дозі 10 мг на добу постійно; хворим на ХГН без АГ – в дозі 2,5 мг на добу постійно.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Крайдашенко О. В. Вплив раміприлу на показники добового ритму артеріального тиску та ремоделювання лівого шлуночка у хворих на хронічний гломерулонефрит / О. В. Крайдашенко, М. О. Долінна // Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2013. – № 3 (43). – С. 164–167. *(Дисертантом проведено відбір хворих, призначення терапії,*

інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

2. Крайдашенко О. В. Суточний профіль артеріального тиску у хворих на хронічний гломерулонефрит з збереженою функцією нирок / О. В. Крайдашенко, М. О. Долінна // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2014. – № 1 (41). – С. 33–36. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

3. Крайдашенко О. В. Біомаркери пошкодження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу / О. В. Крайдашенко, М. О. Долінна // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2014. – № 3 (43). – С. 48–51. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження хворих, імуноферментне визначення біомаркерів, статистичний аналіз отриманих даних).*

4. Крайдашенко О. В. Цистатин С сироватки крові як маркер гломерулярного ураження нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит зі збереженою функцією нирок / О. В. Крайдашенко, М. О. Долінна // Запороз. мед. журн. – 2015. – № 3 (90). – С. 29–33. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження хворих, імуноферментне визначення цистатину С у сироватці крові, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

5. Крайдашенко О. В. Роль біомаркерів в оцінці ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит / О. В. Крайдашенко, А. В. Абрамов, М. А. Долинная // Лікарська справа. – 2015. – № 3-4 (1134). – С. 61–65. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження хворих, імуноферментне визначення біомаркерів, статистичний аналіз отриманих даних).*

6. Крайдашенко О. В. Роль біомаркерів в оцінці ураження нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит з збереженою функцією нирок / О. В. Крайдашенко, М. А. Долинная // Клинич. нефрология. – 2014. – № 3. – С. 23–25. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження хворих, імуноферментне визначення біомаркерів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

7. Долінна М. О. Особливості добового профілю артеріального тиску та ремоделювання лівого шлуночка у хворих на хронічний гломерулонефрит і гіпертонічну хворобу / М. О. Долінна // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2013. – Дод. № 1 до № 3 (39) : матеріали IV з'їзду нефрологів України, м. Київ, 17-18 жовт. 2013 р. – С. 3–6.

8. Долінна М. О. Роль біомаркерів в оцінці ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит / М. О. Долінна // Медичний форум. – 2014. – № 1 (01). – С. 53–57.

9. Пат. на корисну модель 94712 Україна МПК G01N 33/00. Спосіб діагностики ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу / О. В. Крайдашенко, М. О. Долинна. – № u 2014 06743, заявл. 16.06.14 ; опубл. 25.11.14, Бюл. № 22. *(Дисертантом проведено відбір пацієнтів, їх інструментальне обстеження, імуноферментне визначення біомаркерів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка матеріалу).*

10. Долинная М. А. Суточный профиль артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом / М. А. Долинная // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 2 (додаток) : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини та фармації-2013», м. Запоріжжя, 16-17 трав. 2013 р. – Запоріжжя, 2013. – С. 87–88.

11. Долинная М. А. Роль биомаркеров в оценке поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных хроническим гломерулонефритом / М. А. Долинная // Тезисы V междунар. молодежного мед. конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2013», 4-6 дек. 2013 г. – СПб., 2013. – С. 34.

12. Долинная М. А. Влияние рамиприла на показатели суточного ритма артериального давления и ремоделирование левого желудочка у больных хроническим гломерулонефритом / М. А. Долинная, Т. Г. Шеховцева // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, №4 : тез. VIII Всерос. науч.-практ. конф. Рос. диализного о-ва. – С. 332–333. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження хворих, узагальнення і підготовка тез до друку).*

13. Долинная М. А. Особенности морфологической картины у больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с артериальной гипертензией / М. А. Долинная, Т. Г. Шеховцева // Материалы III конгресса нефрологов новых независимых государств, г. Тбилиси, 25-27 сент. 2014 г. – Тбилиси, 2014. – С. 27–31. *(Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Долинна М.О. Удосконалення діагностики ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2016.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності діагностики ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит шляхом вивчення показників добового профілю артеріального тиску, кардіального ремоделювання, взаємозв'язку між морфологічними змінами і рівнями маркерів ураження нирок, а також терапевтичної корекції виявлених порушень за допомогою інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту раміприлу.

Встановлено, що для хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит з артеріальною гіпертензією характерний добовий ритм артеріального тиску «non-dipper», а найпоширенішим типом ремоделювання лівого шлуночка є концентрична гіпертрофія.

Доведено, що для хворих на хронічний гломерулонефрит з артеріальною гіпертензією характерні виразніші морфологічні зміни нирок на відміну від пацієнтів з хронічним гломерулонефритом без артеріальної гіпертензії. Виявлено, що цистатин С, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів, інтерлейкін-18 є маркерами ураження нирок. Доповнено дані про те, що лікування раміприлом приводить до зниження показників добового моніторингу артеріального тиску, кардіального ремоделювання та рівнів маркерів ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, артеріальна гіпертензія, гломерулярне, тубулярне ураження нирок, кардіальне ремоделювання, маркери ураження нирок, раміприл.

АННОТАЦІЯ

Долинная М.А. Усовершенствование диагностики поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, г. Запорожье, 2016.

