

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

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
ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

14.01.02 - внутрішні хвороби

Дисертація
на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Науковий керівник:
Крайдашенко Олег Вікторович,
доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя - 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	15
1.1. Чинники прогресування хронічного гломерулонефриту...	15
1.2. Артеріальна гіпертензія та ураження нирок.....	20
1.3. Маркери ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок.....	27
1.4. Органопротекторні ефекти раміприлу.....	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	39
2.1. Загальна клінічна характеристика обстежених осіб.....	39
2.2. Методи дослідження.....	48
2.3. Методи статистичної обробки.....	55
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.....	57
3.1. Добовий профіль артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.....	57
3.2. Ремодельовання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.....	65
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.....	69
4.1. Особливості ураження клубочкового апарату нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит.....	69
4.2. Стан тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит.....	74

РОЗДІЛ 5. ЦИСТАТИН С, ЛІПОКАЛІН, АСОЦІЙОВАНИЙ З ЖЕЛАТИНАЗОЮ НЕЙТРОФІЛІВ, ІНТЕРЛЕЙКІН-18 СИРОВАТКИ КРОВІ І СЕЧІ ЯК МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.....	80
5.1. Цистатин С сироватки крові як маркер ураження клубочкового апарату нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.....	80
5.2. Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів, сироватки крові і сечі як маркер ураження тубулоінтерстиція нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.....	86
5.3. Інтерлейкін-18 сироватки крові і сечі як маркер ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.....	94
РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ТЕРАПІЇ РАМІПРИЛОМ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА І МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.....	105
6.1. Вплив терапії раміприлом на показники добового ритму артеріального тиску і ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит.....	105
6.2. Динаміка рівня маркерів ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит під впливом лікування раміприлом.....	111
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	117
ВИСНОВКИ.....	130

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АПФ	- ангіотензинперетворюючий фермент
АТ	- артеріальний тиск
БМК	- базальна мембрана капілярів
ВТСЛШ	- відносна товщина стінки лівого шлуночка
ГЛШ	- гіпертрофія лівого шлуночка
ГН	- гломерулонефрит
ГПН	- гостре пошкодження нирок
ГХ	- гіпертонічна хвороба
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДІ	- добовий індекс
ДМАТ	- добове моніторування артеріального тиску
ЗНТ	- замісна ниркова терапія
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕХО-КС	- ехокардіоскопія
іАПФ	- інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІММЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	- індекс маси тіла
ІЧ	- індекс часу
ІФ	- інтерстиціальний фіброз
КДО	- кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР	- кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КСО	- кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
КСР	- кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛШ	- лівий шлуночок
МАУ	- мікроальбумінурія
МК	- мезангіальні клітини
ММ	- мезангіальний матрикс
ММЛШ	- маса міокарда лівого шлуночка

НН	- ниркова недостатність
ПАТ	- пульсовий артеріальний тиск
ПМДН	- прижиттєве морфологічне дослідження нирок
ПУ	- протеїнурія
РААС	- ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	- систолічний артеріальний тиск
ТІТ	- тубулоінтерстиціальна тканина
ТЗСЛШ	- товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	- товщина міжшлуночкової перетинки
ХГН	- хронічний гломерулонефрит
ХНН	- хронічна ниркова недостатність
ХХН	- хронічна хвороба нирок
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
Ang II	- ангіотензин II
CKD-EPI	- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CysC	- цистатин С
IL-18	- інтерлейкін-18
MDRD	- Modification of Diet in Renal Disease trial
NGAL	- ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів

ВСТУП

Актуальність теми

Гіпертонічна хвороба (ГХ) і хронічний гломерулонефрит (ХГН) представляють серйозну проблему сучасної медицини у зв'язку з тяжкістю та поширеністю цих захворювань в Україні [1, 34]. 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 [69]. Незважаючи на досягнуті за останні роки успіхи в діагностиці та лікуванні, артеріальна гіпертензія (АГ) займає провідне місце у структурі кардіоваскулярних захворювань [1, 69]. Гіпертонічна хвороба посідає друге місце у структурі причин хронічної ниркової недостатності (ХНН) і складає близько 30 % випадків [45, 63].

Соціальне значення проблеми хронічного гломерулонефриту полягає у захворюваності осіб молодого віку, погіршенні якості життя, ранній інвалідизації та смертності хворих. У нозологічній структурі пацієнтів, які отримують замісну ниркову терапію в Україні, показник цієї патології становить 45 % [44]. Крім того, хвороби нирок посідають одне з перших місць серед вторинних гіпертензій [45].

Розвиток гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу є основою формування ХНН [12, 17, 38], 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 (РААС) дозволяють розробити єдиний підхід до діагностики ураження нирок [2, 45, 89].

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 [38]. 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 [11, 24, 174]. 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 [106, 120]. 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) [18]. Він не тільки ефективно нормалізує рівень АТ, але і покращує прогноз пацієнтів з нефропатією завдяки зниженню тонусу еферентної артеріоли та внутрішньогломерулярного тиску, що гальмує проліферацію мезангіальних клітин, зменшує синтез компонентів мезангіального матриксу та рівень протеїнурії [21, 94]. Однак терапія іАПФ використовується пізно внаслідок того, що клінічні ознаки порушення функції нирок з'являються лише після втрати більше 50 % нефронів [24]. 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 (НН) 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Чинники прогресування хронічного гломерулонефриту

Серед паренхіматозних захворювань нирок гломерулонефрит (ГН) займає провідне місце [15, 87], тому що він є домінуючою причиною хронічної хвороби нирок (ХНН) [44, 111]. Соціальне значення проблеми ГН полягає у захворюваності осіб молодого віку, ранній інвалідизації і смертності хворих [12, 15, 44].

Хронічний гломерулонефрит характеризується неухильним прогресуванням, яке поступово призводить до склерозування ниркової тканини з розвитком ХНН, для лікування якої необхідна ЗНТ [90]. Середній вік пацієнтів з ХНН, яку лікують за допомогою ЗНТ, складає $39,4 \pm 5,4$ років [15].

Саме тому особливе місце серед актуальних питань нефрології належить проблемі вивчення чинників прогресування ХГН. Морфологічним субстратом розвитку ХНН є гломерулосклероз, дистрофія, атрофія епітелію каналців і склероз інтерстицію [77, 89]. Клітинна проліферація і накопичення позаклітинного матриксу – ключові ознаки прогресування ХГН [49, 55, 89]. За сучасними уявленнями, перебіг захворювань нирок визначають гемодинамічні ланки патогенезу, структурно-клітинні зміни (дисбаланс між синтезом і деградацією матриксу сполучної тканини), вивільнення медіаторів клітинного пошкодження та активація РААС [60, 66, 77, 85].

Велике значення в прогресуванні ХГН відіграють гемодинамічні механізми. Артеріальна гіпертензія, зниження фільтруючої здатності нирок сприяють розвитку внутрішньониркової гіпертензії. Адаптаційні гемодинамічні зміни запускають ланцюг взаємопов'язаних процесів, таких як натягнення стінки капілярів клубочка, порушення її цілісності і

проникності, формування мікротромбів і мікроаневризм [77]. Це супроводжується дисфункцією ендотелію та ушкодженням базальної мембрани капілярів (БМК) клубочків, які активізують трансудацію макромолекул білків, ліпідів та інших компонентів плазми. Вони проникають через БМК, відкладаються в мезангії, стимулюють його експансію, проліферацію мезангіальних клітин (МК), гіперпродукцію позаклітинного матриксу, дисфункцію каналцевого епітелію з підвищеним утворенням цитокінів і факторів росту, що, врешті-решт, завершується формуванням гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу [15, 77, 85].

При ХГН активація РААС є одним із провідних компонентів патогенезу [56, 51]. Ангіотензин II (Ang II) – основний ефектор РААС, продукується системно та локально в нирках, серці і стінках судин. Внутрішньониркова концентрація Ang II в тисячі разів більша, ніж рівень циркулюючого Ang II [73]. Гемодинамічний ефект Ang II через дію на судинний тонус і, зокрема на модуляцію тонусу артеріол, сприяє підтримці клубочкової фільтрації у нефроні, а при зменшенні кількості діючих нефронів – розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії і гіперфільтрації [38]. З іншого боку, негемодинамічні ефекти забезпечують дію Ang II як потужного індуктора факторів росту. Таким чином, Ang II регулює ріст МК, впливаючи на їх проліферацію, збільшує експресію і синтез позаклітинного матриксу, що веде до його накопичення і подальшого розвитку фіброзу [38, 55].

Ангіотензин II має здатність змінювати фібробласти фенотипічно, перетворює їх на міофібробласти, які, в свою чергу, можуть займати перігломерулярний і перитубулярний простори, що сприяє відкладенню матриксу у тубулоінтерстиціальній зоні [38, 85]. Це підтверджують дані експерименту на щурах, коли при тривалому введенні тваринам Ang II розвивалась атрофія і дилатація каналців, відбувалась інфільтрація тканини нирок моноцитами та фіброз інтерстицію. При цьому присутність

міофібробластів в інтерстиції корелювала з поширеністю тубулоінтерстиціального склерозу та гіршим прогнозом [55].

Канальцеві клітини також відіграють ключову роль у патогенезі інтерстиціального фіброзу (ІФ). Їх діяльність може бути стимульована викидом Ang II, цитокінів і факторів росту з пошкодженого клубочка [42, 49]. Очевидним є значення Ang II в ініціації та прогресуванні основних елементів термінальної стадії ХНН – нефросклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу.

Ще недавно більшість авторів вважали, що патологічні зміни в клубочках відіграють визначальну роль у прогресуванні ХНН при ХГН, а тубулоінтерстиціальні зміни лише супроводжують їх [12, 38]. Дотепер визнаним є прогностичне значення таких чинників, як клінічний перебіг хвороби, морфологічний тип ХГН і тубулоінтерстиціальне ураження [33, 34]. При різних морфологічних варіантах ХГН частота виявлення змін тубулоінтерстиціальної тканини (ТІТ) різниться. Наприклад, при мезангіопроліферативному ГН вона коливається від 23 до 60 % [88]. Як правило, виражене ураження ТІТ виявляють у хворих з несприятливим клінічним перебігом [32, 42].

З'являється все більше доказів того, що зниження рівня клубочкової фільтрації корелює, головним чином, зі ступенем тубулоінтерстиціальних, а не гломерулярних ушкоджень і більшість подій, які визначають перебіг ГН, відбувається саме в інтерстиції нирок [16, 34, 76]. Встановлено, що навіть виражене ураження клубочків не призводить до ХНН при відсутності тубулоінтерстиціальних змін. У дослідженнях виявлена кореляція між кількістю інфільтруючих інтерстицій клітин і функцією нирок у хворих на ХГН [34, 138]. Фібробласти з тканини нирок хворих з ІФ проявляють значно вищу (приблизно в 15 разів) мітотичну активність, ніж фібробласти нормальної нирки, і, відповідно, в 3-5 разів більшу швидкість синтезу колагену [27].

Пошкодження ТПТ може бути діагностовано одночасно з гломерулярним і визначати клінічний перебіг впродовж перших двох років після дебюту захворювання. Це підтверджується визначенням морфометричних індексів, які відображають ступінь інтерстиціальної експансії і тубулярної атрофії і корелюють з кліренсом ендogenous креатиніну [32]. На думку багатьох авторів, пошкодження ТПТ є ключовою детермінантою формування ХНН [34, 76, 151]. Аргументи на користь цього були отримані при обстеженні пацієнтів, які мали різні морфологічні форми ХГН [129].

Тубулоінтерстиціальний компонент є поєднанням дифузної гіалінової і гіаліново-гідропічної дистрофії каналцевого епітелію та змін ниркового інтерстицію у вигляді клітинних інфільтратів і склерозу. Механізми формування тубулоінтерстиціального компоненту можна умовно розділити на три взаємопов'язані етапи: інфільтрація запальними клітинами ниркового інтерстицію, розвиток ІФ та формування тубулярної атрофії [32, 42].

Тубулярна ішемія і протеїнурія (ПУ) ведуть до пошкодження каналцевих клітин, які звільняють цитокіни і фактори росту, що сприяє надходженню макрофагів і Т-лімфоцитів у інтерстицій нирок [16]. Крім того, тубулярні клітини також утворюють екстрацелюлярні протеїни, які розширюють інтерстицій, посилюють гіпоксію каналцевих клітин і формують тубулярну атрофію. У результаті запальних, склеротичних та атрофічних змін прогресує зниження ниркових функцій [85]. Оскільки реабсорбцію білка здійснюють, головним чином, проксимальні тубулярні клітини, то їх пошкодження виявляється найбільш значущим і відіграє провідну роль у розвитку тубулоінтерстиціального ураження. Акумуляція екстрацелюлярного матричного білка збільшує проміжок між тубулярними клітинами і капілярами, сприяючи зменшенню доставки кисню до каналців, що веде до підвищеної чутливості тубулярних клітин до ішемічного впливу, розвиток якого пов'язаний з пошкодженням

клубочкових судин. Зазначені механізми мають місце як на початку розвитку тубулоінтерстиціальних змін, так і в подальшому, призводячи зрештою до атрофії канальцевого епітелію [16, 85].

Оцінка гломерулярного і тубулоінтерстиціального ураження, визначення ступеня його вираженості можлива за результатами нефробиопсії, яка є основою діагностики ХГН [6, 15, 49]. Прижиттєве морфологічне дослідження нирок істотно розширює уявлення про морфологічні особливості ХГН. Проведення прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (ПМДН) має дві мети: перш за все, це верифікація діагнозу та оцінка прогнозу захворювання; по-друге, вибір оптимальної лікувальної програми [15, 25, 38, 49]. Основними показаннями до проведення ПМДН є нефротичний синдром, а також виражений сечовий синдром з ПУ більше 1 г за добу з вираженою гематурією або без неї [49, 58].

На сьогодні проведення ПМДН не набуло розповсюдження при формах ХГН, які можуть бути діагностовані з використанням лабораторних методів обстеження, а також при ХГН, морфологічні форми яких характеризуються повільним прогресуванням. Таким чином, ПМДН, як правило, не проводиться при виявленні гематурії у поєднанні з мінімальною або низькою ПУ і в разі наявності ізольованої гематурії при відсутності даних про іншу патологію нирок і сечовивідних шляхів. Деякі автори мотивують цю позицію тим, що у цієї категорії хворих дані ПМДН не вплинуть на лікувальну тактику [58].

У зв'язку з цим необхідне розроблення методів, які дозволять оцінювати ступінь ураження клубочкового апарату та ТГТ, прогноз захворювання, а також ефективність терапії без проведення ПМДН. Отже, вивчення маркерів, які б відображали морфологічні зміни за допомогою неінвазивних методів діагностики, є надзвичайно актуальним [25, 34].

1.2. Артеріальна гіпертензія та ураження нирок

Артеріальна гіпертензія – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. За даними офіційної статистики МОЗ, на 1 січня 2011 року в Україні зареєстровано 12 122 512 хворих на АГ, що становить 32,2 % дорослого населення країни [1].

Незважаючи на розробку нових ефективних лікарських препаратів, АГ залишається провідною причиною смерті. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на 2014 рік, АГ обумовлює 17 млн. смертей за рік і вкорочує життя пацієнтів на 5 років [154]. У структурі причин ХНН АГ займає друге місце, складаючи близько 30 % хворих [39, 45, 46].

Ренопаренхіматозна АГ – друга за частотою причина хронічного підвищення АТ після есенціальної [21, 68]. Поширеність АГ серед хворих на ХГН складає близько 60 % [13, 47, 75, 88], а частота її різко зростає в міру зниження функції нирок, досягаючи 85-92 % у стадії термінальної НН [13, 47, 68].

Нирка відіграє провідну роль у патогенезі АГ й одночасно є одним із її органів-мішеней. Центральною ланкою цього хибного кола є РААС, ендотелійзалежні чинники та їх антагоністи – натрійуретичні пептиди і калікреїн-кінінова система [10, 35]. При активації РААС і симпатичної нервової системи розвивається дисфункція ендотелію і хронічне системне запалення. Поєднання кардіальної і ниркової дисфункції призводить до ремоделювання міокарда, судинної стінки, ниркової тканини та прискореного зниження функціональної здатності кожного з органів [35, 41, 68].

Необхідність раннього виявлення ураження нирок у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи для стратифікації ризику і вибору тактики лікування пояснює появу такого наднозологічного поняття, як "кардіоренальний континуум" [30, 93, 125]. Концепція кардіоренального континууму ґрунтується на існуванні взаємно

впливаючих патогенетичних чинників, які несприятливо діють на контрактильну здатність міокарда і визначають прогресуюче зниження функції та виживання нирок [125]. До появи цього поняття привела доведена синергічність зазначених взаємовідносин, опосередкована залученням у патологічний процес різноманітних гемодинамічних, метаболічних, структурно-функціональних чинників, нейрогуморальної та прозапальної активації [8]. Імовірність розвитку ниркової дисфункції у хворих з АГ значно вище, ніж у популяції, а поєднання будь-яких двох чинників серцево-судинного ризику підвищує вірогідність розвитку ХХН майже в 4 рази [150]. Навіть при неускладненому перебігу есенціальної гіпертонії, за даними дослідження RUMA, помірне зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) призводить до подвоєння ризику кардіальної смерті [36]. Крім того, існує тривалий період прихованої ниркової дисфункції, коли результати загальноприйнятих тестів оцінки стану нирок залишаються незмінними впродовж десятиліть. Поява явних клінічних маркерів НН, як правило, спостерігається у термінальній стадії ХНН [12, 38, 45].

Під гіпертензивною нефропатією розуміють патологічний процес, який полягає в ремоделюванні ниркової тканини (гломерулосклероз, тубулоінтерстиціальний фіброз) внаслідок системної АГ, і порушення ауторегуляції ниркового кровотоку, що проявляється мікроальбумінурією (МАУ), ПУ та/або стійким зниженням ШКФ [1].

Сьогодні немає специфічних клінічних ознак, які б чітко вказували на наявність гіпертензивної нефропатії. Критеріями ураження нирок у хворих на АГ є зниження ШКФ менше $60 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$ (що відповідає збільшенню рівня креатиніну у сироватці крові більше 133 мкмоль/л у чоловіків і більше 115 мкмоль/л у жінок) та наявність альбумінурії більше 300 мг/добу [1]. Також до цього часу використовуються клінічні критерії діагностики, запропоновані ще S.D. Schlessinger і співавт. у 1994 році. Це поява змін в аналізах сечі і порушення функції нирок на тлі тривало

існуючої АГ, обтяжений сімейний анамнез щодо гіпертонії, наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) і низька ПУ [168].

Питома вага гіпертензивної нефропатії у структурі ниркових хвороб, з приводу яких виконують пункційну біопсію нирки, дорівнює лише 1,8-2,5 % [149], загальне і ниркове виживання цих хворих відносно невелике. Так, за даними В.Е. Vikse (2003), у 32 % пацієнтів з гіпертонічним нефросклерозом, підтвердженим гістологічно, незважаючи на антигіпертензивну терапію, впродовж 13 років розвивається термінальна НН [189]. Цей факт звертає увагу клініцистів на важливість виявлення ураження нирок на ранніх стадіях і за допомогою неінвазивних методів.

Основний механізм ураження нирок у хворих на АГ – це ішемія, зумовлена звуженням ниркових судин. У міру збільшення тривалості і частоти епізодів АГ наростають структурні зміни стінки ниркових судин, які призводять до підвищення опору кровотоку. В артеріолах і міждолькових артеріях спочатку визначається помірна гіпертрофія середньої оболонки, яка, на тлі перебігу АГ, призведе до розвитку ригідності артеріол. Це сприяє безперешкодній передачі високого АТ на судини клубочків, що збільшує інтрагломерулярний тиск [1]. Через механічне навантаження на поверхню ендотеліоцитів підвищується проникність БМК клубочків для різних білкових компонентів плазми. У результаті порушується ультрафільтрація, збільшується транскапілярний градієнт і виникає МАУ [3]. Протеїнурія є нефротоксичною *per se*, тому що викликає пошкодження ниркового інтерстицію. Посилена фільтрація білка через базальну мембрану призводить до збільшення його реабсорбції в проксимальних канальцях, клітини яких, перевантажені надмірною кількістю білка, активізують вазоактивні та запальні механізми. Наслідком є звільнення відповідних прозапальних і вазоконстрикторних чинників, які викликають трансдиференціацію клітин клубочків, проліферацію фібробластів, фіброгенез і зморщування нирок [1, 39].

Важливу роль у прогресуванні ураження нирок відіграє активація внутрішньониркової РААС з основним ефекторним пептидом Ang II. Підвищене утворення Ang II в нирках супроводжується гіпертрофією, проліферацією мезангіальних та інтерстиціальних клітин, посиленням міграції макрофагів/моноцитів, а також підвищеним синтезом колагену і фібронектину, що веде до склерозу ниркової тканини [23, 49]. У міру прогресування склеротичних змін розвивається оклюзія клубочків й атрофія каналців, а гіперфільтрація, яка спостерігалась на початку, змінюється гіпофільтрацією, що супроводжується підвищенням рівня креатиніну і сечовини у сироватці крові та появою клінічних симптомів ХНН [20, 46, 153].

Однією з основних проблем нефрології завжди було вивчення механізмів прогресування захворювань нирок і розвитку ХНН [12, 45]. Однак інтерес дослідників більшою мірою зосереджений на формуванні ураження клубочкового апарату нирки, що обумовлено тісним взаємозв'язком гломерулосклерозу з атеросклерозом і значущим підвищенням ризику серцево-судинних і ниркових ускладнень, а також погіршенням віддаленого прогнозу [4, 141]. Тим не менш, важливу роль у розвитку стійких порушень функції нирок відіграє ТІТ. На думку ряду дослідників, зниження рівня клубочкової фільтрації корелює, головним чином, із ступенем тубулоінтерстиціальних, а не клубочкових ушкоджень, і більшість патологічних змін, які визначають результат захворювань нирок, відбувається саме в нирковому інтерстиції [2, 32, 167]. Таким чином, відносно збережена структура клубочка не завжди передбачає нормальне функціонування нефрона, тому для ранньої діагностики ураження нирок при АГ важливо використовувати методи, які оцінюють функцію клубочка і стан ТІТ.

Інтерстиціальна тканина нирки являє собою комплекс із пухкої сполучної тканини, кровоносних, лімфатичних капілярів і нервових волокон, які оточують нефрони і системи вивідних каналів. Інтерстицій з

усіх боків оточений базальними мембранами каналців і має тісний анатомічний контакт з ними, що обумовлює виникнення патологічного каскаду реакцій при пошкодженні одного з утворень [5]. Нирковий інтерстицій не є пасивним простором, тому що бере активну участь практично в усіх обмінних процесах, які протікають між каналцями і судинами ниркової паренхіми. Інтерстицій впливає на клубочкову фільтрацію опосередковано через каналцево-клубочковий зворотний зв'язок, регулює ріст і диференціювання паренхіматозних клітин, які обумовлюють еластичність перитубулярних судин [4].

Традиційні уявлення про механізми ураження ТІТ при АГ припускають, що процес ниркового ураження починається із залучення артерій середнього і дрібного калібру (у вигляді гіпертрофії міоцитів і медії, дегенерації гіаліну і склерозу), що, у свою чергу, призводить до трансмісії підвищеного системного АТ на капіляри клубочка та розвитку гломерулосклерозу, ішемії інших структур нефрону, каналцевій атрофії та ІФ [12, 45]. Дослідження W. Kriez et al. (2005) продемонстрували додаткові механізми ураження ТІТ при первинному залученні клубочків [146]. Дегенеративні і запальні процеси викликають формування клітинних мостів і фібротичну адгезію між судинним клубочком і Боуменовою капсулою, що викликає відхилення частини клубочкового фільтрату у перігломерулярну зону.

Деякі вчені в якості першого етапу ураження нирки при АГ вважають саме залучення каналців та інтерстицію. Так, L. Tylicki et al. (2011) у своїх дослідженнях продемонстрували підвищення екскреції з сечею маркерів ураження каналців (N-ацетил-бета-D-глюкозамінідази) у пацієнтів з нелікованою первинною АГ без очевидних ознак судинного або клубочкового пошкодження [5]. Автори припускають, що в реалізації процесу запалення при ТІТ залучаються цитокіни, фактори росту та вазоактивні молекули, які сприяють розвитку ураження ниркових

клубочків і судин. Деякі автори стверджують, що ураження ТІТ – пріоритетний механізм розвитку гіпертензивної нефропатії [2].

Хронічне ушкодження епітеліальних клітин каналців може бути прямим, розвиваючись під дією токсинів внаслідок каналцевої ішемії, або непрямим, опосередкованим імунозапальними реакціями. Дослідження на експериментальних моделях підтверджують важливість останніх [5]. Чітко встановлено, що в ниркових каналцях може спостерігатися виражена активація альтернативного шляху зв'язування комплементу з подальшим залученням запальних клітин і вивільненням відповідних цитокінів. У свою чергу, пошкоджені епітеліальні клітини також починають секретувати цитокіни та експресувати поверхневі маркери, які призводять до надлишкової депозиції інтерстиціального матриксу, а також утворення фіброзної тканини [129]. Саме вираженість фіброзу ТІТ вважають найточнішим предиктором незворотної втрати ниркової функції і прогресування ХНН [107].

Таким чином, ураження ТІТ – багатокомпонентний процес. Доведена значущість РААС, системного запалення, ремоделювання судин у патогенезі ураження ТІТ при АГ [1, 2, 5, 32, 40, 167]. Очевидно, що дана проблема актуальна для подальшого вивчення кардіоренального континууму, оскільки залучення ТІТ при АГ веде до прогресування ниркової дисфункції. Однак аналіз літературних джерел показав, що тубулоінтерстиціальному ураженню при ГХ присвячено вкрай мало досліджень.

На різних етапах кардіоренального континууму виявляються відповідні маркери ураження нирки [8, 38]. Чим раніше буде розпізнаний патологічний нирковий процес, тим швидше можна буде на нього впливати, тим самим уповільнювати прогресування ураження нирок, а може, і зупинити його.

В даний час про ураження ТІТ не можна судити за рутинними показниками, а тому потрібні більш чутливі маркери. Інструментальні

методи можуть бути корисними для діагностики вторинної гіпертензії, але малоінформативні на ранніх стадіях ураження нирок при ГХ [2]. Диференційно-діагностична цінність радіоізотопної ренографії дуже відносна: зміна ренограми не має нозологічної специфіки, а лише дозволяє встановити, на якому рівні порушена функціональна здатність нирок [20]. Гістологічне дослідження нирок при пошкодженні ТІТ показує лише неспецифічні зміни ниркової тканини: ІФ, атрофія каналців, склероз судин. Проведення даного дослідження недоцільне на ранніх стадіях ГХ [4, 6, 49]. Сцинтиграфія нирок, або радіонуклідне сканування, дає можливість оцінити функцію кожної нирки окремо. Для вивчення каналців використовується радіоактивний медичний препарат технецій, DMSA (Tc^{99m} DMSA). В. Н. Lee (2009) показав, що технецій (99m) Tc -DMSA фільтрується в ниркових каналцях і потім піддається опосередкованому мегаліном і кубіліном ендцитозу в проксимальних каналцях, тому при зниженні його поглинання ниркою у пацієнтів навіть з нормальним кліренсом креатиніну можна говорити про ураження проксимальних каналців [117]. Недоліком даного методу є його висока вартість і неможливість його застосування як скринінгового методу обстеження нирок.

На сьогодні ураження клубочкового апарату і ТІТ у хворих на ГХ своєчасно не розпізнається [2, 20, 21]. А важливість даного процесу прийнято недооцінювати, у зв'язку з чим особливої актуальності набуває розробка нових неінвазивних способів діагностики, які дозволять на ранніх стадіях АГ діагностувати ураження нирок і почати адекватне лікування.

Таким чином, рання діагностика ураження нирок при ГХ залишається актуальним питанням. Виявлення маркерів раннього ураження клубочкового апарату та ТІТ дозволить запобігати прогресуванню кардіоренального континууму до термінальної НН та оцінювати ефективність лікарських засобів на ранніх етапах захворювання.

1.3. Маркери ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок

За сучасними уявленнями, ідеальний біомаркер повинен з'являтися на ранніх стадіях захворювання, указувати на тяжкість процесу, мати прогностичну силу, високу чутливість і специфічність. Крім того, такий маркер повинен бути економічно доступним для моніторингу ефективності терапії [11, 37, 188]. Більше того, існування певної експозиції між виникненням і клінічною маніфестацією хвороби дає можливість використовувати цей підхід як діагностичний метод на субклінічних стадіях захворювання.

Дотепер маркерами ураження нирок є креатинін крові, визначення ШКФ та альбумінурія, які відображають функцію нирки та мають прогностичну цінність [97, 144, 160, 164]. Однак відомо, що вміст креатиніну не здатний адекватно відобразити незначні коливання ШКФ, а також зазнає впливу різних позаренальних чинників, таких як характер харчування, маса тіла, гендерні, вікові та етнічні відмінності [23, 116]. Крім того, при порушенні функції більшої частини ниркової тканини рівень креатиніну крові може залишатися в межах референтних значень завдяки великому функціональному резерву нирок, найчастіше його підвищення починається тільки після зниження ШКФ на 50 % і нижче [23]. У зв'язку з цим визначення сироваткової концентрації креатиніну не може розглядатися як достатньо чутливий маркер функції нирок.

Альбумінурія відноситься до так званих скринуючих маркерів, основним недоліком яких є нездатність відобразити динаміку досліджуваних змін і відносно низька специфічність [3, 97]. Не у всіх пацієнтів, у яких спостерігається МАУ, при електронній мікроскопії можна виявити зміни в структурі клубочків. У серії крупних проспективних досліджень було доведено, що наявність МАУ є показником

генералізованої дисфункції ендотелію судин, а не тільки клубочкового апарату [20, 52, 152].

У клінічній практиці найчастіше використовується визначення ШКФ. Це більш точний показник для оцінки функціонального стану нирок, ніж концентрація креатиніну сироватки. До 40 % осіб зі зниженою ШКФ мають рівень креатиніну сироватки в межах норми [37, 164]. Найпоширенішими є формули розрахунку ШКФ Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault), рівняння, отримане в дослідженні MDRD (Modification of Diet in Renal Disease trial) [140]. Обидві формули дозволяють виявити незначні порушення функції нирок, навіть при нормальному рівні креатиніну сироватки. Загальним недоліком є їх похибка при нормальних або незначно знижених значеннях ШКФ [140, 142, 146]. Найдосконалішою є формула СКД-ЕПІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), в якій враховуються раса, стать, вік, рівень креатиніну сироватки крові. Розрахунок ШКФ за цією формулою, у порівнянні з Cockcroft-Gault і MDRD, дає результати, найточніше зіставні з даними, отриманими при оцінці кліренсу ^{99m}Tc -ДТПА, в тому числі і при збереженій функції нирок [71, 148].

У зв'язку з цим увагу дослідників привертає пошук нових біологічних маркерів, які відповідають сучасним вимогам, включаючи можливість спостереження їх концентрації, мають достатній діагностичний і прогностичний потенціал [105, 181].

На сьогодні можна виділити ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), цистатин С, інтерлейкін-18, які в певній мірі забезпечують можливість детекції клубочкового і тубулярного ураження [160]. Так, CysC в більшій мірі відображає порушення функції клубочків, тоді як NGAL та IL-18 розглядаються як маркери переважно тубулярного ураження [20, 92, 106, 174].

NGAL – це невелика молекула з масою 25кДа, яка складається з 178 амінокислот. Молекули NGAL знаходяться в біологічних рідинах переважно у формі мономерів, лише невелика їх частка представляє собою димерну або тримерну структуру. Спочатку NGAL був виявлений у желатиназі (матриксна металопротеїназа-9) нейтрофілів людини, що й визначило його назву [61]. Згодом була продемонстрована експресія NGAL і в інших клітинах людини, зокрема в адіпоцитах, респіраторному та клітинному епітелії, гепатоцитах, ниркових каналцях, імунних клітинах [124]. NGAL є переносником різних лігандів, в тому числі сідерофорів, які продукуються бактеріями з метою транспортування іонів заліза, необхідних для нормального функціонування бактеріальної клітини. Ця властивість визначає бактеріостатичний ефект даної молекули, оскільки, пов'язуючи сідерофори мікроорганізмів, NGAL обмежує надходження в них заліза, що веде до зменшення бактеріального росту [61]. Є дані про здатність NGAL пригнічувати процеси апоптозу, стимулювати проліферацію й епітелізацію, що можна віднести до його цитопротекторних властивостей [156].

Використання NGAL в якості маркера ниркового пошкодження вперше було запропоновано у 2003 році [120]. Спочатку припускали, що нирка є єдиним джерелом підвищення концентрації молекули в біологічних рідинах, однак згодом експериментальні та клінічні дослідження кінетики NGAL продемонстрували існування двох пулів. Перший називається системним і визначає концентрацію NGAL у сироватці крові [69]. При ураженні нирок підвищується синтез речовини у всіх тканинах організму, які, як вважається, беруть участь у запуску природного механізму захисту ниркової тканини й обумовлюються цитопротективними властивостями NGAL [156]. Підвищення концентрації NGAL у сироватці крові обумовлено як накопиченням внаслідок зниження фільтраційної функції нирок, так і посиленою реабсорбцією даного білка в проксимальних каналцях, яка здійснюється за механізмом мегалін-

опосередкованого ендоцитозу, забезпечуючи рециркуляцію NGAL. Другий пул називається сечовим й обумовлений збільшенням синтезу NGAL безпосередньо у клітинах тубулярного епітелію дистальних канальців під дією шкідливого чинника [69, 169].

NGAL традиційно розцінюють як досить чутливий і специфічний маркер гострого пошкодження нирок (ГПН), збільшення рівня якого значно випереджає за часом подальше підвищення рівня сироваткового креатиніну [155, 156]. Дослідження показують, що при ураженні канальців нирок відбувається підвищення рівня NGAL як у крові (у 7-16 разів), так і в сечі (у 25-100 разів) [92, 101, 145, 156]. Також авторами зазначалося, що будь-яка екскреція NGAL в сечу відбувається тільки тоді, коли є ураження проксимальних ренальних канальців [92, 169]. В останніх дослідженнях NGAL розглядається як маркер діагностики і прогнозу не тільки ГНН, а й ХХН різної етіології [23, 120, 131, 155].

Різні автори прийшли до єдиної думки, що у хворих на ХХН рівні NGAL корелюють з активністю процесу [43, 157, 160]. Наприклад, одні з них показали, що середній рівень NGAL в сечі у хворих з високою активністю ХГН з нефротичним синдромом значно перевищував середній рівень NGAL у хворих на ГН в стадії ремісії. Крім того, для оцінки активності процесу найважливішим є вимірювання NGAL саме у сечі [43]. В іншому дослідженні у пацієнтів з ХГН рівень NGAL був підвищений і корелював з рівнями креатиніну сироватки, ШКФ і ПУ [157, 186]. У даної групи рівень NGAL був сильним і незалежним маркером прогресування ХХН [157, 186].

Значення NGAL як раннього маркера тубулоінтерстиціального ураження було вивчено у хворих з діабетичною нефропатією [147, 158, 180]. Однак дані про застосування NGAL у хворих на ХГН поодинокі. NGAL сечі вивчався як ранній маркер ураження тубулоінтерстиція при ІgА-нефропатії [134, 185] та у дітей з тубулярною дисфункцією, при якій спостерігався найвищий рівень NGAL сечі [171].

Є лише окремі дослідження щодо NGAL при АГ [112, 175, 180] і тільки в одному йшлося про перевагу NGAL, як маркера гіпертензивної нефропатії, але у хворих педіатричного профілю [135]. В іншому автори тільки припускали, що NGAL може стати незалежним і високоспецифічним маркером раннього ураження нирок при АГ [83]. Але в жодному дослідженні не йшлося про визначення NGAL як маркера тубулоінтерстиціального ураження при АГ.

Цистатин С – це поліпептидний ланцюг, який складається із 120 амінокислот, з молекулярною масою 13 кДа. CysC відноситься до сімейства білків, які є інгібіторами цистеїнових ендopeптидаз (протеаз) [61]. Цистеїнові протеази – це внутрішньоклітинні ферменти, які каталізують розпад поліпептидів. CysC відноситься до інгібіторів лізосомальних протеїназ і продукується всіма ядерними клітинами організму, таким чином оберігаючи його від неконтрольованої активації протеолізу власних білків. CysC надходить з клітин у кровотік рівномірно, його сироваткова концентрація підтримується на постійному рівні [106, 132]. Невелика молекулярна маса і низька спорідненість до інших сироваткових білків визначають здатність даної молекули вільно фільтруватися в ниркових клубочках, надходити до каналців, повністю реабсорбуватися за рахунок мегалін-кубулін-опосередкованого ендцитозу і потім повністю метаболізуватися в епітеліоцитах проксимальних каналців, внаслідок чого в нормі CysC екскретується з сечею у мінімальних кількостях [31, 61]. Згідно з численними дослідженнями, в нормі сироваткові рівні CysC обумовлені постійною швидкістю його синтезу та виведення з організму, яка визначається переважно ренальними функціями, а також практично не залежать від віку, статі, ваги [95, 106], що дозволяє визначати ШКФ у людей з нестандартною статурою, дефіцитом або надмірним розвитком м'язової маси тіла, у дітей, літніх, хворих з ожирінням і вагітних [71].

Мета-аналіз, який узагальнює результати спостережень близько 4500 пацієнтів, показав, що CysC дає найточніші до реальних значень ШКФ, ніж креатинін [122]. Так, коефіцієнт кореляції концентрації CysC з ШКФ становив 0,92 проти 0,74 для креатиніну. Значення AUC ROC (area under curve of receiver operator characteristic) для CysC становило 0,93 проти 0,84 для креатиніну [122]. Ряд інших досліджень також демонструють перевагу CysC відносно оцінки ШКФ, особливо при нормальній і незначно зниженій ШКФ [59, 170, 173].

Відомо, що CysC є високочутливим маркером серцево-судинних ускладнень у хворих з АГ [136, 176, 181], але дані щодо використання CysC як маркера клубочкового ураження при АГ поодинокі. Деякі автори лише припускають, що CysC може бути індикатором субклінічного захворювання нирок при АГ [83, 115, 177], а його підвищені сироваткові рівні дозволяють проводити ранню діагностику гіпертензивної нефропатії [108, 172].

Таким чином, CysC є чутливим і специфічним маркером визначення ШКФ, що дає підстави для його використання як діагностичного індикатора ураження клубочкового апарату при ХГН та АГ. Відсутність даних літератури з цього питання робить це припущення дуже перспективним.

Інтерлейкін-18 – це прозапальний цитокін, який бере участь у реакціях як вродженого, так і набутого імунітету. Він продукується великою кількістю клітин, в тому числі макрофагами, остеобластами, клітинами ниркового і кишкового епітелію [61, 91]. В експериментальних дослідженнях з використанням специфічного інгібітора (антитіла) даного цитокіну була доведена його роль у патогенезі гострого ішемічного канальцевого некрозу [127]. Згодом була виявлена підвищена екскреція ІЛ-18 з сечею у мишей з гострим ішемічним канальцевим некрозом, що поєднувалось із збільшенням експресії цитокіну в нирковій тканині [113, 119]. Це зумовило появу клінічних досліджень, спрямованих на з'ясування

можливої ролі IL-18 в діагностиці ГПН, чому присвячена значна кількість повідомлень [132, 182, 183].

В іншому дослідженні була продемонстрована асоціація 607CC-генотипу гена IL-18 і 405GG-генотипу гена ендотеліального фактора росту зі схильністю до розвитку гломерулонефриту [137]. Проте найбільше число досліджень присвячено участі IL-18 в нирковому ураженні при системному червоному вовчаку [103, 118, 133]. В цих спостереженнях автори роблять висновок, що високий рівень IL-18 в сечі відображає активність процесу при захворюваннях з тубулоінтерстиціальним компонентом. На підтвердження цього є дані вчених, які встановили кореляцію між рівнем IL-18 у сечі та ураженням ТІТ нирок у пацієнтів з IgA-нефропатією, [174, 184] й оцінювали IL-18 в сечі як маркер тубулярного ураження на ранніх стадіях нефропатії при цукровому діабеті 2 типу [110]. Іншими дослідниками показаний зв'язок між підвищенням рівня цитокіну, зниженням ШКФ і збільшенням рівня креатиніну плазми у хворих на цукровий діабет 1 типу [81].

Треба зазначити, що вивченню рівнів IL-18 у хворих на ХГН присвячено вкрай мало робіт [33], також недостатньо даних про дослідження IL-18 як маркера раннього ураження нирок при АГ [135].

Таким чином, CysC, NGAL та IL-18 є перспективними маркерами оцінки клубочкового і тубулярного ураження у хворих на ХГН і ГХ. Однак застосування даних маркерів обмежене неоднозначністю інтерпретації отриманих даних і невеликою доказовою базою, що залишає це питання актуальним. Крім того, в жодному дослідженні не було вивчено клінічне значення усіх трьох показників (NGAL, CysC та IL-18), що може підвищити їх діагностичне і прогностичне значення при ХГН та АГ. Раннє застосування маркерів дозволить не тільки виявити хворих з нефропатією і визначити прогноз захворювання, але й визначити стратегію лікування [3].

1.4. Органопротекторні ефекти раміприлу

Активація РААС займає одне з центральних місць у патогенезі і прогресуванні АГ і ГН [27, 39, 55, 66, 67, 77]. Ключовий гормон РААС – Ang II, який має велике самостійне значення у пошкодженні нирок, діє через рецептори AT1 та AT2. Активація AT1-рецепторів призводить до вазоконстрикції, стимуляції росту, активації фібробластів і міоцитів. Через AT2-рецептори Ang II викликає вазодилатацію та антипроліферативну відповідь, а також збільшення апоптозу. Таким чином, більшість з пошкоджуючих ефектів Ang II пов'язано з AT1-рецепторами [77]. Численні дослідження вірогідно доводять значення Ang II в ініціації та прогресуванні нефросклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу [27, 51, 56, 66, 77]. Саме ці уявлення є базою для сучасної стратегії нефропротекції, яка ґрунтується на фармакологічному інгібуванні РААС.

В даний час препарати, які пригнічують РААС, тобто іАПФ, є препаратами першого ряду в лікуванні пацієнтів з АГ і ГН [9, 24, 57, 67]. Інгібітори АПФ зменшують несприятливий вплив РААС, блокуючи утворення Ang II і деградацію брадикініну, покращуючи ендотеліальну функцію та моделюючи процеси запалення [72]. Крім цього, основними механізмами дії іАПФ є зменшення периферичного судинного опору, зниження плазмової концентрації адреналіну, норадреналіну і вазопресину з одночасним збільшенням продукції оксид азоту. Препарати цієї групи мають антипроліферативні ефекти, які реалізуються шляхом зменшення гіпертрофії міокарда і стінок судин, проліферації екстрацелюлярного матриксу, блокади факторів росту та запалення [21]. Ренальний вплив іАПФ включає зменшення резистентності ниркових судин, збільшення ренального кровотоку і гломерулярної фільтрації, попередження появи альбумінурії та зменшення швидкості прогресування НН. Також іАПФ затримують розвиток атеросклерозу [28, 50, 67].

Серед усіх класів антигіпертензивних препаратів іАПФ мають найкращу нефропротекторну дію (зменшення ПУ та уповільнення зниження ШКФ) [1, 9, 39, 96, 166]. Застосування іАПФ приводило до зменшення ПУ на 40-45 %, порівняно зі зниженням на 15-20 % у пацієнтів, які лікувалися іншими класами препаратів, при однаковому зниженні АТ [104]. За результатами метааналізу 11 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких порівнювали різні види антигіпертензивної терапії (з іАПФ і без) у хворих з недіабетичними захворюваннями нирок, використання даного класу препаратів асоціювалося з більш низьким ризиком як розвитку термінальної стадії ХНН, так і збільшення рівня креатиніну [100]. Терапія іАПФ забезпечувала ренопротекторний ефект незалежно від гіпотензивної дії [100].

Нефропротекторні властивості іАПФ пов'язують з їх здатністю усувати спазм *vas efferens* у ниркових клубочках і тим самим зменшувати або припиняти гіперфільтрацію, блокувати гіпертрофічні процеси, гальмувати накопичення позаклітинного матриксу в клубочках нирок, зменшувати проникність клубочкових капілярів для білків, запальну реакцію та знижувати фібропластичну активність у ТІТ [3, 72]. У клініці це проявляється поступовим зменшенням швидкості прогресування ПУ, а нерідко і нормалізацією екскреції білка нирками. Застосування іАПФ приводить до поліпшення функції нирок, у тому числі на тлі АГ. Особливе значення цей нефропротекторний ефект має на ранніх стадіях, коли у пацієнта є МАУ і коли можливо не тільки призупинити прогресування нефропатії, а й сприяти її зворотньому розвитку [99]. Блокада РААС забезпечує системний підхід до нефро- та кардіопротекції у хворих з АГ і ГН. Така стратегія не тільки захищає нирки від подальшого пошкодження, а й запобігає прогресуванню серцево-судинних захворювань [21, 45].

Раміприл – тривало діючий іАПФ, який пригнічує активність РААС як мінімум на двох рівнях: формування Ang II і секреції альдостерону, і, крім того, стимулює продукцію брадикініну. Завдяки цьому препарат

позитивно впливає на ряд ключових патологічних процесів: АГ, ендотеліальну функцію, системне запалення та атерогенез [82]. Раміприл – це препарат з двома основними шляхами виведення (переважно виводиться нирками (60 %), метаболізується в печінці з утворенням активного метаболіту раміприлату. Серед аналогів раміприл відрізняється максимальною тривалістю дії (період напіввиведення раміприлату становить 13-17 годин) і вираженою ліпофільністю, тканинною афінністю. Перша перевага має ключове значення в досягненні стійкої фармакологічної дії та прихильності хворого до лікування. Друга – потенційно важлива для повноти ефектів і максимальної їх вираженості [178]. Гіпотензивний ефект раміприлу розвивається приблизно через 1-2 години, досягає максимуму в межах 3-6 годин і триває не менше 24 годин [19].

У проспективному рандомізованому відкритому дослідженні PRISMA I було показано, що одноразовий прийом раміприлу забезпечує ефективне зниження АТ протягом доби, у тому числі і в ранкові години, що важливо для профілактики серцево-судинних ускладнень [163].

До клінічно значущих результатів лікування раміприлом слід віднести зменшення смертності від серцево-судинних ускладнень [14]. Застосування препарату у хворих на АГ, незалежно від його впливу на АТ, приводить до регресії ГЛШ. Раміприл має більшу здатність пригнічувати процеси ремоделювання ЛШ у хворих з АГ, ніж інші лікарські засоби, зокрема бета-адреноблокатори [82]. Дослідження AASK у гіпертензивних хворих (афроамериканців) із нефропатією показало, що раміприл ефективніше попереджує прогресування нефропатії, ніж амлодипін чи метопролол [94].