Диссертация посвящена усовершенствованию диагностики поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных гипертонической болезнью (ГБ) и хроническим гломерулонефритом (ХГН) путем изучения показателей суточного профиля артериального давления (АД), кардиального ремоделирования, взаимосвязи морфологических изменений и уровней маркеров поражения почек, а также оптимизации терапевтической коррекции выявленных нарушений с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рамиприла.

Продемонстрировано, что суточный ритм АД у больных ГБ отличается более высоким уровнем систолического и пульсового АД, вариабельности систолического АД (САД) по сравнению с больными ХГН и артериальной гипертензией (АГ). По показателю суточного индекса САД исследуемые группы характеризуются недостаточным его снижением ночью: «нон-дипперы» составляют 65,9 % и 75,5 % соответственно. Доказано, что уровень САД у больных ХГН имеет прямую корреляционную связь с индексом массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) ($r=+0,46$; $p<0,05$) и уровнем суточной протеинурии ($r=+0,42$; $p<0,05$). Установлено, что превалирующим типом ремоделирования ЛЖ среди больных ГБ и ХГН с АГ является концентрическая гипертрофия ЛЖ (54,6 % и 44,9 % соответственно). Ремоделирование ЛЖ у пациентов с ХГН без АГ формируется независимо от нормотензивного суточного профиля АД и сохраненной функции почек: 12,5 % больных этой группы имеют концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Доказано, что группа больных ХГН с АГ характеризуется более выраженными морфологическими изменениями по показателям гломерулярного (гломерулосклероз выявлен у 55 % пациентов) и тубулоинтерстициального (наличие дистрофических изменений эпителия канальцев подтверждено у 98 %, интерстициального фиброза – у 100 % больных) поражения почек, чем пациенты с ХГН без АГ (гломерулосклероз встречается у 6 %, дистрофические изменения эпителия канальцев – у 31 %, интерстициальный фиброз – у 13 % пациентов), а также более высоким уровнем протеинурии, в отличие от больных ХГН, которые имеют нормотензивный суточный ритм АД.

По данным регрессионного анализа и расчета операционных характеристик теста установлено, что сывороточные уровни цистатина С (cysC), липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), интерлейкина-18 (IL-18) являются маркерами поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных ГБ и ХГН: cysC – гломерулосклероза, NGAL – интерстициального фиброза почек, а IL-18 – дистрофических изменений эпителия канальцев почек, с диагностической эффективностью до 97 %. Установлено, что пациенты группы ХГН и АГ характеризуются более высоким уровнем cysC (на 89 %; $p<0,05$) и IL-18 (в 7,9 раз; $p<0,05$) сыворотки крови по сравнению с группой контроля. Самый высокий уровень NGAL крови обнаружен в группе больных ГБ (в 2,9 раз; $p<0,05$).

Подтверждено, что под влиянием 24-недельной терапии ингибитором АПФ рамиприлом наблюдается достоверное снижение показателей суточного мониторирования АД, торможение процессов ремоделирования ЛЖ: уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ, уровней маркеров поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек – cysC, NGAL и IL-18 крови и

мочи у больных ГБ и ХГН, что подтверждает нефропротекторное действие препарата.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, артериальная гипертензия, гломерулярное, тубулярное поражение почек, кардиальное ремоделирование, маркеры поражения почек, рамиприл.

SUMMARY

Dolinnа M.O. Improving of glomerular and tubulointerstitial kidney damage diagnostics in patients with arterial hypertension and chronic glomerulonephritis. – Manuscript.

The Thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences on specialty 14.01.02 – Internal diseases. – Zaporozhye State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporozhye, 2016.

The thesis is devoted to diagnostics improving of glomerular apparatus and tubulo-interstitial kidney tissue by estimating the daily blood pressure (BP), cardiac remodelling and the relationship between renal morphological changes and levels of markers of kidney damage in patients with essential hypertension (EH) and chronic glomerulonephritis (HHN) and optimization of therapeutic correction of changes with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril.

The most typical circadian rhythm of BP in patients with EH and CGN is «non-dipper». The most common type of left ventricular (LV) remodelling among patients with EH and CGN is concentric hypertrophy.

It is determined that morphological changes of glomerular and tubulointerstitial tissue are more expressive in patients with CGN and arterial hypertension. It is demonstrated that serum levels of cystatin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18 are the most effective diagnostic markers of kidney damage.

Scientific data on ramipril action is completed with decrease of daily BP monitoring indexes, LV myocardial mass index, and reduction of markers of kidney damage in patients with EH and CGN.

Keywords: chronic glomerulonephritis, arterial hypertension, glomerular, tubulointerstitial kidney damage, cardiac remodelling, kidney damage markers, ramipril.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АПФ	- ангіотензинперетворюючий фермент
АТ	- артеріальний тиск
ГЛШ	- гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	- гіпертонічна хвороба
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДІ	- добовий індекс
ДМАТ	- добове монітування артеріального тиску
іАПФ	- інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІММЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІЧ	- індекс часу
ІФ	- інтерстиціальний фіброз
ЛШ	- лівий шлуночек
МАУ	- мікроальбумінурія
МК	- мезангіальні клітини
ПАТ	- пульсовий артеріальний тиск
ПУ	- протеїнурія
САТ	- систолічний артеріальний тиск
ХГН	- хронічний гломерулонефрит
ХНН	- хронічна ниркова недостатність
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
SysC	- цистатин С
IL-18	- інтерлейкін-18
NGAL	- ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів

Підписано до друку 11.03.2016, Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0.7.

Наклад – 100 прим. Замовлення № 6773.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26