У дослідженні DIABHYCAR оцінювалася ефективність застосування малих доз раміприлу (1,25 мг/сут.) у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною функцією нирок, МАУ або персистуючою ПУ [123]. Незважаючи на відсутність зниження серцево-судинної

летальності у даної групи хворих, виявлено достовірне зменшення ПУ та зникнення МАУ. Схожі результати, які підтверджують нефропротекторний ефект малих доз раміприлу, отримані в дослідженні ATLANTIS у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу без АГ [179]. Досвід численних великих клінічних досліджень показує, що основні органопротекторні властивості проявляються при застосуванні раміприлу в дозі 5-10 мг/добу. [82]. Але слід зазначити, що в літературі є дані про те, що нефропротекторні ефекти раміприлу не мають дозозалежного характеру [14, 19]. Таким чином, аналіз наукових літературних джерел демонструє здатність раміприлу до надійного контролю рівня АТ і додаткові переваги, пов'язані з кардіо- та нефропротекторними якостями препарату.

Основними критеріями ефективності терапії іАПФ, крім гіпотензивного ефекту, є зниження рівня МАУ або ПУ та поліпшення функції нирок – підвищення ШКФ. Проте дані показники не відображають органопротекторні властивості іАПФ у повному обсязі. Крім того, необхідні маркери, які дозволять оцінювати нефропротекторне лікування на ранніх етапах захворювання.

На сьогодні немає діагностичних лабораторних показників, які відображають ураження клубочкового апарату і ТІТ нирок. Аналіз літератури показує, що перспективними в цьому напрямку маркерами є NGAL, CysC та IL-18. Якщо їх роль в оцінці клубочкового і тубулярного ураження буде доведена, рівні NGAL, CysC та IL-18 можуть розглядатися як особлива терапевтична мішень і критерій ефективності нефропротекторної терапії [105, 139, 150, 159]. При екстраполяції результатів досліджень, присвячених різним якостям іАПФ, а особливо нефропротекторним, можна припустити, що сприятливий ефект хронічної блокади РААС щодо впливу на NGAL, CysC та IL-18 більш ніж очікуваний.

Дані літератури, які свідчать про вплив лікарських препаратів, що блокують РААС, на рівень NGAL, CysC та IL-18 при АГ і ГН нечисленні. В одному з досліджень рівень CysC оцінювався у хворих з ГХ, знижувався під дією терапії валсартаном [187]. В іншому під спостереженням перебувало недостатньо пацієнтів для статистично достовірних результатів з недіабетичними захворюваннями нирок. Терапія раміприлом у дозі 5 мг протягом 2 міс. знижувала рівень CysC у сироватці крові [128]. Зниження рівня CysC спостерігалось також під дією раміприлу у хворих з діабетичною нефропатією [139]. Аналіз літератури показує, що висновки авторів перспективні, але не мають достатньої доказової бази.

Вплив раміприлу на рівень IL-18 і NGAL при АГ і ГН не вивчено. У літературі є дані про дослідження пацієнтів з гострим коронарним синдромом і терапії раміприлом. Було показано зниження рівня IL-18 під дією лікування низькими дозами раміприлу (2,5-5 мг) [71]. M. Kasahara et al. (2009) продемонстрували динамічне зниження екскреції NGAL з сечею у хворих з АГ під впливом 3-місячної терапії блокаторами рецепторів ангіотензину II [165]. Інші дослідники показали зменшення виділення NGAL з сечею у хворих з діабетичною нефропатією після лікування лізиноприлом [158].

Отже, дані літератури демонструють, що питання про вплив раміприлу на маркери клубочкового і тубулярного ураження залишається невивченим. Стратегія, спрямована на ранню діагностику змін клубочкового апарату і ТІТ нирок при ГН і АГ, дозволить почати своєчасне нефропротекторне лікування з метою уповільнення або зупинення прогресування нефропатії і, разом з тим, зниження серцево-судинного ризику та поліпшення прогнозу у пацієнтів. Таким чином, дослідження показників добового моніторингу АТ (ДМАТ) і ехокардіоскопії (ЕХО-КС), особливостей морфологічної картини ХГН, її зв'язок із біомаркерами NGAL, CysC, IL-18 у хворих на ГХ і ХГН та їх динаміка в процесі терапії раміприлом є актуальним завданням медицини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна клінічна характеристика обстежених осіб

У комплексне дослідження з подальшим 24-тижневим спостереженням увійшло 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), які 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).

Діагноз «гіпертонічна хвороба» був верифікований після виключення вторинних АГ, згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів і Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 року) [1, 68]; діагноз «хронічний гломерулонефрит» – на підставі клінічних, лабораторних даних і прижиттєвого морфологічного дослідження біоптатів 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). Для проведення дисертаційного дослідження отримано дозвіл комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 5 від 04.06.2015 р.).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- добровільна інформована згода на участь у дослідженні;
- вік хворих від 18 до 60 років;
- хворі на ГХ II ст.;

- хворі на ХГН;
- хворі з показником ШКФ не менше 80 мл/хв/1,73 м².

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 вирішення поставлених завдань до дослідження пацієнти були розділені на 3 групи спостереження: хворі на ГХ, хронічний гломерулонефрит з АГ, хронічний гломерулонефрит без АГ.

У першу групу увійшло 44 хворих на ГХ, 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.

Аналіз скарг у хворих на ГХ показав, що частота поширеності основних симптомів склала: головний біль – 33 (75 %) пацієнта, запаморочення – 18 (41 %) осіб, болі в ділянці серця колючого характеру – 4 (9 %) пацієнта, шум у голові та вухах – 10 (23 %) хворих, задишка інспіраторного характеру при значному фізичному навантаженні – 6 (14 %) осіб, серцебиття – 5 (12 %) пацієнтів, загальна слабкість – 15 (34 %) хворих, зниження працездатності – 6 (14 %) осіб.

При об'єктивному дослідженні виявилось, що у всіх хворих була нормальна температура тіла. Лімфатичні вузли не пальпувалися. Суглоби – без особливостей. Периферичні набряки відсутні. Шкірні покриви і видимі слизові чисті, звичайного забарвлення. Грудна клітка нормальної конфігурації, над легеньми при перкусії визначався ясний легеневий звук. При аускультатії над легеньми у 100 % пацієнтів вислуховувалось везикулярне дихання. У більшості обстежених осіб (73 %) верхівковий поштовх був резистентним, при перкусії відзначалося зміщення лівої межі

відносної серцевої тупості на 1,5-2,0 см назовні від лівої середньо-ключичної лінії (63 %). При аускультації серцева діяльність була ритмічна, акцент II тону над аортою спостерігався у 47 % осіб, а у 12 % хворих вислуховувався короткий систолічний шум на верхівці серця. В усіх обстежених хворих живіт при пальпації був м'яким, печінка не збільшена, селезінка не пальпувалася. З боку інших внутрішніх органів і систем відхилення не реєструвались. Електрокардіографічне обстеження продемонструвало наявність ознак ГЛШ у 41 % пацієнтів.

Слід зазначити, що у всіх обстежених хворих мали місце такі ураження органів-мішеней: гіпертрофія міокарда ЛШ (70 %) (за результатами ехокардіоскопії), гіпертензивна ретинопатія (5 %), МАУ (30 %) (рис. 2.1), збільшення товщини інтимо-медіального сегмента зовнішньої сонної артерії більше 0,9 мм (36 %) що дало можливість верифікувати II стадію ГХ [65].

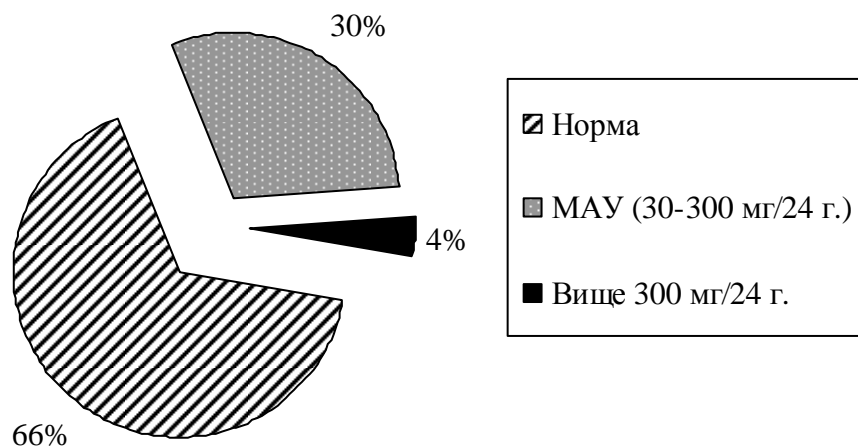


Рис. 2.1. Показник МАУ у хворих на ГХ.

При аналізі факторів ризику АГ у хворих на ГХ були виявлені такі: серцево-судинні захворювання у сімейному анамнезі, ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м²), тютюнопаління, дисліпідемія, надмірне вживання кухонної солі, стресові чинники [65].

Характеристика осіб за виявленими факторами ризику АГ представлена у табл 2.1.

Таблиця 2.1

Фактори ризику АГ у хворих на ГХ

Фактор ризику	Кількість осіб	Відсоток
Спадковість	24	55
Ожиріння	22	50
Тютюнопаління	13	30
Порушення ліпідного профілю	9	20

Як видно з наведених даних, обтяжлива спадковість щодо АГ у хворих на ГХ зустрічалась у 55 % випадків, тютюнопаління – у 30 %, розповсюдженість ожиріння у пацієнтів з АГ в цілому становила 50 %, порушення ліпідного профілю відмічалось у 20 % обстежених осіб.

Серед хворих на ГХ II ст. артеріальна гіпертензія 1 ступеня спостерігалась у 4 (10 %) пацієнтів, 2 ступінь був зареєстрований у 25 (56 %) хворих, 3 ступінь – у 15 (34 %) осіб (рис. 2.2) [1].

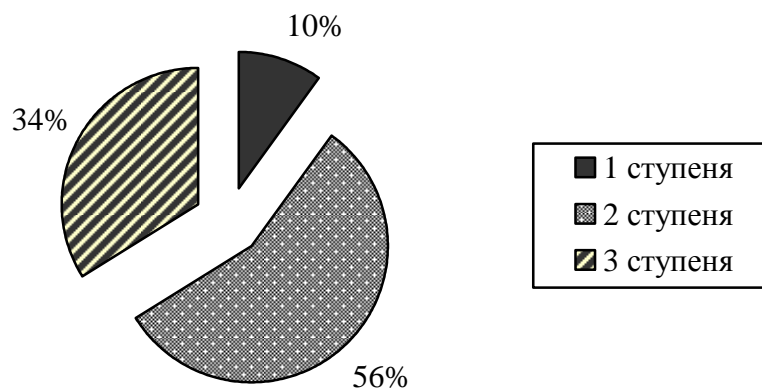


Рис. 2.2. Розподіл хворих на ГХ в залежності від ступеня АГ.

До другої клінічної групи увійшло 49 хворих на ХГН з АГ, 34 (69 %) чоловіка, 15 (31 %) жінок, які мали середній вік $36,3 \pm 2,3$ років, тривалість захворювання $87,1 \pm 9,8$ місяців.

ГРВІ, як фактор дебюту захворювання, склала 12 %, переохолодження – 10 %, ангіна – 4 %, фізичне навантаження – 2 % (рис. 2.3). У 72 % пацієнтів етіологічний фактор ХГН виявити не вдалося. У 12 % хворих на ХГН з АГ було виявлено хронічний тонзиліт.

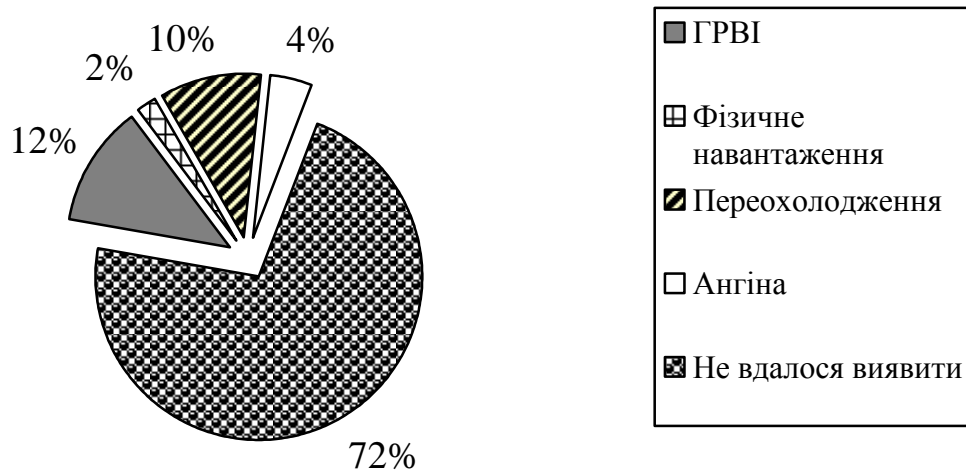


Рис. 2.3. Етіологічні фактори дебюту ХГН з АГ.

Хворі на ХГН з АГ пред'являли скарги на: головний біль – 25 (51 %) осіб, запаморочення – 2 (4 %) пацієнта, задишку – 6 (12 %) хворих, біль у поперековій ділянці – 8 (16 %) осіб, серцебиття – 9 (18 %) пацієнтів, набряки – 6 (12 %) хворих, макрогематурію – 3 (6 %) пацієнта (6 %), зниження працездатності – 10 (20 %) осіб, загальну слабкість – 18 (37 %) хворих.

При об'єктивному обстеженні у всіх хворих спостерігалася нормальна температура тіла, лімфатичні вузли не пальпувалися. Суглоби були без особливостей. Периферичні набряки гомілок виявлені у 6 (12 %) пацієнтів. Шкірні покриви та видимі слизові були чистими, звичайного забарвлення. Грудна клітина була нормальної конфігурації, над легенями при перкусії визначався ясний легеневий звук. При аускультатії над легенями у 100 % пацієнтів вислуховувалось везикулярне дихання. При

перкусії відзначалося зміщення лівої межі відносної серцевої тупості на 1,5-2,0 см назовні від лівої середньо-ключичної лінії у 39 % хворих. При аускультації діяльність серця була ритмічна, акцент II тону над аортою спостерігався у 10 % осіб, а у 8 % хворих вислуховувався короткий систолічний шум на верхівці серця. Живіт при пальпації був м'яким, печінка, селезінка були не збільшені. З боку інших внутрішніх органів та систем відхилення не виявлені. Електрокардіографічні ознаки гіпертрофії міокарду ЛШ були виявлені у 12 % пацієнтів.

Нефротичний синдром з рівнем ПУ вище 3 г/л спостерігався у 8 % пацієнтів. Сечовий синдром у вигляді низької ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурії виявлений у 86 % хворих, ПУ вище 1 г/л – у 6 %. Середній рівень добової ПУ склав $1,4 \pm 0,1$ г/доб.

При аналізі факторів ризику АГ у хворих на ХГН були виявлені наступні: обтяжлива спадковість по АГ зустрічалася у 55 % випадків, ожиріння – 22 %, тютюнопаління – у 39 % хворих на ХГН, порушення ліпідного профілю спостерігалось у 18 %, не рахуючи хворих з нефротичним синдромом.

Характеристика хворих на ХГН з АГ за виявленими факторами ризику АГ представлена у табл 2.2.

Таблиця 2.2

Фактори ризику АГ у хворих на ХГН з АГ

Фактор ризику	Кількість осіб	Відсоток
Спадковість	27	55
Ожиріння	11	22
Тютюнопаління	19	39
Порушення ліпідного профілю	9	18

За даними офісного вимірювання АТ серед хворих на ХГН АГ 1 ступеня зареєстрована у 10 (20 %) пацієнтів, 2 ступінь – у 33 (67 %) осіб та 3 ступінь – у 6 (13 %) хворих (рис. 2.4) [61].

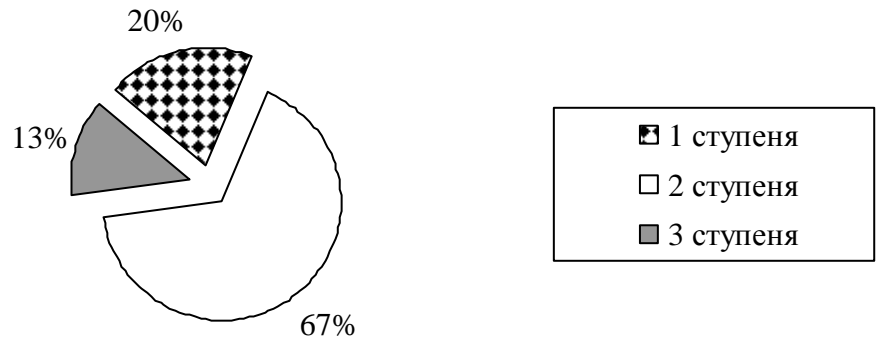


Рис. 2.4. Розподіл хворих на ХГН з АГ в залежності від ступеня АГ.

Третя клінічна група – це 32 хворих на ХГН без АГ, 20 (63 %) чоловіків, 12 (37 %) жінок, середній вік $38,7 \pm 7,5$ років, тривалість захворювання склала $47,1 \pm 6,8$ місяців.

У 44 % пацієнтів цієї групи початок захворювання був пов'язаний з ГРВІ, переохолодженням у 6 % випадків, у 50 % хворих встановити причину ХГН не вдалося. Хронічний тонзиліт було виявлено у 19 % хворих ХГН.

Більшість хворих цієї групи не мала скарг. Головний біль турбував 3 (9 %) осіб, серцебиття – 1 (3 %) пацієнта, макрогематурія – 1 (3 %) хворого, біль у поперековій області – 3 (9 %) хворих, загальна слабкість і зниження працездатності – 7 (22 %) осіб.

В об'єктивному статусі у всіх хворих спостерігалася нормальна температура тіла. Лімфатичні вузли не пальпувалися. Суглоби були без особливостей. Периферичних набряків не виявлено. Шкірні покриви та видимі слизові були чистими, звичайного забарвлення. Грудна клітина нормальної конфігурації, над легенями при перкусії визначався ясний легеневий звук. При аускультатії над легенями вислуховувалось везикулярне дихання. При перкусії відзначалося зміщення лівої межі

відносної серцевої тупості на 0,5 см назовні від лівої середньо-ключичної лінії у 9 % хворих. При аускультації серця діяльність була ритмічна, у 10 % хворих вислуховувався короткий систолічний шум на верхівці серця. Живіт при пальпації був м'яким, печінка, селезінка були не збільшені. З боку інших внутрішніх органів та систем відхилення не виявлені.

Сечовий синдром проявлявся низькою ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурією. У 66 % пацієнтів лабораторна картина трактувалась як ремісія. Середній рівень ПУ склав $0,41 \pm 0,04$ г/доб.

Аналіз факторів ризику АГ у хворих на ХГН показав: обтяжена спадковість з АГ спостерігалася у 4 (13 %) пацієнтів, тютюнопаління – 5 (16 %) осіб, гіперхолестеринемія – 1 (3 %) хворого.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, з яких було 10 (50 %) чоловіків і 10 (50 %) жінок, середній вік – $40,1 \pm 2,4$ років. Вони були обстежені для уточнення нормативів рівнів маркерів.

Статистично значущих відмінностей за рівнем гемоглобіну, альбуміну, холестерину, сечовини крові, ШКФ (Cockcroft-Gault, СКД-EPI) між групами хворих на ГХ і ХГН з АГ не виявлено ($p > 0,05$). Всі пацієнти мали збережену функцію нирок. За показником креатиніну крові хворі на ГХ та ХГН з АГ статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись, але залишались у межах норми. Рівень креатиніну в групі хворих ХГН з АГ на 26,5 % був вище ніж в групі хворих на ГХ, так, в групі хворих на ГХ він складав $80,5 \pm 14,6$ мкмоль/л, а в групі хворих ХГН з АГ – $101,9 \pm 26,4$ мкмоль/л ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$). Статистично значущих відмінностей між групою хворих ГХ та групою хворих ХГН без АГ; групою хворих ХГН з АГ та групою хворих ХГН без АГ за основними клініко-лабораторними параметрами не встановлено ($p > 0,05$).

Отже, досліджувані клінічні групи порівняні між собою за вихідними характеристиками, які відповідають вимогам репрезентативної вибірки.

Результати основних клініко-лабораторних параметрів пацієнтів досліджуваних груп представлено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Основні клініко-лабораторні параметри хворих (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН (n=81)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)
Гемоглобін, г/л	135,0±2,1	136,5±2,0 p ₁₋₂ >0,05	138,5±0,5 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Альбумін крові, г/л	43,5±0,5	42,8±0,7 p ₁₋₂ >0,05	44,1±0,2 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Холестерин крові, ммоль/л	5,7±0,2	5,6±0,3 p ₁₋₂ >0,05	4,9±0,4 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Креатинін крові, мкмоль/л	80,5±2,2	101,9±3,5 p ₁₋₂ <0,05	97,2±2,2 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Сечовина крові, ммоль/л	5,1±0,2	5,8±0,2 p ₁₋₂ >0,05	5,9±0,3 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ШКФ (Cockcroft-Gault), мл/хв/1,73 м ²	96,8±2,6	93,8±2,8 p ₁₋₂ >0,05	94,5±1,8 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	89,8±2,3	88,7±2,2 p ₁₋₂ >0,05	91,3±2,3 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05

Для реалізації мети та вирішення поставлених завдань дослідження

лікування обстежених пацієнтів проводилося 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 склала $10,2 \pm 3,6$ 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.

2.2. Методи дослідження

Всім хворим проведено загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження на початку дослідження і через 24 тижні лікування: збір скарг та анамнезу, вимірювання АТ на обох руках, на нижніх кінцівках (при вперше виявленому підвищенні АТ в осіб молодших за 45 років), аускультацию серця, судин шиї, точок проекції ниркових артерій, вимірювання маси тіла та окружності талії, лабораторне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, креатинін, холестерин, загальний білок, альбумін, печінкові проби, глюкоза, калій, натрій крові), розрахунок ШКФ за формулами Cockcroft-Gault, СКД-ЕРІ [3, 71, 79, 148], електрокардіографію у 12 стандартних відведеннях, огляд очного дна. Пацієнтам додатково проводили визначення МАУ, добової ПУ, ДМАТ, ультразвукове дослідження нирок, серця, імпульсно-хвильове дуплексне сканування брахіоцефальних артерій.

Вимір «офісного» АТ проводили за допомогою механічного сфігмоманометра, каліброваного за ртутним сфігмоманометром. Методика

вимірювання відповідає вимогам, наведеним в рекомендаціях Української асоціації кардіологів [65].

Добове моніторування АТ здійснювали осцилометричним методом за допомогою системи «CardioTens 01» («Meditech», Угорщина). В активний період АТ вимірювався кожні 15 хв, в пасивний період – кожні 30 хв. При неадекватних цифрах АТ, напруженні м'язів або рухах рукою під час реєстрації, зміщенні манжети, нечіткості чи відсутності тонів Короткова тощо вимірювання повторювалось автоматично через 1-2 хв. Після завершення добового вимірювання дані за допомогою інтерфейсного кабелю переносилися у комп'ютер для подальшого аналізу та збереження у базі даних.

При проведенні ДМАТ аналізувались такі кількісні показники [74]:

- середні значення систолічного АТ (САТ), діастолічного (ДАТ), пульсового АТ (ПАТ);
- індекс часу (ІЧ, %) – гіпертонічне навантаження – процент вимірювань АТ, що перевищують прийнятий за верхню межу рівень в загальній кількості реєстрацій (140/90 мм рт.ст. – у денний період, 120/80 мм рт. ст. – уночі);
- варіабельність САТ і ДАТ (мм рт.ст) за активний та пасивний період (оцінювалась за стандартним відхиленням від середньої величини);
- добовий індекс (ДІ, %) САТ і ДАТ – ступінь нічного зниження АТ (різниця між середньоденними і середньонічними показниками, виражена у відсотках до середньоденних показників).

В залежності від значень ДІ пацієнти розподілялись таким чином [74]:

- "Dipper" (від англ. „dip” – ківш) – пацієнти з нормальним зниженням АТ у нічні години, ДІ = 10-20 %, зовнішня форма профілю АТ нагадує ківш;
- "Non-dipper" – хворі, у яких ДІ складає менше 10 %, з недостатнім зниженням АТ, зовнішня форма профілю АТ має вигляд монофазної кривої;

- "Over-dipper" – пацієнти з переважним зниженням АТ вночі, у яких ДІ більше 20 %, з формою профілю у виді глибокого ковша;
- "Night-peaker" – люди з нічною гіпертензією, у яких показники АТ у нічні години перевищують денні і ДІ має негативні значення.

Для оцінки добового профілю АТ використовувались порогові значення ДМАТ, рекомендовані Українською асоціацією кардіологів та іншими провідними фахівцями [65, 130, 140].

Ехокардіоскопічне дослідження проводилося на ультразвуковому діагностичному апараті EnVisor HD «PHILIPS» за стандартним протоколом з використанням рекомендацій Європейської та Американської асоціацій кардіологів [78, 86]. Вимірювання структур лівих відділів серця проводили із парастернального доступу: ЛШ на рівні хорд мітрального клапану, таким чином, щоб ультразвуковий промінь проходив вимірювальні структури під кутом 90°. Реєстрували кінцевий систолічний розмір ЛШ (КСР), кінцевий діастолічний розмір ЛШ (КДР), товщину міокарда задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) і міжшлуночкової перетинки (ТМШП) у діастолу. Після візуалізації порожнини ЛШ у діастолу і систолу здійснювався вимір таких параметрів: КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір (см); КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір (см); ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (мм); ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу (мм); КДО – кінцево-діастолічний об’єм лівого шлуночка (мл); КСО – кінцево-систолічний об’єм лівого шлуночка (мл).

Площу поверхні тіла (ППТ) розраховували за формулою:

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times H \times 0,725 + W \times 0,425 \text{ (м}^2\text{)}, \quad (2.1)$$

де H - зріст досліджуваного, см;

W - маса досліджуваного, кг.

Маса міокарда ЛШ (ММЛШ), згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії, обчислювалась за формулою R.B. Devereaux [121]:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times ((\text{КДР} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3) - 13,6 \text{ (г)}, \quad (2.2)$$

де КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

ТЗСЛШ - товщина задньої стінки ЛШ у діастолу;

ТМШП - товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу.

Індекс маси міокарда (ІММЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ}/\text{ППТ} \text{ (г/м}^2\text{)}, \quad (2.3)$$

де ММЛШ - маса міокарда лівого шлуночка.

Наявність ГЛШ діагностували при значенні ІММЛШ вище, ніж 125 г/м² у чоловіків та 110 г/м² у жінок [1].

Відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ розраховували за формулою:

$$\text{ВТС} = (\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ})/\text{КДР} \text{ (ум. од.)}, \quad (2.4)$$

де ТМШП - товщина МШП ЛШ;

ТЗСЛШ - товщина ЗСЛШ;

КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

В дослідженні проводився розподіл пацієнтів в залежності від типу ремоделювання ЛШ, для чого використовували класифікуючі критерії, запропоновані A. Ganaу та співавт. [162]:

концентрична ГЛШ – наявність ГЛШ та величина ВТС $\geq 0,45$;

ексцентрична ГЛШ – наявність ГЛШ та величина ВТС $< 0,45$;

концентричне ремоделювання ЛШ – нормальний ІММЛШ та ВТС $\geq 0,45$;

нормальна геометрія ЛШ – нормальний рівень ІММЛШ та ВТС $< 0,44$.

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, імунофлюоресцентної та електронної мікроскопії. Серійні гістологічні препарати були пофарбовані гематоксиліном і еозином, трибарвним методом Массона, Ван Гізона, PAS- і PAMS-реакцій. У 70 (88 %) пацієнтів було діагностовано мезангіопрولیферативний гломерулонефрит, у 6 (7 %) хворих – мембранозний, у 5 (5 %) осіб – мембранопрولیферативний. Для оцінки ступеня ураження гломерулярного апарату використовувалися такі показники, як проліферація МК, розширення мезангіального матриксу (ММ), гломерулосклероз, наявність фіброзних півмісяців, потовщення капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани, наявність екстракапілярного компонента в просвіті капсули Боумена [26, 114]. Аналіз пошкодження ТІТ нирок проводився за такими параметрами: дистрофія і некротичні зміни епітелію каналців, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани, наявність клітинних інфільтратів, ІФ [26, 114].

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, при безпосередній участі дисертанта.

Забір крові із кубітальної вени здійснювали зранку, натще. Для одержання сироватки крові використовувалися пробірки із сепарованим гелем. Кров витримували протягом 20 хвилин при температурі 4 °С до повного її згортання. Потім пробірку з кров'ю центрифугували 15 хвилин при 800 g і відбирали сироватку крові у пластикову мікропробірку об'ємом 1,5 мл, яку зберігали до аналізу при температурі нижче -70 °С, не допускаючи повторного циклу замерзання-відтавання. Забір крові і наступна її обробка проводилися відповідно до інструкції виробника.

Забір сечі здійснювали в пластикову мікропробірку об'ємом 1,5 мл зранку. Сечу негайно заморожували при температурі -70 °С і зберігали до аналізу, не допускаючи повторного циклу замерзання-відтавання. Забір сечі і наступна її обробка проводилися відповідно до інструкції виробника.

Визначення рівня CysC сироватки крові, NGAL сироватки крові та сечі здійснювалося методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів BioVendor (Чехія), рівня IL-18 сироватки крові та сечі – за допомогою наборів реактивів Bender Medsystems (Австрія). Усі значення були отримані в автоматичному режимі й обчислювалися в нг/мл (CysC, NGAL) і пг/мл (IL-18).

Ефективність діагностики морфологічних змін нирок за рівнем біомаркерів – cysC, NGAL, IL-18 сироватки крові та сечі, у порівнянні з ПМДН, оцінювалася за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту.

Операційні характеристики тесту визначалися за умов:

- в групах хворих проводилась діагностика двома методами, один з яких є стандартом (його результати вважаються найточнішими), а інший метод той, який перевіряється на точність;

- обидва методи діагностики використовуються незалежно, тобто результати одного методу є відомими при проведенні другого методу;

- кожен з методів дає позитивні або негативні результати.

Діагностична чутливість (ДЧ, Se) показує частку осіб з позитивним результатом тесту серед осіб з діагнозом, який досліджується. Показник розраховується за формулою:

$$Se = (TP/TP + FN) * 100\%, \quad (2.5)$$

де TP - кількість істинно-позитивних результатів,

FN - кількість хибно-негативних результатів.

Діагностична специфічність (ДС, Sp) показує частку осіб з негативним результатом тесту серед осіб, що не мають досліджуваній діагноз. Показник розраховується за формулою:

$$Sp = (TN/TN + FP) * 100\%, \quad (2.6)$$

де TN - кількість істинно-негативних результатів,

FP - кількість хибно-позитивних результатів.

Діагностична ефективність (ДЕ) визначається, як середнє арифметичне діагностичної чутливості і діагностичної специфічності за формулою:

$$ДЕ = (ДЧ + ДС)/2, \quad (2.7)$$

де ДЧ - діагностична чутливість,

ДС - діагностична специфічність.

Вищезазначені дослідження проводилися всім хворим на початку обстеження та через 24 тижні лікування.

2.3. Методи статистичної обробки

Статистична обробка даних проводилася за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, які відповідають критеріям доказової медицини [53, 64, 80].

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Колмогорова-Смірнова (D). Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу щодо статистично значущих відмінностей розподілу змінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках – параметричні. При наявності в досліджуваній сукупності варіант, які різько відхиляються від основної маси спостережень, ґрунтуючись на властивостях стандартного нормального розподілу, їх виключали з подальшого аналізу в разі, якщо вони були більші або менші за абсолютне значення критичного показника, розрахованого як сума вибіркового середнього значення та потроєного значення вибіркового математичного очікування.

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, або аналізу порядкових змінних 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 кореляції проводили порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними.

Для адекватного математичного описання залежностей використовувався регресійний аналіз, а саме побудова нелінійних (логістичних) моделей. Якість нелінійної моделі оцінювалася за допомогою коефіцієнта кореляції між значеннями вхідного ряду та значеннями, розрахованими за допомогою моделі. Чим ближче коефіцієнт кореляції до 1, тим кращою є модель.

Нелінійна (логістична) модель має вид:

$$y(x) = \frac{1}{a + b \cdot c^x}, \quad (2.8)$$

де y - результуючий показник (залежна змінна), x - фактор (незалежна змінна), a, b, c - невідомі параметри моделі (2.8).

Результати дослідження оброблено із застосуванням 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 $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

3.1. Добовий профіль артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит

На рис. 3.1 представлені результати поширеності АГ в групі хворих на ХГН за даними добового моніторингу АТ.

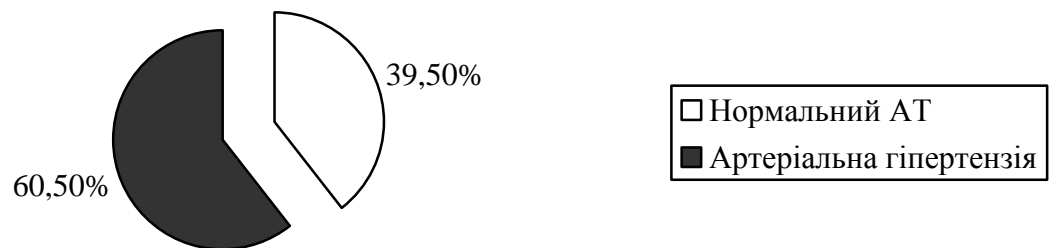


Рис. 3.1. Розповсюдженість АГ у хворих на ХГН за даними добового моніторингу АТ.

Встановлено, що нормальний АТ спостерігається у 32 (39,5 %) хворих, АГ зафіксована у 49 (60,5 %) пацієнтів.

Нами проаналізовано середні значення систолічного та диастолічного АТ у активний і пасивний періоди, ПАТ за даними добового моніторингу АТ у хворих на ГХ і ХГН (таб. 3.1). За допомогою статистичних тестів було встановлено, що досліджувані групи відрізняються за показником САТ-день. Так, у хворих на ХГН з АГ середні значення САТ-день на 18,4 % більше, ніж у хворих на ХГН без АГ, а у хворих на ГХ на 30,6 % більше, ніж у хворих на ХГН без АГ ($p < 0,05$).

Систолічний АТ у пасивний період в групах хворих на ГХ і ХГН з АГ статистично достовірно не відрізняється, а у групі хворих на ХГН без АГ відрізняється від пацієнтів з ГХ ($p < 0,05$) і ХГН з АГ ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1

Показники середніх значень АТ за даними добового моніторингу АТ у хворих на ГХ і ХГН ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)
САТ-день, мм рт. ст.	152,9 ± 2,4	138,7 ± 1,5 $p_{1-2} < 0,05$	117,1 ± 1,3 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
САТ-ніч, мм рт. ст.	130,8 ± 2,0	124,2 ± 1,7 $p_{1-2} > 0,05$	116,0 ± 1,0 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ДАТ-день, мм рт. ст.	94,8 ± 2,0	86,9 ± 1,2 $p_{1-2} < 0,05$	85,6 ± 1,1 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ДАТ-ніч, мм рт. ст.	82,5 ± 1,8	75,9 ± 1,4 $p_{1-2} > 0,05$	76,9 ± 1,1 $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ПАТ, мм рт. ст.	56,7 ± 1,2	50,1 ± 0,6 $p_{1-2} < 0,05$	48,1 ± 0,9 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Також хворі на ХГН статистично достовірно мають відмінності від групи хворих на ГХ за показником ДАТ-день ($p < 0,05$). При перевірці гіпотези щодо однорідності груп хворих на ХГН за показником ДАТ-день встановлено, що статистично значущих розбіжностей за означеним

показником ($p > 0,05$) у групах хворих на ХГН з АГ і без неї не існує, тобто групи однорідні, як і за показником ДАТ-ніч ($p > 0,05$).

Відомо, що пульсовий АТ є предиктором кардіоваскулярних подій у хворих на ХХН за умов збільшення його рівня вище 60 мм рт. ст. [74]. В залежності від середньодобового значення ПАТ за даними добового моніторування АТ хворі на ГХ і ХГН розподілилися наступним чином. У групі пацієнтів з ГХ значення ПАТ < 60 мм рт. ст. мало 13 (29,5 %) хворих, ПАТ вище 60 мм рт. ст. відмічено у 31 (70,5 %) хворого. У 41 (83,7 %) пацієнта з ХГН і артеріальною гіпертензією ПАТ був < 60 мм рт. ст., у 8 (16,3 %) – вище 60 мм рт. ст. Результати розподілу хворих на ГХ і ХГН за показником середньодобового ПАТ представлено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на ГХ і ХГН за показником середньодобового ПАТ

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)
ПАТ < 60 мм рт. ст., n (%)	13 (29,5)	41 (83,7)	31 (96,9)
ПАТ ≥ 60 мм рт. ст., n (%)	31 (70,5)	8 (16,3)	1 (3,1)

У хворих на ХГН без АГ ПАТ < 60 мм рт. ст. мав 31 (96,9 %) пацієнт, вище 60 мм рт. ст. – 1 (3,1 %) хворий. За показником середньодобового ПАТ групи хворих на ХГН статистично достовірно відрізняються від групи хворих на ГХ ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$) та статистично достовірно ($p_{2-3} > 0,05$) однорідні між собою за означеним показником.

Для кількісної оцінки часу, протягом якого реєструється підвищений АТ, використовуються показники «навантаження тиском» [74]. У хворих на ГХ нормальні показники ІЧ для денного САТ

спостерігались у 2,3 % і для нічного САТ – 4,5 %, для денного ДАТ – 9,1 %, для нічного ДАТ – 13,6 %. У хворих на ХГН з АГ показники ІЧ у межах норми для денного САТ виявлено у 6,1 %, для нічного САТ – 14,3 %, для денного ДАТ – 8,2 %, для нічного ДАТ – 8,2 %. У хворих на ХГН без АГ нормальні показники ІЧ для денного САТ спостерігались у 68,8 %, для нічного САТ – у 34,4 %, нормальні значення для денного ДАТ виявлено у 59,4 %, для нічного ДАТ – 28,1 %.

В залежності від ІЧ САТ та ІЧ ДАТ в активний і пасивний періоди хворі досліджуваних груп розподілилися наступним чином (табл. 3.3). Аналіз середніх значень ІЧ у хворих на ГХ показав його достовірне збільшення понад 50 %, у пацієнтів з ХГН і АГ показники ІЧ становили понад 30 %, а для хворих на ХГН без АГ середні значення ІЧ САТ та ІЧ ДАТ у активний і пасивний період не перевищували 30 %.

Таблиця 3.3

Показники середніх значень індексу часу САТ і ДАТ за даними добового моніторингу АТ у хворих на ГХ і ХГН ($M \pm m$)

Показник, %	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)	Рівень значущості (p)
ІЧ САТ-день	81,3±3,6	47,4±3,2	16,8±3,3	p<0,05
ІЧ САТ-ніч	77,2±4,1	49,6±3,7	26,3±2,1	p<0,05
ІЧ ДАТ-день	67,1±4,6	43,3±3,2	16,2±3,0	p<0,05
ІЧ ДАТ-ніч	75,6±5,2	52,2±2,4	24,3±2,5	p<0,05

Нами проаналізовано середні значення варіабельності САТ і ДАТ. Встановлено, що за показниками варіабельності САТ-день, САТ-ніч група хворих на ГХ статистично достовірно (p<0,05) відрізняється від груп хворих на ХГН. Середній рівень варіабельності САТ-день у хворих на ГХ на 42 % вище, ніж у хворих на ХГН з АГ ($p_{1-2}<0,05$), а середній рівень САТ-ніч – на 35 % ($p_{1-2}<0,05$). За означеними показниками групи хворих на

ХГН однорідні ($p > 0,05$). За показниками варіабельності ДАТ-день і ДАТ-ніч групи хворих на ГХ і ХГН з АГ є однорідними ($p_{1-2} > 0,05$), а група хворих на ХГН без АГ статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від означених груп. Показники середніх значень варіабельності САТ і ДАТ за даними ДМАТ представлено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Показники середніх значень варіабельності САТ і ДАТ за даними добового моніторингу АТ ($M \pm m$)

Показник, %	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)
САТ-день	17,2±0,6	12,1±0,3 $p_{1-2} < 0,05$	12,0±0,5 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
САТ-ніч	14,6±0,6	10,8±0,4 $p_{1-2} < 0,05$	11,0±0,4 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ДАТ-день	13,3±0,5	12,0±0,7 $p_{1-2} > 0,05$	10,1±0,3 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ДАТ-ніч	9,6±0,5	10,3±0,3 $p_{1-2} > 0,05$	9,3±0,1 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Аналіз показників варіабельності АТ у хворих на ГХ показав, що варіабельність САТ (29,5 %) і варіабельність ДАТ (43,2 %) в активний період, варіабельність САТ (88,6 %) і варіабельність ДАТ (90,9 %) у пасивний період залишались у межах норми. В групі хворих на ХГН з АГ варіабельність САТ у денні години відповідала нормі у 91,8 % хворих, ДАТ у денні години – у 83,7 % хворих, варіабельність САТ в нічні години

– у 77,6 % хворих, ДАТ в нічні години – у 91,8 % хворих. У групі хворих на ХГН без АГ варіабельність САТ у денні години у 93,8 % пацієнтів залишалась у межах норми, варіабельність ДАТ у денні години – у 96,9 % пацієнтів, у 100 % хворих в нічні години варіабельність САТ і ДАТ відповідала нормі.

Розподіл хворих на ГХ і ХГН за показником добового індексу САТ представлено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Розподіл хворих на ГХ і ХГН за показником добового індексу САТ
за даними добового моніторингу АТ**

Розподіл добового профілю за ДІ САТ, n (%)	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)
«Night-peaker»	-	-	-
«Non-dipper»	29 (65,9)	37 (75,5)	31 (96,9)
«Dipper»	15 (34,1)	12 (24,5)	1 (3,1)
«Over-dipper»	-	-	-

Так, у групах хворих на ГХ (65,9 %), ХГН з АГ (75,5 %) і ХГН без АГ (96,9 %) значення ДІ САТ було < 10%, що свідчить про його недостатнє зниження вночі.

В групі ГХ у 34 (77,3 %) хворих було виявлено порушення ДІ ДАТ у вигляді його недостатнього зниження вночі. За показником ДІ ДАТ, 20 (40,8 %) пацієнтів з ХГН і АГ відносилися до класу «non-dipper», у 1 (2 %) хворого цієї групи виявлено підвищення ступеня зниження ДАТ вночі. У групі хворих на ХГН без АГ лише у 3,1 % випадків мало місце порушення ДІ ДАТ.

Розподіл хворих на ГХ і ХГН за показником добового індексу ДАТ представлено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Розподіл хворих на ГХ і ХГН за показником добового індексу ДАТ
за даними добового моніторингу АТ**

Розподіл добового профілю за ДІ ДАТ, n (%)	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)
«Night-peaker»	-	-	-
«Non-dipper»	34 (77,3)	20 (40,8)	1 (3,1)
«Dipper»	10 (22,7)	28 (57,2)	31 (96,9)
«Over-dipper»	-	1 (2)	-

У хворих на ГХ і ХГН наявність взаємозв'язку між показниками середніх значень АТ та індексом маси тіла, індексом маси міокарда лівого шлуночка, швидкістю клубочкової фільтрації, мікроальбумінурією, протеїнурією, рівнем креатиніну сироватки крові встановлено за допомогою кореляційного аналізу.

В групах хворих на ХГН встановлена наявність достовірного зв'язку середньої сили між САТ-день та ІМТ ($r=+0,34$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,46$; $p<0,05$), ПУ ($r=+0,39$; $p<0,05$). Також знайдено слабкий зв'язок між САТ-ніч та ІМТ ($r=+0,29$; $p<0,05$) і взаємозв'язок середньої сили між САТ-ніч та ІММЛШ ($r=+0,36$; $p<0,05$), ПУ ($r=+0,42$; $p<0,05$). Показник ДАТ у активний і пасивний періоди має кореляційний зв'язок середньої сили лише з ПУ ($r=+0,33$ та $r=+0,44$ відповідно; $p<0,05$). Достовірного взаємозв'язку між показником ДАТ та ІМТ, ІММЛШ, ШКФ, креатиніном сироватки крові в групі хворих на ХГН не встановлено.

У групі хворих на ГХ вірогідного кореляційного взаємозв'язку між показниками САТ і ДАТ в активний і пасивний періоди та індексом маси тіла, індексом маси міокарда ЛШ, швидкістю клубочкової фільтрації, мікроальбумінурією, креатиніном сироватки крові не виявлено.

Результати кореляційного аналізу в групі хворих на ХГН представлено в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Результати кореляційного аналізу між досліджуваними показниками в групі хворих на ХГН

Показник, одиниці вимірювання	САТ-день	САТ-ніч	ДАТ-день	ДАТ-ніч
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	r=+0,11	r=+0,04	r=+0,14	r=+0,16
ШКФ (Cockcroft-Gault), мл/хв/1,73 м ²	r=-0,11	r=-0,09	r=-0,13	r=-0,15
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	r=-0,21	r=-0,06	r=-0,19	r=-0,17
ІМТ, кг/м ²	r=+0,34*	r=+0,29*	r=+0,23	r=+0,21
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	r=+0,46*	r=+0,36*	r=+0,12	r=+0,02
Протеїнурія, г/л	r=+0,39*	r=+0,42*	r=+0,33*	r=+0,44*

Примітка: * - статистично значущий кореляційний зв'язок (p<0,05).

Таким чином, хворі на ГХ і ХГН мають особливості перебігу АГ. Пацієнти з ГХ за даними ДМАТ відрізнялися вищим рівнем САТ, ПАТ і варіабельності САТ у порівнянні з хворими на ХГН. За показником ДІ САТ досліджувані групи хворих характеризувалися його недостатнім зниженням вночі. Хворі на ХГН за даними ДМАТ у 39,5 % випадків мали нормотензивний добовий профіль АТ, але майже у 97 % випадків відносилися до класу «non-dipper». У групі хворих на ХГН виявлена позитивна кореляція між показником САТ та ІММЛШ і ПУ, показник ДАТ корелював лише з ПУ, що свідчить про наявність кардіоренального взаємозв'язку у хворих на ХГН .

3.2. Ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит

Розподіл хворих на ГХ та ХГН з АГ в залежності від наявності ГЛШ представлено на рис. 3.2.

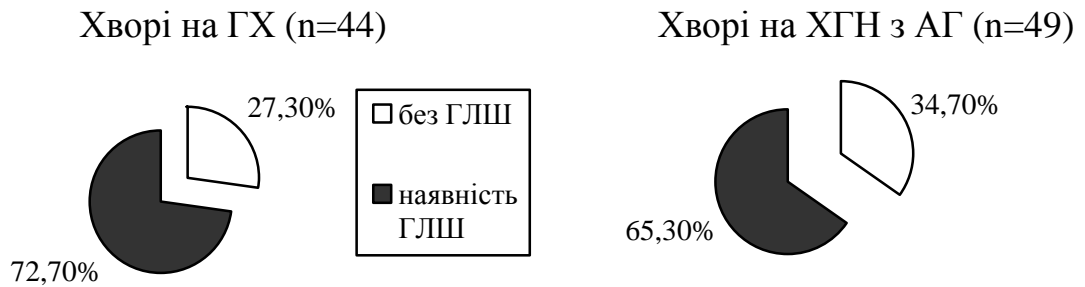


Рис. 3.2. Розподіл хворих на ГХ та ХГН з АГ за наявністю ГЛШ.

Так, у групі хворих на ГХ у 32 (72,7 %) пацієнтів діагностовано наявність ГЛШ, у групі хворих на ХГН з АГ – у 32 (65,3 %).

Показники ІММЛШ у хворих на ГХ та ХГН представлено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Показник ІММЛШ у хворих на ГХ та ХГН (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)
ІММЛШ, г/м ²	138,6±5,5	128,5±3,3 p ₁₋₂ >0,05	102,9±2,9 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

Аналіз середніх значень ІММЛШ за допомогою статистичних тестів дозволив зробити висновки, що за показником ІММЛШ статистично значущих відмінностей (p₁₋₂>0,05) між групами хворих на ГХ і ХГН з АГ не встановлено, тобто групи є однорідними. Статистично достовірно за

означеним показником група хворих на ХГН без АГ відрізняється від груп хворих ГХ та ХГН з АГ. Так, середні значення ІММЛШ в групі хворих на ГХ на 34,7 % вищі ніж в групі хворих на ХГН без АГ ($p_{1-3}<0,05$), а в групі хворих на ХГН з АГ на 24,9 % у порівнянні з групою пацієнтів з ХГН з нормотензивним добовим профілем АТ ($p_{2-3}<0,05$).

Розподіл груп хворих на ГХ і ХГН з АГ і без АГ за типом ремоделювання ЛШ наведено на рис. 3.3.

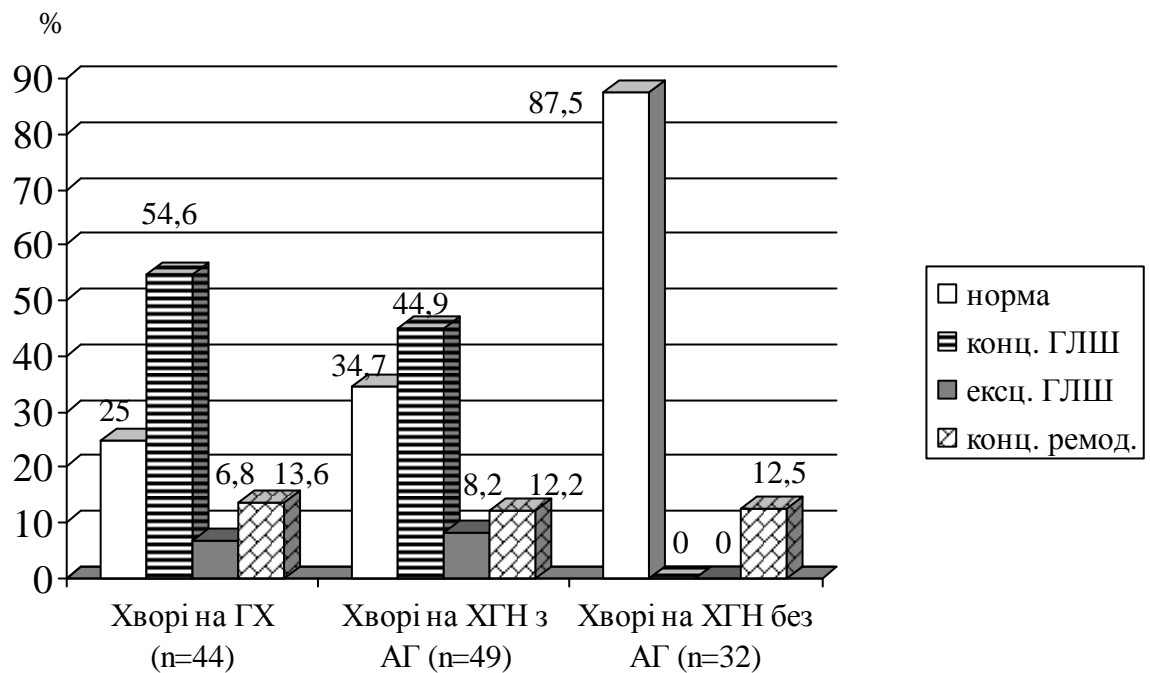


Рис. 3.3. Розподіл хворих на ГХ та ХГН за типом ремоделювання ЛШ.

Аналіз розподілу груп хворих за типом ремоделювання ЛШ дозволив зробити висновок, що групи неоднорідні. Нормальна геометрія ЛШ виявлена у 25 % пацієнтів з ГХ, у 34 % хворих на ХГН з АГ, а в групі хворих на ХГН без АГ цей показник склав 87,5 %. Частка пацієнтів з концентричною ГЛШ в групі хворих на ГХ складала 54,6 %, у групі хворих на ХГН з АГ – 44,9 %. Ексцентрична ГЛШ була виявлена у 6,8 % хворих на ГХ, в групі хворих на ХГН з АГ – 8,2 %, а в групі хворих на ХГН без АГ пацієнтів з означеним типом ремоделювання не було. Концентричне

ремоделювання ЛШ спостерігалось в групі хворих на ГХ у 13,6 % випадків, у групі хворих на ХГН з АГ – у 12,2 %, а в групі хворих на ХГН без АГ – у 12,5 %.

За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що статистично достовірно в групах хворих на ХГН існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ІММЛШ та віком ($r=+0,31$; $p<0,05$), варіабельністю нічного САТ ($r=+0,30$; $p<0,05$). Пряма кореляційна залежність середньої сили виявлена між ІММЛШ і САТ-день ($r=+0,49$; $p<0,05$), САТ-ніч ($r=+0,34$; $p<0,05$). Також нами знайдена пряма кореляційна залежність середньої сили між ІММЛШ і варіабельністю нічного ДАТ ($r=+0,34$; $p<0,05$) та ІМТ ($r=+0,42$; $p<0,05$). У групі хворих на ГХ встановлено кореляційний зв'язок середньої сили між ІММЛШ і МАУ ($r=+0,35$; $p<0,05$), пряму слабку залежність між ІММЛШ і віком ($r=+0,25$; $p<0,05$).

Отже, за даними ЕХО-КС найпоширенішим типом ремоделювання ЛШ серед хворих на ГХ і ХГН з АГ була концентрична ГЛШ. У 12,5 % пацієнтів з ХГН без АГ виявлено концентричне ремоделювання ЛШ, що свідчить про ранній розвиток кардіального ремоделювання на тлі нормотензивного профілю АТ і збереженої функції нирок. У досліджуваних групах нами встановлено позитивний кореляційний зв'язок між ІММЛШ і показниками добового моніторування АТ, альбумінурією, що свідчить про наявність кардіоренального взаємозв'язку у хворих на ГХ і ХГН.

Результати даного розділу викладені в таких роботах:

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.

2. Крайдашенко О. В. Суточный профиль артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом с сохраненной функцией почек / О. В. Крайдашенко, М. О. Долінна // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2014. – № 1 (41). – С. 33–36.

3. 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.

4. Долинная М. А. Суточный профиль артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом / М. А. Долинная // Актуальні питання фар мац. 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.

5. 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.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

4.1. Особливості ураження клубочкового апарату нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит

До показників ураження гломерулярного апарату за даними ПМДН відносили проліферацію МК (втягнення у патологічний процес менше ніж 50 % клубочків позначали як вогнищеву, 50 % клубочків і більше – як дифузну; її ступінь визначали як слабкий, помірний і виражений), розширення ММ (втягнення в патологічний процес менше ніж 50 % клубочків позначали як вогнищеве, 50 % клубочків і більше – як дифузне), гломерулосклероз, наявність фіброзних півмісяців, потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани, наявність екстракапілярного компоненту у просвіті капсули Боумена [26, 114].

Гістологічна картина групи хворих на ХГН з АГ характеризувалася наявністю дифузної проліферації МК у 26 (53 %) хворих (виражений ступінь зустрічався у 25 (51 %) пацієнтів і дифузного розширення мезангіального матриксу у 37 (76 %) хворих. Потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена виявлено у 24 (49 %) хворих, фіброзні півмісяці – у 11 (22 %) пацієнтів, гломерулосклероз – у 27 (55 %) пацієнтів. Наявність екстракапілярного компоненту в просвіті капсули Боумена підтверджено у 36 (73 %) хворих, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани – у 46 (94 %) пацієнтів.

Дані мікроскопії пацієнтів з ХГН без АГ відрізнялися від попередньої групи 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 %) пацієнтів, 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.

Статистично достовірно в групі хворих на ХГН з АГ показники гломерулярних змін були більш виражені, ніж у пацієнтів з ХГН без АГ. Результати розподілу хворих на ХГН за наявністю проліферації МК представлено на рис. 4.1.

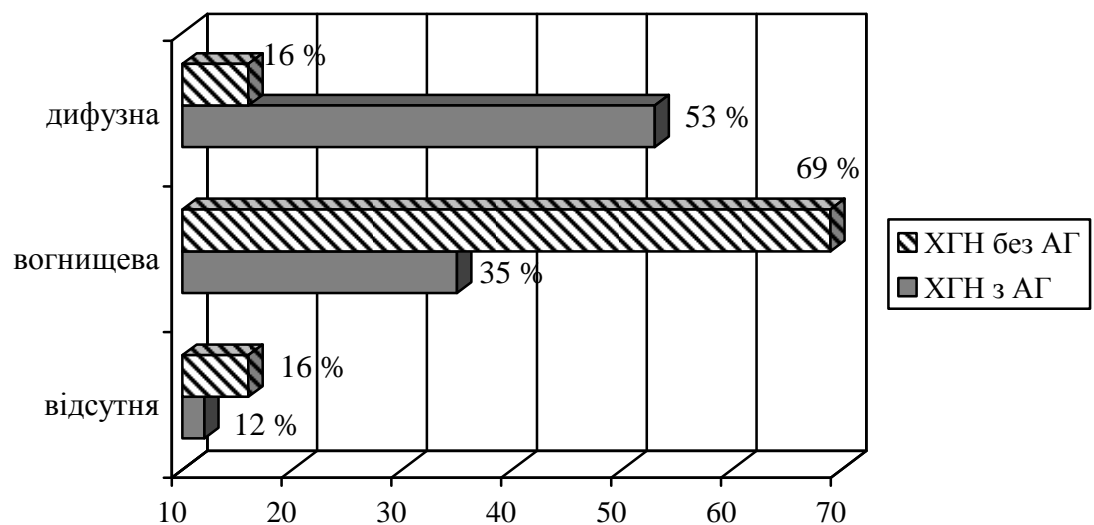


Рис. 4.1. Розподіл хворих на ХГН за наявністю проліферації мезангіальних клітин.

Примітка: різниця у видах проліферації МК у хворих на ХГН з АГ статистично значуща ($\chi^2 = 11,9$; $p < 0,05$).

Дифузна клітинна проліферація в 3,3 рази частіше зустрічалась у хворих на ХГН з АГ, ніж у хворих на ХГН без АГ ($p < 0,05$). Водночас

вогнищева проліферація МК більш характерна для пацієнтів з ХГН без АГ і спостерігається в 1,97 рази частіше у даній групі ($p < 0,05$). Відсутність проліферації МК відмічено у 12 % хворих на ХГН з АГ і у 16 % хворих на ХГН без АГ. Встановлено, що для хворих на ХГН з АГ характерна більш виражена проліферація МК ($p < 0,05$).

Відмінності розподілу хворих на ХГН за ступенем клітинної проліферації представлено на рис. 4.2.

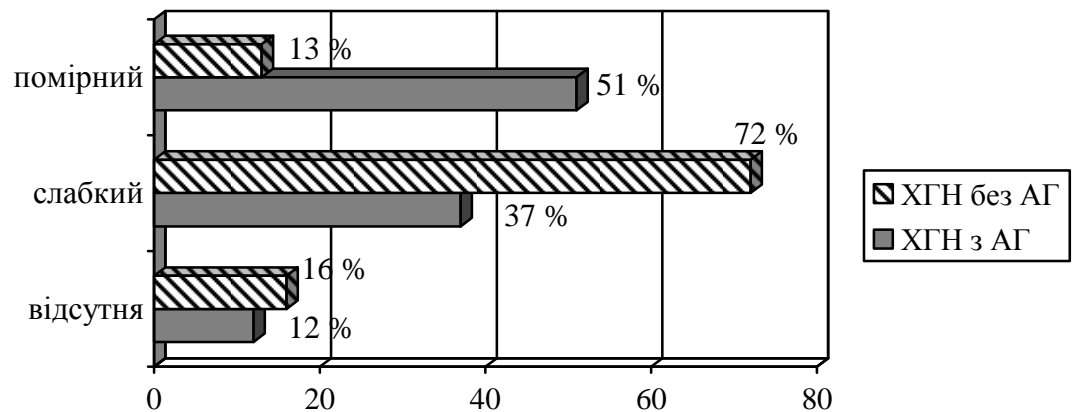


Рис. 4.2. Розподіл хворих на ХГН за ступенем проліферації мезангіальних клітин.

Примітка: різниця за ступенем проліферації МК у хворих на ХГН з АГ статистично значуща ($\chi^2 = 12,9$; $p < 0,05$).

Дифузне розширення ММ у 2,2 рази частіше спостерігається у групі хворих на ХГН з АГ, а вогнищеве – в 3,5 рази частіше виявляється у групі ХГН без АГ ($p < 0,05$).

У першій групі гломерулосклероз виявлений у 55 % хворих, фіброзні півмісяці – у 22 %. А в другій групі склеротичні зміни клубочка спостерігаються лише у 6 % пацієнтів. Фіброзні півмісяці у хворих на ХГН без АГ не зустрічаються.

Статистично достовірних відмінностей за показником потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена між групами не встановлено, на відміну від змін гломерулярної базальної

мембрани. По цьому показнику нами виявлена статистично значуща різниця для хворих на ХГН з АГ ($\chi^2=12,9$; $p<0,05$).

Статистично достовірно екстракапілярний компонент у просвіті капсули Боумена у 3,8 рази частіше зустрічається у хворих на ХГН з АГ, ніж у пацієнтів з ХГН без АГ ($p<0,05$) (рис. 4.3).

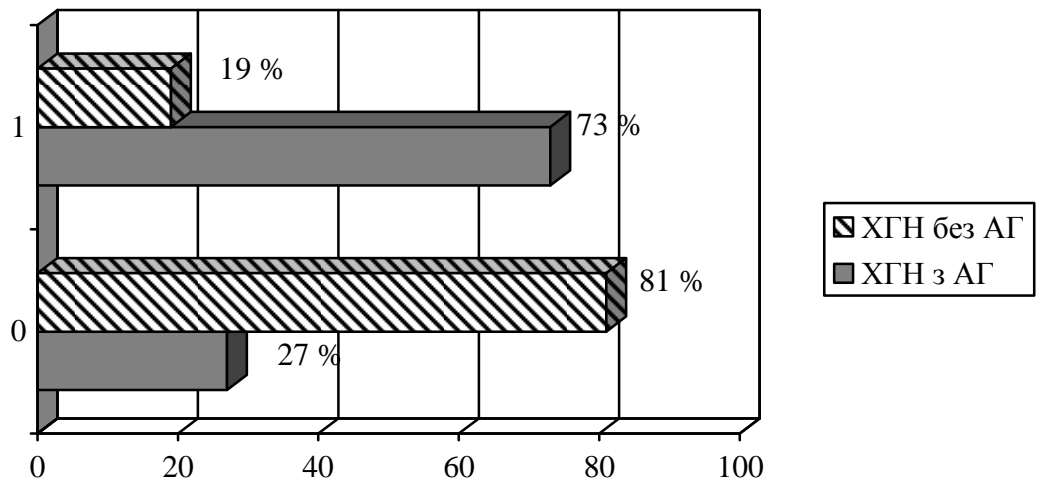


Рис. 4.3. Розподіл хворих на ХГН за наявністю екстракапілярного компоненту у просвіті капсули Боумена (де 0 – це відсутність екстракапілярного компоненту; 1 – наявність екстракапілярного компоненту).

Примітка: різниця у наявності екстракапілярного компоненту у просвіті капсули Боумена у хворих на ХГН з АГ статистично значуща ($\chi^2=23,2$; $p<0,05$).

Отже, при аналізі отриманих даних встановлено, що хворі на ХГН з АГ мають виразнішу гістологічну картину за показниками гломерулярного ураження, такими як проліферація МК, розширення ММ, наявність гломерулосклерозу, фіброзних півмісяців, екстракапілярного компоненту у просвіті капсули Боумена та потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани, ніж пацієнти з ХГН без АГ.

Усі показники ураження гломерулярного апарату нирок та їх статистичний аналіз представлені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Гломерулярні зміни нирок за результатами прижиттєвого морфологічного дослідження у хворих на ХГН

Показник	Результати статистичного аналізу	Інтерпретація результатів
Проліферація мезангіальних клітин	$\chi^2 = 12,9; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніша
Розширення мезангіального матриксу	$\chi^2 = 16,5; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніше
Гломерулосклероз	$\chi^2 = 20,3; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніший
Наявність фіброзних півмісяців	$\chi^2 = 8,3; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніша
Потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена	$\chi^2 = 4,5; p > 0,05$	Статистично вірогідних відмінностей не встановлено
Потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани	$\chi^2 = 12,9; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніше
Наявність екстракапілярного компоненту у просвіті капсули Боумена	$\chi^2 = 23,2; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніша

4.2. Стан тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит

Для аналізу пошкодження ТІТ нирок за даними ПМДН використовувалися такі параметри: дистрофічні зміни епітелію канальців визначали як слабковиражені за наявності до 25 % змінених канальців, помірні – при ураженні від 25 % до 50 % канальців, виражені – більше ніж 50 % канальців; некротичні зміни епітелію канальців, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани, наявність клітинних інфільтратів, поширеність ІФ – вогнищевий і дифузний [26, 114].

Морфологічна картина групи хворих на ХГН з АГ характеризувалася наявністю дистрофічних змін канальців різного ступеня вираженості у 48 (98 %) хворих, а в групі пацієнтів з ХГН без АГ дистрофію епітелію канальців виявлено лише у 10 (31 %) хворих. Розподіл хворих за ступенем дистрофічних змін канальців представлено на рис. 4.4.

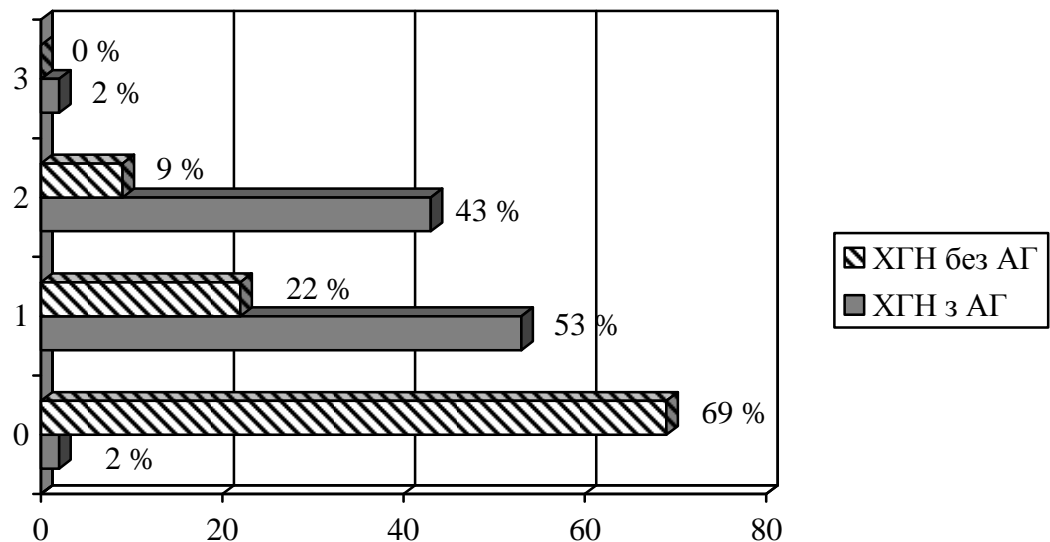


Рис. 4.4. Розподіл хворих на ХГН за ступенем дистрофії епітелію канальців (де 0 – це відсутність дистрофії; 1 – слабковиражені дистрофічні зміни, 2 – помірні дистрофічні зміни, 3 – виражені дистрофічні зміни).

Примітка: різниця у дистрофічних змінах епітелію канальців у хворих на ХГН з АГ статистично значуща ($\chi^2=42,9$; $p<0,05$).

Слабковиражені дистрофічні зміни каналців у хворих на ХГН з АГ зустрічаються у 2,4 рази частіше, ніж у хворих на ХГН без АГ, помірні – у 4,8 рази ($p < 0,05$).

Біоптати нирок у групі хворих на ХГН з АГ характеризувалися наявністю некротичних змін епітелію каналців виявлено у 15 (31 %) пацієнтів, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани – у 30 (61 %) хворих, клітинних інфільтратів – у 7 (14 %) пацієнтів, ІФ у 100 % випадків.

Хворі з ХГН без АГ мали особливості: некроз епітелію каналців спостерігався у 3 (9 %) пацієнтів, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани – у 9 (28 %) хворих, ІФ – у 4 (13 %) хворих, клітинні інфільтрати виявлено у 3 (9 %) пацієнтів.

Статистично достовірними ($p < 0,05$) є відмінності між групами хворих на ХГН за показником некротичних змін епітелію каналців (рис. 4.5).

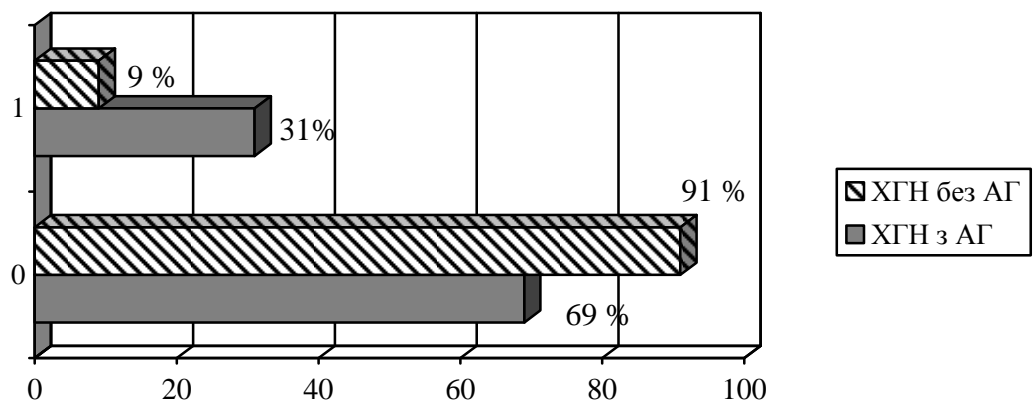


Рис. 4.5. Розподіл хворих на ХГН за наявністю некротичних змін епітелію каналців.

Примітка: різниця у наявності некротичних змін епітелію каналців у хворих на ХГН з АГ статистично значуща ($\chi^2 = 5,1$; $p < 0,05$).

Некротичні зміни епітелію каналців у пацієнтів з ХГН і АГ зустрічаються в 3,4 рази частіше, ніж у групі ХГН без АГ ($p < 0,05$). Потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани статистично достовірно в 2,2 рази частіше зустрічається у хворих на ХГН з АГ, ніж у

хворих на ХГН без АГ ($p < 0,05$). Розподіл хворих на ХГН за цим показником представлено на рис. 4.6.

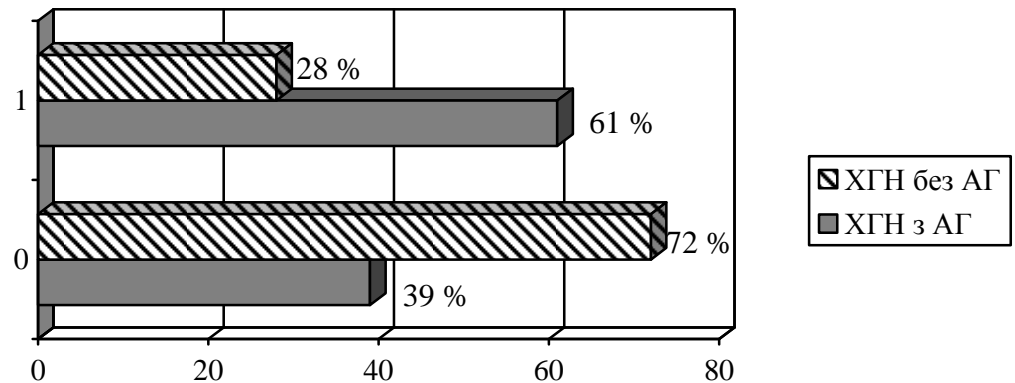


Рис. 4.6. Розподіл хворих на ХГН за показником потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани (де 0 – це відсутність змін; 1 – наявність змін).

Примітка: різниця у наявності змін тубулярної базальної мембрани у хворих на ХГН з АГ статистично значуща ($\chi^2 = 8,5$; $p < 0,05$).

Розподіл хворих на ХГН за показником наявності клітинних інфільтратів представлено на рис. 4.7.

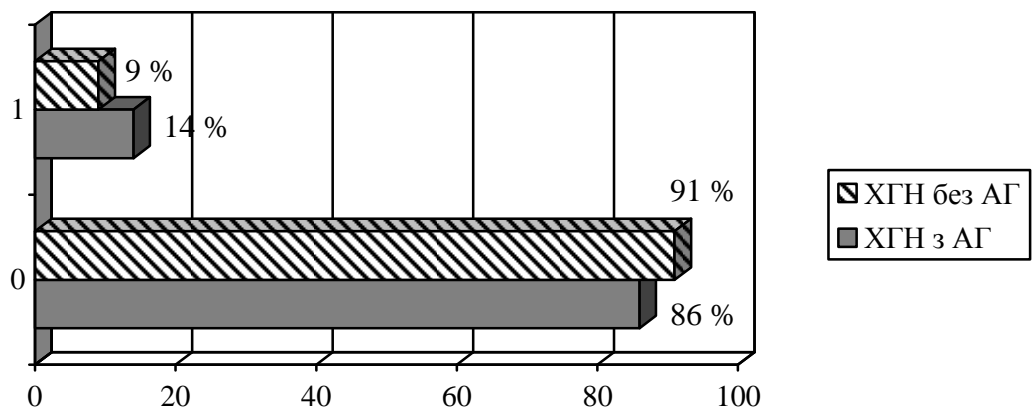


Рис. 4.7. Розподіл хворих на ХГН за наявністю клітинних інфільтратів (де 0 – це відсутність клітинних інфільтратів; 1 – наявність клітинних інфільтратів).

Примітка: різниця у наявності клітинних інфільтратів у хворих на ХГН з АГ статистично незначуща ($\chi^2 = 0,43$; $p < 0,05$).

Статистично достовірні відмінності виявлені за наявністю ІФ у хворих на ХГН, розподіл пацієнтів за цим показником представлено на рис. 4.8.

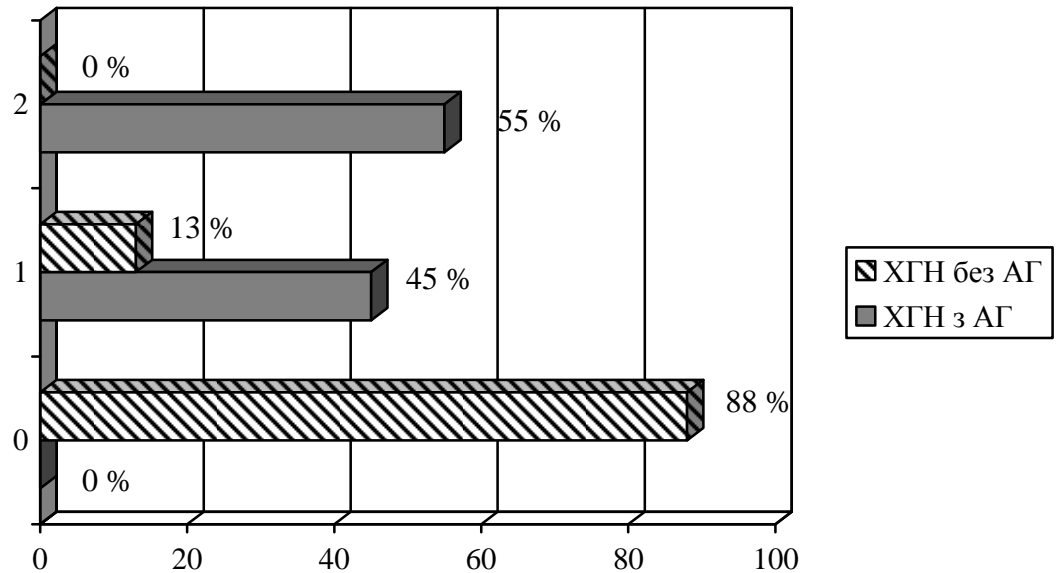


Рис. 4.8. Розподіл хворих на ХГН за наявністю інтерстиціального фіброзу (де 0 – це відсутність ІФ, 1 – це наявність вогнищевого ІФ, 2 – це наявність дифузного ІФ).

Примітка: різниця у наявності ІФ у хворих на ХГН з АГ статистично значуща ($\chi^2=66,8$; $p<0,05$).

Інтерстиціальний фіброз зустрічається у всіх хворих на ХГН з АГ, причому у 45 % він характеризується як вогнищевий, а у 55 % – як дифузний. У групі пацієнтів з ХГН без АГ тільки у 13 % хворих підтверджена наявність вогнищевого ІФ.

Отже, при статистичному аналізі отриманих даних встановлено, що хворі на ХГН з АГ мають виразнішу гістологічну картину за показниками ураження тубулоінтерстиціальної тканини, такими як дистрофічні та некротичні зміни епітелію каналців, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани, наявність інтерстиціального фіброзу, ніж пацієнти з ХГН без АГ.

Усі показники ураження ТІТ нирок та їх статистичний аналіз

представлені у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Тубулоінтерстиціальні зміни нирок за результатами прижиттєвого морфологічного дослідження у хворих на ХГН

Показник	Результати статистичного аналізу	Інтерпретація результатів
Дистрофічні зміни епітелію каналців	$\chi^2 = 42,9; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніші
Некротичні зміни епітелію каналців	$\chi^2 = 5,1; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніші
Потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани	$\chi^2 = 8,5; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніше
Наявність клітинних інфільтратів	$\chi^2 = 0,43; p > 0,05$	Статистично вірогідних відмінностей не встановлено
Інтерстиціальний фіброз	$\chi^2 = 66,8; p < 0,05$	У хворих на ХГН з АГ виразніший

Таким чином, морфологічна картина нирок у хворих на ХГН з АГ характеризується наявністю дифузної проліферації МК і розширення ММ, гломерулосклерозу, фіброзних півмісяців, потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани, екстракапілярного компоненту у просвіті капсули Боумена, дистрофічних і некротичних змін епітелію каналців, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани, клітинних інфільтратів, ІФ.

Результати даного розділу викладені в таких роботах:

1. 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.
2. 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 // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 3 (90). – С. 29–33.
3. Крайдашенко О. В. Роль біомаркерів в оцінці поразення тубулоінтерстиціальної тканини почек у больних хронічним гломерулонефритом / О. В. Крайдашенко, А. В. Абрамов, М. А. Долинная // Лікарська справа. – 2015. – № 3-4 (1134). – С. 61–65.
4. Крайдашенко О. В. Роль біомаркерів в оцінці характеру пошкодження почек у больних гіпертонічною хворобою / О. В. Крайдашенко, М. А. Долинная // Клинич. нефрология. – 2014. – № 3. – С. 23–25.
5. 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.
6. Долинная М. А. Роль біомаркерів в оцінці поразення клубочкового апарату і тубулоінтерстиціальної тканини почек у больних хронічним гломерулонефритом / М. А. Долинная // Тезиси V міжнарод. молодіжного мед. конгреса «Санкт-Петербурзькі наукові читання-2013», 4-6 дек. 2013 г. – СПб., 2013. – С. 34.
7. Долинная М. А. Особливості морфологічної картини у больних мезангіопроліферативним гломерулонефритом з артеріальною гіпертензією / М. А. Долинная, Т. Г. Шеховцева // Матеріали III конгреса нефрологів нових незалежних держав, г. Тбілісі, 25-27 сент. 2014 г. – Тбілісі, 2014. – С. 27–31.

РОЗДІЛ 5

**ЦИСТАТИН С, ЛПОКАЛІН, АСОЦІЙОВАНИЙ З ЖЕЛАТИНАЗОЮ
НЕЙТРОФІЛІВ, ІНТЕРЛЕЙКІН-18 СИРОВАТКИ КРОВІ І СЕЧІ ЯК
МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ
ХВОРОБУ ТА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

5.1. Цистатин С сироватки крові як маркер ураження клубочкового апарату нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит

Нами досліджено рівні cysC сироватки крові у хворих на ГХ, ХГН і в контрольній групі. Результати представлено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

**Середні рівні цистатину С сироватки крові у групах хворих на ГХ,
ХГН і в групі контролю (Ме: 25 %-75 %)**

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)	Група контролю (n=20)
Цистатин С сироватки крові, нг/мл	1217,2: 1085,5- 1455,4	2100,0: 1403,7- 2414,9 p ₁₋₂ >0,05	1163,6: 1033,1- 1403,7 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05	1092,3: 644,2- 1187,7

За рівнем cysC сироватки крові групи хворих на ГХ і ХГН без АГ однорідні, а група пацієнтів з ХГН і АГ має статистично достовірні відмінності (p<0,05) від зазначених груп. Крім того, значення cysC сироватки крові у хворих на ГХ та ХГН вище у порівнянні з групою контролю. Так, у пацієнтів з ГХ рівень cysC крові на 32 % вище, ніж у групі контролю (p<0,05), у хворих на ХГН з АГ – вище на 89 % (p<0,05), у

хворих на ХГН без АГ – на 11 % ($p < 0,05$).

В групі хворих на ГХ рівень *cysC* був вище норми у 18,2 %, на ХГН з АГ – у 49 %, на ХГН без АГ – у 6 % ($p < 0,05$). На рис. 5.1 представлено розподіл пацієнтів досліджуваних груп за рівнем *cysC* у сироватці крові.

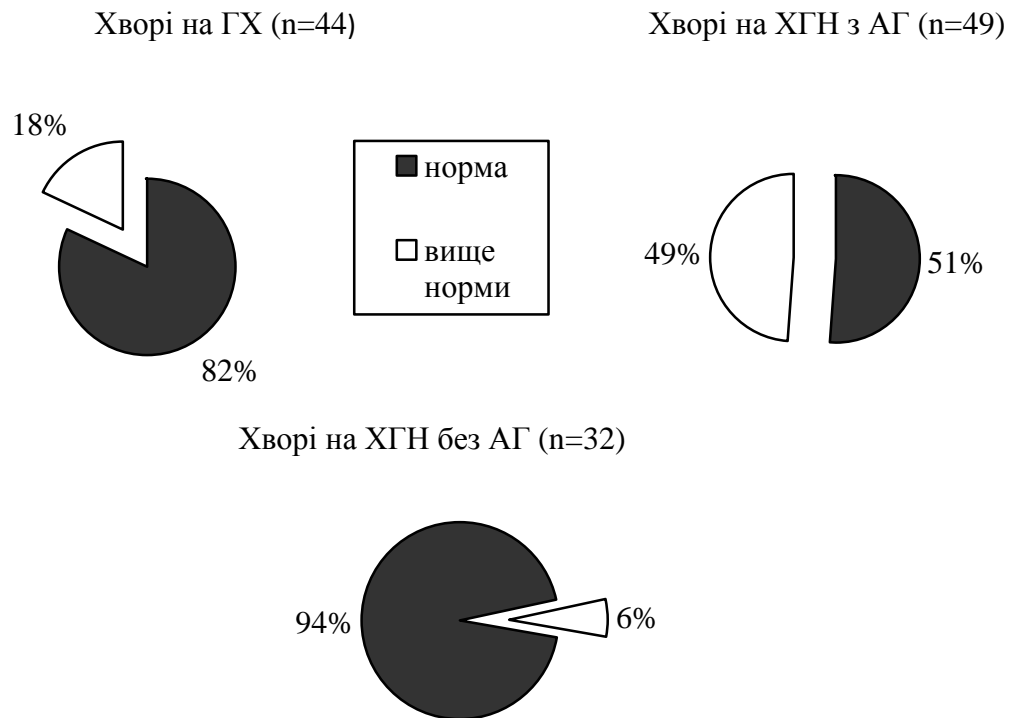


Рис. 5.1. Розподіл хворих за рівнем цистатину С у сироватці крові.

Аналіз коефіцієнтів кореляції в групі пацієнтів з ХГН дозволив виявити прямий слабкий зв'язок між рівнем *cysC* сироватки крові та тривалістю захворювання ($r = +0,21$; $p < 0,05$), показником ДАТ-день ($r = +0,23$; $p < 0,05$), варіабельністю нічного ДАТ ($r = +0,21$; $p < 0,05$). Прямий кореляційний зв'язок середньої сили існує між *cysC* крові і віком ($r = +0,33$; $p < 0,05$), 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 ($r = +0,47$; $p < 0,05$), ІМТ ($r = +0,42$; $p < 0,05$), ІММЛШ ($r = +0,42$; $p < 0,05$), рівнем ПУ ($r = +0,36$; $p < 0,05$). Встановлено, що в групі хворих на ГХ статистично достовірно існує прямий слабкий зв'язок між *cysC* сироватки крові та ІЧ САТ-день ($r = +0,21$; $p < 0,05$), зв'язок середньої

сили між cysC крові та рівнем креатиніну крові ($r=+0,44$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,41$; $p<0,05$). Прямий сильний зв'язок виявлено між cysC сироватки крові та МАУ ($r=+0,59$; $p<0,05$).

Ми розглядали cysC сироватки крові як маркер клубочкового пошкодження, тому провели ранговий кореляційний аналіз між рівнем cysC крові і показниками ураження гломерулярного апарату нирок у групі хворих на ХГН, результати якого представлено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Результати рангового кореляційного аналізу взаємозв'язку між рівнем цистатину С сироватки крові і морфологічними змінами гломерулярного апарату нирок у групі хворих на ХГН

Ураження гломерулярного апарату нирок	Цистатин С сироватки крові	p
Розширення мезангіального матриксу	$r=+0,13$	$p>0,05$
Потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена	$r=+0,21$	$p<0,05$
Потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани	$r=+0,30$	$p<0,05$
Проліферація МК	$r=+0,32$	$p<0,05$
Наявність екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена	$r=+0,37$	$p<0,05$
Наявність фіброзних півмісяців	$r=+0,43$	$p<0,05$
Гломерулосклероз	$r=+0,85$	$p<0,05$

Нами встановлено, що між cysC крові і потовщенням та/або розщепленням гломерулярної базальної мембрани ($r=+0,30$; $p<0,05$), потовщенням периферійних капілярних петель та/або їх зрощенням з капсулою Боумена ($r=+0,21$; $p<0,05$) існує пряма слабка залежність. Прямий зв'язок середньої сили був виявлений між маркером і

проліферацією МК ($r=+0,32$; $p<0,05$), наявністю екстракапілярного компоненту у просвіті капсули Боумена ($r=+0,37$; $p<0,05$) і фіброзних півмісяців ($r=+0,43$; $p<0,05$). Статистично підтверджено, що сильний прямий зв'язок існує між cysC крові і гломерулосклерозом ($r=+0,85$; $p<0,05$).

Ми оцінювали точність діагностики гломерулосклерозу за рівнем біомаркера cysC сироватки крові за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту, до яких відносяться діагностична чутливість, специфічність та ефективність. Діагностика гломерулосклерозу здійснювалася двома методами у 81 хворого на ХГН: перший метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок, який вважається стандартом діагностики, другий – визначення маркера cysC у сироватці крові. Результати представлено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Результати діагностики гломерулосклерозу за даними ПМДН та визначення маркера цистатину С у сироватці крові

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
	Діагноз	Діагностований гломерулосклероз	Відсутній гломерулосклероз
Маркер цистатин С сироватки крові	Діагностований гломерулосклероз	27	0
	Відсутній гломерулосклероз	2	52

За даними табл. 5.3 розраховані діагностична чутливість методу визначення наявності гломерулосклерозу за маркером cysC сироватки крові, яка склала 93,1 %, діагностична специфічність – 100 %, діагностична ефективність – 96,55 %. Аналіз операційних характеристик методу

діагностики гломерулосклерозу за допомогою маркера cysC сироватки крові дозволяє зробити висновок, що цей метод діагностики є високочутливим і специфічним, з ефективністю 96,55 %.

Для адекватного математичного описання залежностей використовувався регресійний аналіз, а саме побудова нелінійних (логістичних) моделей. Якість нелінійної моделі оцінювалася за допомогою коефіцієнта кореляції між значеннями вхідного ряду та значеннями, розрахованими за допомогою моделі. Чим ближче коефіцієнт кореляції до 1, тим кращою є модель.

Нелінійна модель залежності виявлення гломерулосклерозу за допомогою маркера cysC сироватки крові у хворих на ХГН має такий вигляд:

$$GS_i = \frac{1}{1 + 10000000 \cdot 1,01^{(-CysC_i)}}, \quad (5.1)$$

де GS_i - наявність гломерулосклерозу у хворого; $CysC_i$ - рівень cysC у хворого.

Якість моделі висока, оскільки коефіцієнт кореляції між значеннями вхідного ряду і модельними значеннями дорівнює 0,97.

Аналіз побудованої нелінійної моделі дозволяє зробити висновок, що підвищення рівня cysC сироватки крові вище 2100 нг/мл у хворих на ХГН з високою ймовірністю свідчить про наявність гломерулосклерозу.

Фактичні і модельні значення наявності гломерулосклерозу в залежності від рівня cysC сироватки крові у хворих на ХГН представлено на рис. 5.2.

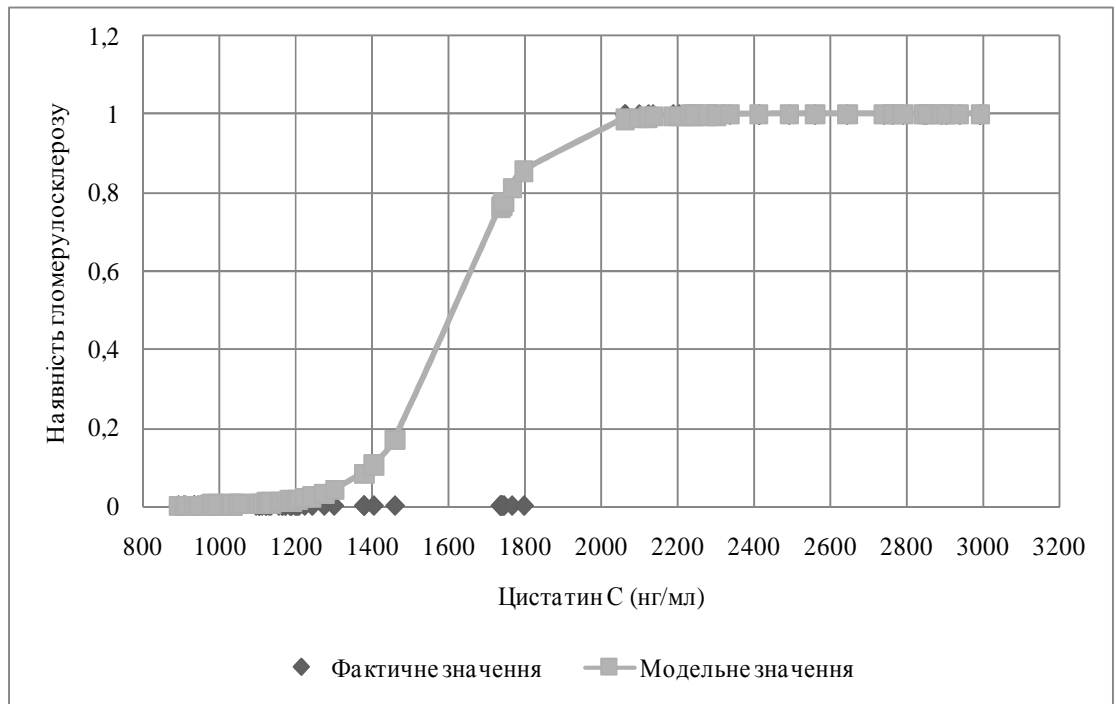


Рис. 5.2. Фактичні і модельні значення наявності гломерулосклерозу у хворих на хронічний гломерулонефрит.

Отже, рівень cysC сироватки крові у хворих на ГХ і ХГН вищий у порівнянні з групою контролю, найвищий – у пацієнтів з ХГН і АГ. Нами знайдено прямий кореляційний зв'язок між cysC крові й показниками ДМАТ і ремоделювання ЛШ у досліджуваних групах, що характеризує cysC як маркер кардіоренального континууму. Встановлено зв'язок між cysC крові та морфологічними змінами клубочкового апарату нирок, окрім розширення ММ. За допомогою операційних характеристик тесту продемонстровано, що діагностика гломерулосклерозу за рівнем cysC сироватки крові є високочутливим і специфічним методом, з ефективністю 96,55 %. Аналіз нелінійної моделі дозволяє зробити висновок, що підвищення рівня cysC сироватки крові вище 2100 нг/мл з високою ймовірністю свідчить про наявність гломерулосклерозу. В групі хворих на ХГН cysC сироватки крові позитивно корелював з ПУ, а у хворих на ГХ – з МАУ та рівнем

креатиніну крові. Таким чином, cysC сироватки крові можна вважати маркером ураження клубочкового апарату нирок у хворих на ГХ і ХГН.

5.2. Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів, сироватки крові і сечі як маркер ураження тубулоінтерстиція нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит

Біомаркер NGAL вивчався нами в сироватці крові і сечі у хворих на ГХ, ХГН з АГ, ХГН без АГ і групі контролю. Результати дослідження середніх рівнів NGAL крові і сечі у хворих на ГХ, ХГН і в групі контролю представлено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Середні рівні ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), сироватки крові і сечі у хворих на ГХ, ХГН і в групі контролю (Me: 25 %-75 %)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)	Група контролю (n=20)
NGAL сироватки крові, нг/мл	8,2: 4,9-12,0	6,2: 4,2-7,4 $p_{1-2}<0,05$	4,7: 3,8-7,4 $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	2,8: 0,9-3,4
NGAL сечі, нг/мл	6,6: 3,6-7,4	6,1: 3,9-7,1 $p_{1-2}<0,05$	4,3: 2,5-5,8 $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	2,1: 0,8-2,7

Групи хворих на ГХ і ХГН статистично достовірно неоднорідні за показником NGAL сироватки крові і сечі ($p<0,05$). Крім того, середні значення біомаркера в групах дослідження вищі, ніж в групі контролю

($p < 0,05$). Так, у хворих на ГХ рівень NGAL сироватки крові у 2,85 рази вище, ніж в групі контролю, а NGAL сечі – вище у 3,2 рази ($p < 0,05$). У хворих на ХГН з АГ рівень NGAL сироватки крові у 2 рази вище, ніж в групі контролю, NGAL сечі – вище у 3,1 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХГН без АГ рівень NGAL сироватки крові у 1,2 рази вище, ніж в групі контролю, NGAL сечі вище у 1,5 рази, ніж аналогічний показник у групі контролю ($p < 0,05$).

Значення NGAL сироватки крові в групі хворих на ХГН з АГ перевищує норму у 89,8 % пацієнтів, у групі хворих на ГХ – у 72,7 %, а у пацієнтів з ХГН без АГ – вище за норму у 12,5 % випадків ($p < 0,05$). Розподіл хворих за показником NGAL сироватки крові представлено на рис 5.3. Як вже було зазначено вище, групи хворих на ГХ і ХГН статистично достовірно неоднорідні за показником NGAL сечі (табл. 5.5). Значення NGAL сечі в групі хворих на ГХ перевищує норму у 61,4 % хворих, ХГН з АГ – у 69,4 %, ХГН без АГ – у 15,6 % ($p < 0,05$).

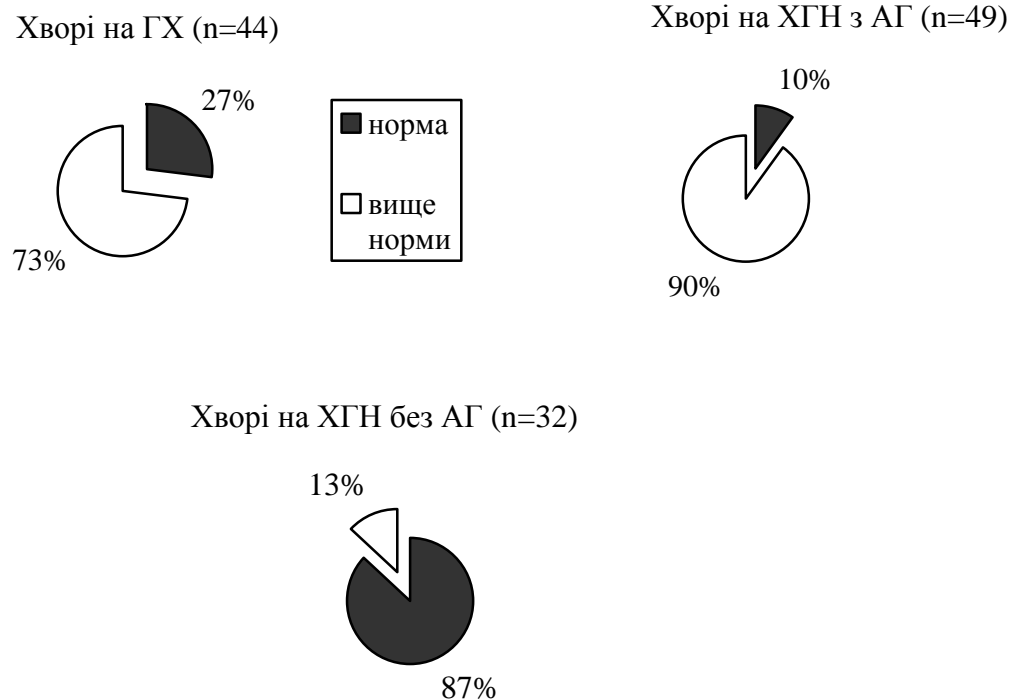


Рис. 5.3. Розподіл хворих за показником NGAL сироватки крові.

Встановлено, що в групах хворих на ХГН існує вірогідний прямий слабкий зв'язок між рівнем NGAL сироватки крові та САТ-день ($r=+0,24$; $p<0,05$), САТ-ніч ($r=+0,28$; $p<0,05$), ДАТ-день ($r=+0,26$; $p<0,05$), ДАТ-ніч ($r=+0,27$; $p<0,05$). Обернений слабкий зв'язок виявлено між NGAL крові і ШКФ ($r=-0,23$; $p<0,05$). Прямий зв'язок середньої сили існує між показниками NGAL сироватки крові і віком ($r=+0,31$; $p<0,05$), ІМТ ($r=+0,34$; $p<0,05$), ПУ ($r=+0,41$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,33$; $p<0,05$) та сильний – між NGAL крові та NGAL сечі ($r=+0,52$; $p<0,05$).

У групі хворих на ГХ статистично доведено існування прямого взаємозв'язку слабкої сили між NGAL сироватки крові та ІМТ ($r=+0,22$; $p<0,05$), рівнем креатиніну сироватки крові ($r=+0,23$; $p<0,05$). Прямий зв'язок середньої сили виявлено між NGAL крові та 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 ($r=+0,38$; $p<0,05$) і NGAL сечі ($r=+0,31$; $p<0,05$).

Таблиця 5.5

Результати рангового кореляційного аналізу взаємозв'язку між рівнем ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), сироватки крові і морфологічними змінами тубулоінтерстиціальної тканини нирок у групі хворих на ХГН

Ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок	NGAL сироватки крові	p
Наявність клітинних інфільтратів	$r=+0,15$	$p>0,05$
Некротичні зміни епітелію канальців	$r=+0,27$	$p<0,05$
Дистрофічні зміни епітелію канальців	$r=+0,35$	$p<0,05$
Потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани	$r=+0,42$	$p<0,05$
Інтерстиціальний фіброз	$r=+0,65$	$p<0,05$

Ми припускали, що NGAL сироватки крові є показником ураження ТІТ нирок, тому провели ранговий кореляційний аналіз у групі хворих

на ХГН, результати якого представлено в табл. 5.5. Встановлено, що в групах хворих на ХГН існує слабкий прямий зв'язок між показником NGAL сироватки крові і некротичними змінами епітелію каналців ($r=+0,27$; $p<0,05$), прямий зв'язок середньої сили – між NGAL сироватки крові і дистрофічними змінами епітелію каналців ($r=+0,35$; $p<0,05$), потовщенням та/або розщепленням тубулярної базальної мембрани ($r=+0,42$; $p<0,05$). Статистично достовірно підтверджений прямий помітний зв'язок між NGAL сироватки крові та ІФ ($r=+0,65$; $p<0,05$).

Точність діагностики ІФ оцінювався нами за рівнем біомаркера NGAL сироватки крові за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту, до яких відносяться діагностична чутливість, специфічність та ефективність. Діагностика ІФ здійснювалася двома методами у 81 хворого на ХГН: перший метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок, який вважається стандартом діагностики, другий – визначення маркера NGAL у сироватці крові. Результати аналізу представлено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Результати діагностики інтерстиціального фіброзу нирок за даними ПМДН та визначення маркера ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), сироватки крові

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
Маркер NGAL сироватки крові	Діагноз	Діагностовани й ІФ нирок	Відсутній ІФ нирок
	Діагностований ІФ нирок	48	0
	Відсутній ІФ нирок	5	28

Встановлено, що діагностична чутливість методу складає 90,6 %, діагностична специфічність – 100 %, діагностична ефективність – 95,3 %.

Аналіз операційних характеристик методу діагностики ІФ нирок за допомогою визначення маркеру NGAL у сироватці крові дозволяє зробити висновок, що цей метод високочутливий і специфічний, з ефективністю 95,3 %.

Для адекватного математичного описання залежностей використовувався регресійний аналіз, а саме побудова нелінійних (логістичних) моделей. Нелінійна модель залежності виявлення ІФ нирок за допомогою визначення маркеру NGAL сироватки крові у хворих на ХГН має вигляд:

$$F_i = \frac{1}{1 + 25000 \cdot 0,1^{NGAL_i}}, \quad (5.2)$$

де F_i - наявність інтерстиціального фіброзу у хворого; $NGAL_i$ - рівень NGAL сироватки крові у хворого.

Якість моделі висока, оскільки коефіцієнт кореляції між значеннями вхідного ряду і модельними значеннями дорівнює 0,94.

Аналіз побудованої моделі дозволяє зробити висновок, що підвищення рівня NGAL сироватки крові вище 5 нг/мл свідчить про високу ймовірність наявності інтерстиціального фіброзу у хворих на хронічний гломерулонефрит.

Фактичні і модельні значення наявності ІФ в залежності від рівня NGAL сироватки крові у хворих на ХГН представлено на рис. 5.4.

За допомогою кореляційного аналізу було встановлено, що в групах хворих на ХГН існує вірогідний слабкий прямий зв'язок між рівнем NGAL сечі і віком ($r=+0,26$; $p<0,05$), ДАТ-день ($r=+0,25$; $p<0,05$), ДАТ-ніч ($r=+0,24$; $p<0,05$), варіабельністю ДАТ-ніч ($r=+0,21$; $p<0,05$), ПАТ ($r=+0,23$; $p<0,05$), ІМТ ($r=+0,25$; $p<0,05$), рівнем креатиніну сироватки крові ($r=+0,25$; $p<0,05$). Прямий зв'язок середньої сили нами

виявлено між NGAL сечі і САТ-день ($r=+0,37$; $p<0,05$), САТ-ніч ($r=+0,35$; $p<0,05$), ІЧ САТ-день ($r=+0,36$; $p<0,05$), ІЧ САТ-ніч ($r=+0,37$; $p<0,05$), варіабельністю САТ-ніч ($r=+0,31$; $p<0,05$), ПУ ($r=+0,43$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,33$; $p<0,05$) та сильний – між маркером і NGAL сироватки крові ($r=+0,52$; $p<0,05$). Проведений кореляційний аналіз показав, що в групах хворих на ХГН існує слабкий обернений зв'язок між NGAL сечі і ШКФ ($r=-0,26$; $p<0,05$).

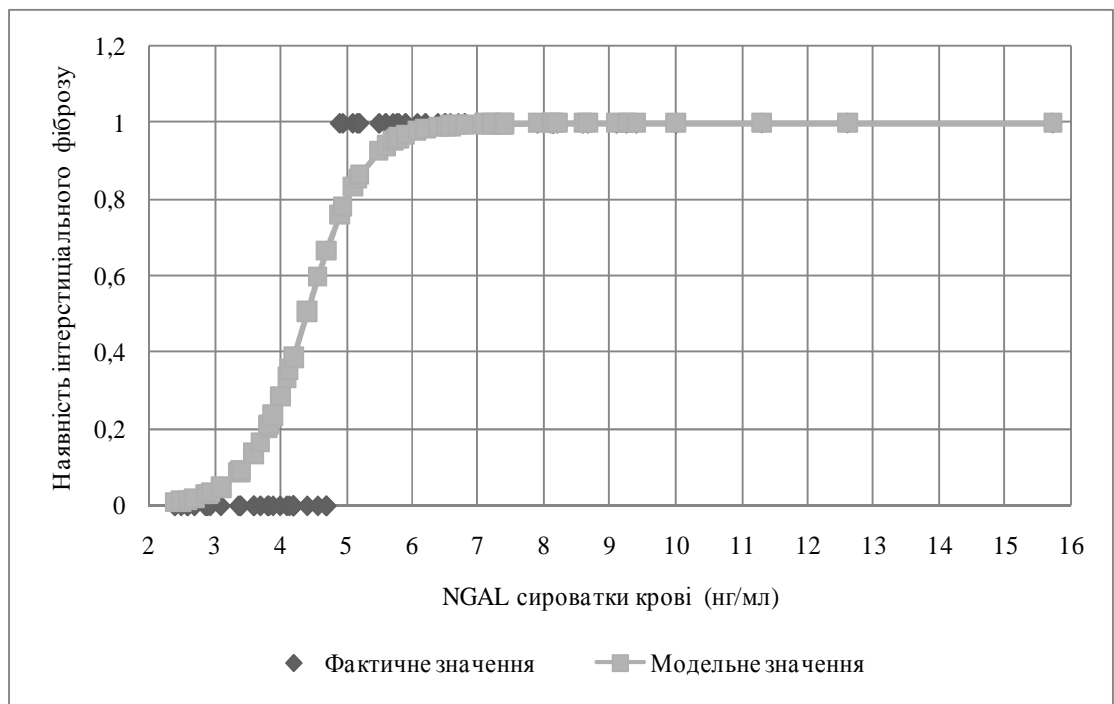


Рис. 5.4. Фактичні і модельні значення наявності інтерстиціального фіброзу в залежності від рівня NGAL сироватки крові у хворих на ХГН.

Кореляційний аналіз в групі хворих на ГХ продемонстрував наявність прямого слабкого зв'язку між NGAL сечі і показниками ДМАТ, такими як САТ-день ($r=+0,28$; $p<0,05$) і варіабельність САТ-день ($r=+0,25$; $p<0,05$), зв'язку середньої сили між маркером і ДАТ-день ($r=+0,33$; $p<0,05$), ІЧ САТ-день ($r=+0,31$; $p<0,05$), Також нами виявлений слабкий взаємозв'язок між NGAL сечі та ІМТ ($r=+0,21$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,24$; $p<0,05$) і NGAL сироватки крові ($r=+0,24$; $p<0,05$). Прямий зв'язок середньої сили існує між маркером і рівнем креатиніну сироватки

крові ($r=+0,32$; $p<0,05$), віком ($r=+0,34$; $p<0,05$).

Результати рангового кореляційного аналізу між NGAL сечі і показниками ураження тубулоінтерстиція нирок у групі хворих на ХГН представлено в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Результати рангового кореляційного аналізу взаємозв'язку між рівнем ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), сечі та морфологічними змінами тубулоінтерстиціальної тканини нирок у групі хворих на ХГН

Ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок	NGAL сечі	p
Некротичні зміни епітелію каналців	$r=+0,08$	$p>0,05$
Наявність клітинних інфільтратів	$r=+0,17$	$p>0,05$
Потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани	$r=+0,18$	$p>0,05$
Інтерстиціальний фіброз	$r=+0,2$	$p>0,05$
Дистрофічні зміни епітелію каналців	$r=+0,32$	$p<0,05$

Прямий зв'язок середньої сили нами виявлено між NGAL сечі і дистрофічними змінами епітелію каналців ($r=+0,32$; $p<0,05$).

Діагностичну цінність методу визначення дистрофічних змін епітелію каналців за показником NGAL сечі оцінювали за допомогою аналізу діагностичної чутливості, специфічності та ефективності. Діагностика тубулоінтерстиціального пошкодження здійснювалася за двома методами у 81 хворого на ХГН: перший метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок, другий – за допомогою маркеру NGAL сечі.

Результати досліджень представлено в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Результати діагностики дистрофічних змін епітелію канальців нирок за даними ПМДН та визначення маркеру ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), сечі

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
Маркер NGAL сечі	Діагноз	Діагностовані дистрофічні зміни епітелію канальців	Відсутні дистрофічні зміни епітелію канальців
	Діагностовані дистрофічні зміни епітелію канальців	37	2
	Відсутні дистрофічні зміни епітелію канальців	21	21

Встановлено, що діагностична чутливість методу складає 63,8 %, діагностична специфічність – 91,3 %, діагностична ефективність – 77,6 %. Аналіз операційних характеристик методу діагностики дистрофічних змін епітелію канальців нирок за допомогою визначення маркеру NGAL у сечі дозволив зробити висновок, що цей метод чутливий і специфічний, з ефективністю 77,6 %.

Отже, середні значення біомаркеру NGAL сироватки крові і сечі в групах хворих на ГХ і ХГН вищі, ніж у групі контролю; найвищий рівень NGAL сироватки крові і сечі виявлено у пацієнтів з ГХ. У хворих на ХГН виявлено позитивний зв'язок між NGAL сироватки крові, сечі та рівнем ПУ, обернений зв'язок між рівнями маркерів і ШКФ. У пацієнтів з ГХ існує взаємозв'язок між NGAL сироватки крові, сечі та рівнем креатиніну крові. Також ми знайшли прямий взаємозв'язок різної сили між NGAL

сироватки крові, сечі та показниками ДМАТ і ремоделювання ЛШ в обох групах дослідження. Результати кореляційного аналізу підтверджують, що NGAL є маркером пошкодження нирок і кардіоренального континууму. Нами виявлено зв'язок між NGAL сироватки крові і всіма показниками пошкодження ТІТ нирок, окрім набряку і наявності клітинних інфільтратів. За допомогою аналізу операційних характеристик тесту нами встановлено, що метод діагностики ІФ шляхом визначення маркеру NGAL у сироватці крові високочутливий і специфічний, з ефективністю 95,3 %. Аналіз нелінійної моделі дозволяє зробити висновок, що підвищення рівня NGAL сироватки крові вище 5 нг/мл свідчить про високу ймовірність наявності ІФ у хворих на ХГН. Встановлено, що біомаркер NGAL сечі достовірно корелює тільки з дистрофічними змінами епітелію канальців нирок, а його діагностична ефективність складає 77,6 %. Таким чином, NGAL сироватки крові і сечі є маркером ураження ТІТ нирок у хворих на ГХ і ХГН.

5.3. Інтерлейкін-18 сироватки крові і сечі як маркер ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит

Нами проаналізовано середні рівні ІЛ-18 у сироватці крові і сечі пацієнтів з ГХ, ХГН і в групі контролю. Групи хворих на ГХ і ХГН статистично достовірно неоднорідні за показниками ІЛ-18 сироватки крові і сечі ($p < 0,05$). Крім того, середні значення досліджуваного маркеру в групах хворих на ГХ і ХГН вищі, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Так, у хворих на ГХ рівень ІЛ-18 сироватки крові у 6,9 рази вище, ніж у групі контролю, а ІЛ-18 сечі – вище у 1,6 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХГН і АГ рівень ІЛ-18 сироватки крові у 7,9 рази вище, ніж у групі контролю, а ІЛ-18 сечі – вище у 1,9 рази ($p < 0,05$). У групі хворих на ХГН без АГ рівень ІЛ-18 сироватки крові у 2,9 рази вище, ніж у групі контролю, а ІЛ-18 сечі на 26 % нижче аналогічного показника в групі контролю ($p < 0,05$).

Отримані результати представлено у табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Середні значення інтерлейкіну-18 у сироватці крові і сечі хворих на ГХ, ХГН і в групі контролю (Ме: 25 %-75 %)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=44)	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)	Група контролю (n=20)
ІЛ-18 сироватки крові, пг/мл	690,8: 533,6-872,3	704,2: 648,6-1201,0 $p_{1-2}<0,05$	160,6: 76,5-613,6 $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	98,1: 70,1- 112,8
ІЛ-18 сечі, пг/мл	85,0: 60,0-98,1	103,2: 79,1-127,5 $p_{1-2}<0,05$	42,1: 23,7-92,3 $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	36,2: 18,1-39,8

Розподіл хворих за показником ІЛ-18 сироватки крові представлено на рис. 5.5.

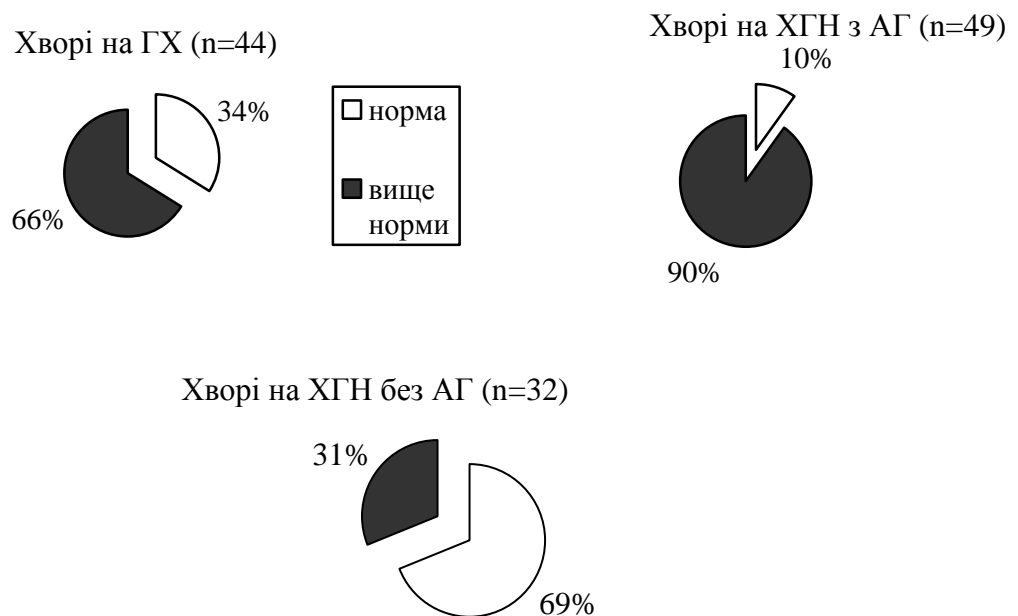


Рис. 5.5. Розподіл хворих за показником інтерлейкіну-18 сироватки крові.

Значення ІЛ-18 сироватки крові в групі хворих на ГХ перевищує норму у 65,9 % хворих, ХГН з АГ – у 89,8 %, ХГН без АГ – у 31,25 % ($p < 0,05$).

Розподіл хворих за показником ІЛ-18 сечі представлено на рис. 5.6. У групі хворих на ГХ значення ІЛ-18 сечі було вище норми у 25 % пацієнтів, ХГН з АГ – у 53,1 %, ХГН без АГ – у 3,1 % ($p < 0,05$).

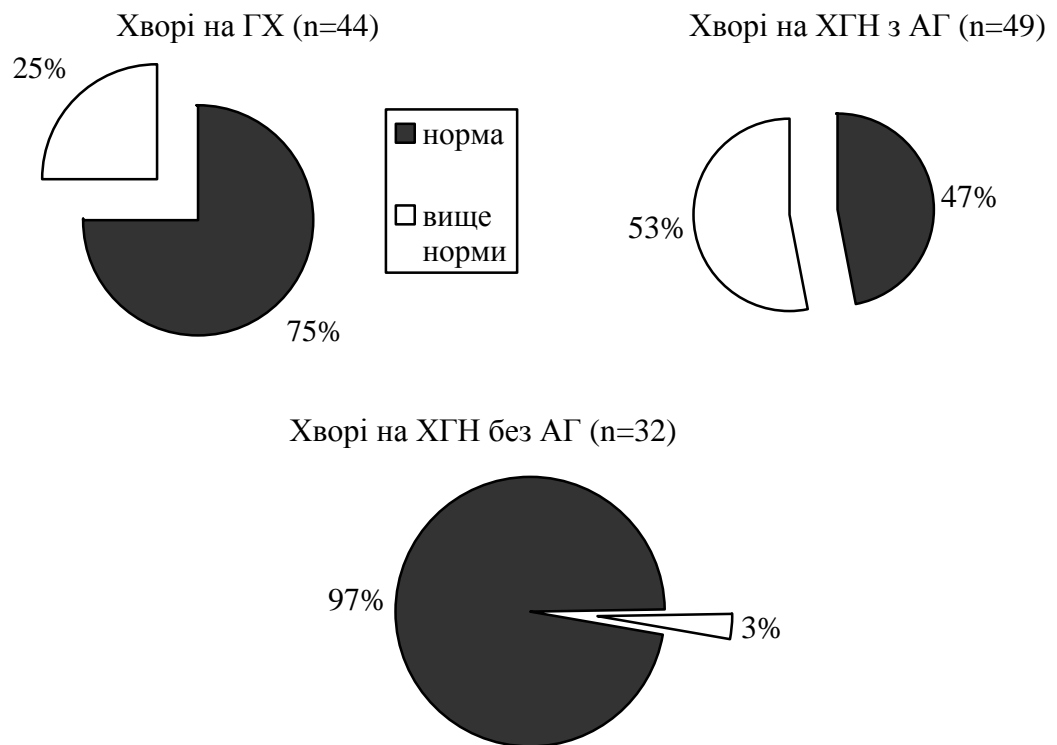


Рис. 5.6. Розподіл хворих за показником ІЛ-18 сечі.

Аналіз коефіцієнтів кореляції дозволяв зробити висновок, що між маркером ІЛ-18 сироватки крові і показниками САТ-ніч ($r = +0,21$; $p < 0,05$), ДІ ДАТ ($r = +0,21$; $p < 0,05$), ПУ ($r = +0,23$; $p < 0,05$) існує прямий слабкий зв'язок. Виявлено кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем ІЛ-18 сироватки крові і показниками САТ-день ($r = +0,47$; $p < 0,05$), ІЧ САТ-день ($r = +0,39$; $p < 0,05$), ІЧ САТ-ніч ($r = +0,44$; $p < 0,05$), ІЧ ДАТ-день ($r = +0,41$; $p < 0,05$), ІЧ ДАТ-ніч ($r = +0,36$; $p < 0,05$), варіабельністю ДАТ-ніч ($r = +0,34$; $p < 0,05$), ІМТ ($r = +0,31$; $p < 0,05$), ІММЛШ ($r = +0,42$;

$p < 0,05$), NGAL сироватки крові ($r = +0,49$; $p < 0,05$), NGAL сечі ($r = +0,31$; $p < 0,05$), IL-18 сечі ($r = +0,48$; $p < 0,05$).

У групі хворих на ГХ виявлено слабкий зв'язок між IL-18 сироватки крові і ДАТ-день ($r = +0,23$; $p < 0,05$), ДАТ-ніч ($r = +0,23$; $p < 0,05$), ДІ САТ ($r = +0,21$; $p < 0,05$), ІММЛШ ($r = +0,21$; $p < 0,05$), МАУ ($r = +0,24$; $p < 0,05$). Прямий взаємозв'язок середньої сили існує між IL-18 сироватки крові та ІЧ САТ-ніч ($r = +0,31$; $p < 0,05$), варіабельністю САТ-день ($r = +0,34$; $p < 0,05$) і САТ-ніч ($r = +0,31$; $p < 0,05$), IL-18 сечі ($r = +0,36$; $p < 0,05$).

Ми провели ранговий кореляційний аналіз між IL-18 сироватки крові і морфологічними змінами ТІТ нирок у хворих на ХГН, результати якого представлено в табл. 5.10.

Таблиця 5.10

Результати рангового кореляційного аналізу взаємозв'язку між рівнем інтерлейкіну-18 сироватки крові і морфологічними змінами тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на ХГН

Ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок	IL-18 сироватки крові	p
Наявність клітинних інфільтратів	$r = -0,03$	$p > 0,05$
Потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани	$r = +0,16$	$p > 0,05$
Некротичні зміни епітелію каналців	$r = +0,34$	$p < 0,05$
Інтерстиціальний фіброз	$r = +0,61$	$p < 0,05$
Дистрофічні зміни епітелію каналців	$r = +0,81$	$p < 0,05$

Аналіз коефіцієнтів кореляції продемонстрував наявність прямого зв'язку середньої сили між показником IL-18 сироватки крові і некротичними змінами епітелію каналців ($r = +0,34$; $p < 0,05$). Сильний прямий зв'язок встановлено між показником IL-18 сироватки крові та ІФ

($r=+0,61$; $p<0,05$) і дистрофічними змінами епітелію каналців ($r=+0,81$; $p<0,05$).

Для підтвердження діагностичної ефективності, чутливості і специфічності нами проведений аналіз операційних характеристик. Діагностика дистрофічних змін епітелію каналців нирок здійснювалася за двома методами у 81 хворого: перший метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок, другий – за допомогою маркеру ІІ-18 сироватки крові. Результати дослідження представлено в табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Результати діагностики дистрофічних змін епітелію каналців нирок за даними ПМДН та визначення маркеру ІІ-18 сироватки крові

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
Маркер ІІ-18 сироватки крові	Діагноз	Діагностовано дистрофічні зміни епітелію каналців	Відсутні дистрофічні зміни епітелію каналців
	Діагностовано дистрофічні зміни епітелію каналців	54	0
	Відсутні дистрофічні зміни епітелію каналців	4	23

За даними табл. 5.11 встановлено, що діагностична чутливість методу складає 93,1 %, діагностична специфічність – 100 %, діагностична ефективність – 96,6 %. Аналіз операційних характеристик методу діагностики дистрофічних змін епітелію каналців нирок за допомогою маркеру ІІ-18 сироватки крові дозволяє зробити висновок, що цей метод діагностики високочутливий і специфічний, з ефективністю 96,6 %.

Нелінійна модель залежності наявності дистрофічних змін епітелію каналців нирок від рівня ІЛ-18 сироватки крові у хворих на ХГН має вигляд:

$$D_i = \frac{1}{1 + 10000 \cdot 1,02^{(-I_i)}}, \quad (5.3)$$

де D_i - наявність дистрофічних змін епітелію каналців нирок у хворого; I_i - рівень ІЛ-18 сироватки крові у хворого.

Якість моделі висока, оскільки коефіцієнт кореляції між значеннями вхідного ряду і модельними значеннями дорівнює 0,91.

Фактичні і модельні значення наявності дистрофічних змін епітелію каналців нирок в залежності від рівня ІЛ-18 сироватки крові у хворих на ХГН представлено на рис. 5.7.

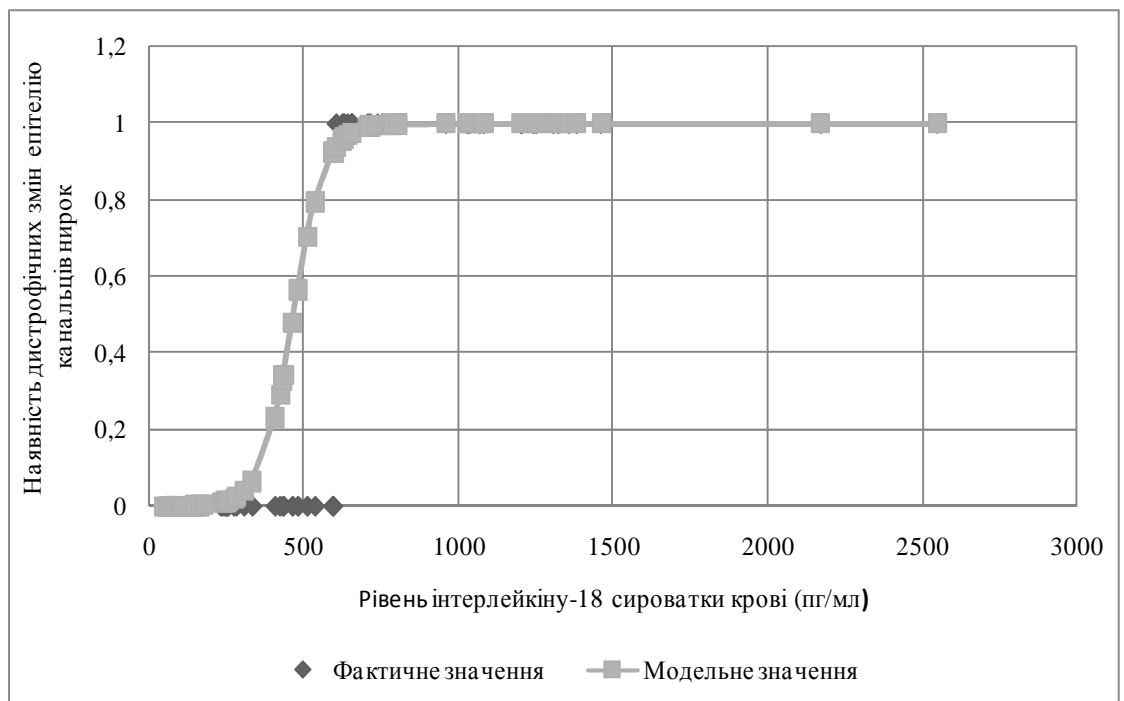


Рис. 5.7. Фактичні і модельні значення наявності дистрофічних змін епітелію каналців нирок в залежності від рівня інтерлейкіну-18 сироватки крові у хворих на ХГН.

Отже, аналіз побудованої нелінійної моделі дозволяє зробити висновок, що рівень ІЛ-18 сироватки крові вище 600 пг/мл свідчить про дистрофічні зміни епітелію каналців нирок.

Аналіз коефіцієнтів кореляції в групі хворих на ХГН дозволив зробити висновок, що між маркером ІЛ-18 сечі і показниками креатиніну сироватки крові, ІМТ існує прямий слабкий зв'язок ($r=+0,24$ і $r=0,31$ відповідно; $p<0,05$). Обернений слабкий зв'язок існує між ІЛ-18 сечі і ШКФ ($r=-0,27$; $p<0,05$). Кореляційний зв'язок середньої сили нами виявлено між маркером ІЛ-18 сечі і показниками віку ($r=+0,31$; $p<0,05$), САТ-день ($r=+0,45$; $p<0,05$), САТ-ніч ($r=+0,41$; $p<0,05$), ІЧ САТ-день ($r=+0,39$; $p<0,05$), ІЧ САТ-ніч ($r=+0,31$; $p<0,05$), ІЧ ДАТ-день ($r=+0,35$; $p<0,05$), ІЧ ДАТ-ніч ($r=+0,31$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,36$; $p<0,05$), ПУ ($r=+0,49$; $p<0,05$), NGAL сечі ($r=+0,44$; $p<0,05$), ІЛ-18 сироватки крові ($r=+0,47$; $p<0,05$). Крім того, прямий сильний зв'язок існує між ІЛ-18 сечі та NGAL сироватки крові ($r=+0,61$; $p<0,05$).

У групі хворих на ГХ кореляційний аналіз продемонстрував наявність прямого слабого зв'язку між ІЛ-18 сечі і показниками ДМАТ – САТ-ніч ($r=+0,22$; $p<0,05$), варіабельністю САТ-день ($r=+0,21$; $p<0,05$), зв'язку середньої сили - між маркером і САТ-день ($r=+0,34$; $p<0,05$), варіабельністю ДАТ-день ($r=+0,31$; $p<0,05$). Обернений взаємозв'язок середньої сили існує між ІЛ-18 сечі і ШКФ ($r=-0,32$; $p<0,05$). Крім того, маркер прямо слабо корелював із креатиніном сироватки крові ($r=+0,24$; $p<0,05$) та ІЛ-18 сироватки крові ($r=+0,26$; $p<0,05$).

Маркер ІЛ-18 сечі також розглядався нами як показник ураження ТІТ нирок, тому ми провели ранговий кореляційний аналіз у групі хворих на ХГН, результати якого представлено в табл. 5.12.

Таблиця 5.12

Результати рангового кореляційного аналізу взаємозв'язку між рівнем інтерлейкіну-18 сечі та морфологічними змінами тубулоінтерстиціальної тканини нирок у групі хворих на ХГН

Ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок	ІЛ-18 сечі	p
Наявність клітинних інфільтратів	$r=+0,19$	$p>0,05$
Потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани	$r=+0,24$	$p<0,05$
Некротичні зміни епітелію канальців	$r=+0,27$	$p<0,05$
Дистрофічні зміни епітелію канальців	$r=+0,54$	$p<0,05$
Інтерстиціальний фіброз	$r=+0,55$	$p<0,05$

Аналіз коефіцієнтів кореляції дозволив зробити висновок, що в групах хворих на ХГН існує прямий слабкий зв'язок між показником ІЛ-18 сечі і некротичними змінами епітелію канальців ($r=+0,27$; $p<0,05$), потовщенням та/або розщепленням тубулярної базальної мембрани ($r=+0,24$; $p<0,05$). Сильний прямий зв'язок встановлено між показником ІЛ-18 сечі та ІФ ($r=+0,55$; $p<0,05$), дистрофічними змінами епітелію канальців нирок ($r=+0,54$; $p<0,05$).

Враховуючи отримані результати, ми провели аналіз операційних характеристик для методу діагностики ІФ нирок за допомогою визначення маркеру ІЛ-18 сечі. Діагностика ІФ здійснювалася двома методами у 81 хворого: перший метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок, другий – за допомогою визначення маркеру ІЛ-18 сечі. Результати дослідження представлено в табл. 5.13.

Таблиця 5.13

**Результати діагностики інтерстиціального фіброзу нирок
методом біопсії нирки та визначення маркеру інтерлейкіну-18 сечі**

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
Маркер ІЛ-18 сечі	Діагноз	Діагностовано ІФ нирок	Відсутній ІФ нирок
	Діагностовано ІФ нирок	26	1
	Відсутній ІФ нирок	27	27

За даними табл. 5.13 встановлено, що діагностична чутливість методу складає 50,9 %, діагностична специфічність – 96,4 %, діагностична ефективність – 73,7 %. Аналіз операційних характеристик методу діагностики ІФ нирок за допомогою визначення маркеру ІЛ-18 сечі продемонстрував, що цей метод чутливий і специфічний, з ефективністю 73,7 %.

Таким чином, середні значення ІЛ-18 сироватки крові і сечі в групах хворих на ГХ і ХГН вищі, ніж у групі контролю; найвищий рівень виявлено у пацієнтів з ХГН та АГ. Нами знайдено кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-18 сироватки крові, сечі і показниками ДМАТ, ремоделювання ЛШ в обох групах дослідження, що характеризує ІЛ-18 як маркер кардіоренального континууму. Статистично доведено, що у пацієнтів з ХГН існує прямий зв'язок між маркером ІЛ-18 сироватки крові та ПУ, у групі хворих на ГХ ІЛ-18 сироватки крові позитивно корелював з МАУ. Крім того, кореляційний аналіз у групі хворих на ХГН продемонстрував наявність взаємозв'язку між ІЛ-18 сироватки крові і такими показниками ураження ТІТ нирок як некротичні зміни епітелію каналців, ІФ, дистрофія каналців нирок. За допомогою операційних характеристик встановлено, що метод діагностики дистрофічних змін

епітелію каналців нирок за допомогою визначення маркеру ІЛ-18 у сироватці крові високочутливий і специфічний, з ефективністю 96,6 %. Аналіз побудованої нелінійної моделі дозволяє зробити висновок, що рівень ІЛ-18 сироватки крові вище 600 пг/мл свідчить про дистрофічні зміни епітелію каналців нирок.

Нами виявлено достовірний прямий зв'язок між ІЛ-18 сечі і креатиніном сироватки крові та обернений взаємозв'язок між ІЛ-18 сечі і ШКФ в обох групах дослідження. Крім того, у пацієнтів з ХГН маркер позитивно корелював з рівнем ПУ. Кореляційний аналіз продемонстрував наявність зв'язку між рівнем ІЛ-18 сечі і некротичними, дистрофічними змінами епітелію каналців, ІФ, потовщенням та/або розщепленням тубулярної базальної мембрани. Нами встановлено, що метод діагностики ІФ нирок за допомогою визначення маркеру ІЛ-18 сечі чутливий і специфічний, з ефективністю 73,7 %.

Отримані нами результати свідчать про те, що cysC, NGAL та ІЛ-18 сироватки крові є найпоказовішими маркерами діагностики ураження клубочкового апарату і ТІТ нирок. Визначення рівня CysC у сироватці крові дозволяє підтверджувати наявність гломерулосклерозу в нирках, за допомогою визначення NGAL можливо виявляти ІФ нирок, а ІЛ-18 демонструє існування дистрофічних змін епітелію каналців нирок. Це підтверджують результати кореляційного аналізу між cysC, NGAL і ІЛ-18 крові та показниками пошкодження нирок за даними ПМДН і побудови нелінійної моделі. Крім того, нами встановлені взаємозв'язки між маркерами та загальноприйнятими ознаками ураження нирок в досліджуваних групах. CysC і ІЛ-18 крові корелювали з рівнем ПУ в групі хворих на ХГН, а в групі хворих на ГХ – з МАУ. Ми виявили прямий зв'язок між NGAL крові і рівнем ПУ, обернений – між NGAL крові і ШКФ у пацієнтів з ХГН. У хворих на ГХ NGAL крові корелював із рівнем креатиніну сироватки крові. Також статистично достовірно підтверджена наявність зв'язку між cysC, NGAL, ІЛ-18 сироватки крові та показниками

ДМАТ і ремоделювання ЛШ, що дозволяє розглядати їх як маркери кардіоренального континууму.

Результати даного розділу викладені в таких роботах:

1. 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.

2. 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 // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 3 (90). – С. 29–33.

3. Крайдашенко О. В. Роль биомаркеров в оценке поражения тубулоинтерстициальной ткани почек у больных хроническим гломерулонефритом / О. В. Крайдашенко, А. В. Абрамов, М. А. Долинная // Лікарська справа. – 2015. – № 3-4 (1134). – С. 61–65.

4. Крайдашенко О. В. Роль биомаркеров в оценке характера повреждения почек у больных гипертонической болезнью / О. В. Крайдашенко, М. А. Долинная // Клинич. нефрология. – 2014. – № 3. – С. 23–25.

5. Пат. на корисну модель 94712 Україна МПК G01N 33/00. Спосіб діагностики ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу / О. В. Крайдашенко, М. О. Долінна. – № u 2014 06743, заявл. 16.06.14 ; опубл. 25.11.14, Бюл. № 22.

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

РОЗДІЛ 6

**ВПЛИВ ТЕРАПІЇ РАМІПРИЛОМ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО
ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, РЕМОДЕЛЮВАННЯ
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА І МАРКЕРИ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ
НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХРОНІЧНИЙ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

6.1. Вплив терапії раміприлом на показники добового профілю артеріального тиску і ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит

Динаміку середніх значень АТ за даними добового моніторингу АТ у хворих на ГХ і ХГН до та після лікування представлено у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Динаміка середніх значень АТ за даними добового моніторингу АТ у хворих на ГХ і ХГН до та після лікування (М±m)

Показник, мм рт. ст.	Хворі на ГХ (n=44)		Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН безАГ (n=32)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
САТ день	152,9± 2,4	140,8± 1,9*	138,7± 1,5	130,3± 1,1*	117,1± 1,3	113,7± 1,0*
САТ ніч	130,8± 2,0	122,8± 1,6*	124,2± 1,7	118,6± 1,3*	116,0± 1,0	114,7± 1,6
ДАТ день	94,8± 2,0	86,2± 1,6*	86,9± 1,2	82,6± 1,0*	85,6± 1,1	77,4± 1,0*
ДАТ ніч	82,5± 1,8	76,7± 1,6*	75,9± 1,4	73,8± 1,0	76,9± 1,1	75,4± 0,9
ПАТ	56,7± 1,2	51,0± 0,9*	50,1± 0,6	45,8± 0,7*	48,1± 0,9	43,8± 0,4*

Примітка: * - статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування (p<0,05).

У пацієнтів трьох клінічних груп під впливом терапії раміприлом мало місце достовірне зниження таких показників як САТ-день, ДАТ-день, ПАТ ($p < 0,05$). У групі хворих на ГХ САТ-день, САТ-ніч, ДАТ-день, ДАТ-ніч і ПАТ знизився на 7,9 % ($p < 0,05$), 6,1 % ($p < 0,05$), 9,1% ($p < 0,05$), 7,0 % ($p < 0,05$) і 10,1 % ($p < 0,05$) відповідно. У хворих на ХГН зазначені показники зменшувалися менше. Так, в групі хворих на ХГН з АГ 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 зменшився на 8,6 % ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХГН без АГ відсоток зниження САТ-день, САТ-ніч, ДАТ-день і ПАТ складав 2,9 % ($p < 0,05$), 1,1 % ($p > 0,05$), 9,6 % ($p < 0,05$), 1,95 % ($p > 0,05$) та 8,9 % ($p < 0,05$) відповідно.

Динаміку середніх значень ІЧ САТ і ДАТ в активний і пасивний періоди за даними ДМАТ у хворих на ГХ і ХГН до та після лікування представлено в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Динаміка середніх значень ІЧ САТ і ДАТ за даними добового моніторингу АТ у хворих на ГХ і ХГН до та після лікування ($M \pm m$)

Показник, %	Хворі на ГХ (n=44)		Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
ІЧ САТ день	81,3±3,6	61,3±3,1*	47,4±3,2	40,8±3,3*	16,8±3,3	16,0±1,9
ІЧ САТ ніч	77,2±4,1	57,8±3,7*	49,6±3,7	46,9±3,7	26,3±2,1	16,6±0,5*
ІЧ ДАТ день	67,1±4,6	50,4±3,6*	43,3±3,2	41,3±3,1	16,2±3,0	17,0±2,1
ІЧ ДАТ ніч	75,6±5,2	55,8±3,1*	52,2±2,4	48,4±2,1*	24,3±2,5	19,0±2,4*

Примітка: * - статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$).

Під впливом терапії раміприлом у пацієнтів досліджуваних груп мало місце достовірне зниження таких показників, як ІЧ САТ і ДАТ. У групі хворих на ГХ мало місце стабільне зниження показників ІЧ ($p < 0,05$). Так, ІЧ САТ-день знизився на 24,6 %, ІЧ САТ-ніч - на 25,1%, ІЧ ДАТ-день – на 24,9 %, а ІЧ ДАТ-ніч – на 26,2 %. У пацієнтів з ХГН й АГ ІЧ САТ-день зменшився на 13,9 % ($p < 0,05$), ІЧ САТ-ніч – на 5,4 % ($p > 0,05$), ІЧ ДАТ-день – на 4,8 % ($p > 0,05$), ІЧ ДАТ-ніч – на 7,3 % ($p < 0,05$). У хворих на ХГН без АГ відмічено зниження ІЧ САТ-день, ІЧ САТ-ніч, ІЧ ДАТ-ніч на 4,6 % ($p > 0,05$), 36,9 % ($p < 0,05$), 21,8 % ($p < 0,05$) відповідно, а показник ІЧ ДАТ-день збільшився на 4,9 % ($p > 0,05$).

Динаміку середніх значень варіабельності САТ і ДАТ вдень і вночі за даними ДМАТ у групах хворих на ГХ і ХГН до та після лікування представлено в табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Динаміка середніх значень варіабельності САТ і ДАТ у хворих на ГХ і ХГН до та після лікування ($M \pm m$)

Показник, %	Хворі на ГХ (n=44)		Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
САТ день	17,2±0,6	14,3±0,4	12,1±0,3	10,1±0,4	12,0±0,5	10,6±0,3
	p<0,05		p<0,05		p<0,05	
ДАТ день	14,6±0,6	13,7±0,5	10,8±0,4	9,4±0,3	11,0±0,4	10,7±0,3
	p>0,05		p<0,05		p>0,05	
САТ ніч	13,3±0,5	13,3±0,5	12,0±0,7	10,2±0,5	10,1±0,3	8,9±0,2
	p>0,05		p<0,05		p<0,05	
ДАТ ніч	9,6±0,5	10,8±0,4	10,3±0,3	9,6±0,3	9,3±0,1	9,2±0,1
	p<0,05		p<0,05		p>0,05	

Під впливом терапії раміприлом у хворих на ГХ і ХГН було відмічено зниження варіабельності САТ і ДАТ вдень і вночі за даними ДМАТ. У групі хворих на ГХ мало місце зниження варіабельності САТ-день на 16,9 % ($p < 0,05$), варіабельність САТ-ніч статистично достовірно не змінилася, варіабельність ДАТ-день знизилася на 6,2 % ($p > 0,05$), а ДАТ-ніч зросла на 12,5 % ($p > 0,05$). У хворих на ХГН з АГ показники варіабельності АТ достовірно зменшилися: варіабельність САТ-день – на 16,5 % ($p < 0,05$), ДАТ- день – на 13 % ($p < 0,05$), варіабельність САТ-ніч – на 15 % ($p < 0,05$), ДАТ-ніч – на 6,8 % ($p < 0,05$). В групі пацієнтів з ХГН без АГ було відмічено зниження варіабельності САТ-день і САТ-ніч на 11,7 % ($p < 0,05$) та 11,9 % ($p < 0,05$) відповідно, варіабельність ДАТ-день зменшилася на 2,7% ($p > 0,05$), а ДАТ-ніч – на 1,1 % ($p > 0,05$).

Динаміку розподілу САТ за показником ДІ у групах хворих на ГХ і ХГН під впливом терапії раміприлом представлено в табл. 6.4.

Таблиця 6.4

Вплив терапії раміприлом на добовий профіль систолічного АТ за показником ДІ у хворих на ГХ і ХГН

Добовий профіль за ДІ САТ	Хворі на ГХ (n=44)		Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
«Non-dipper», %	65,9	59,4*	75,5	61,2*	96,9	59,4*
«Dipper», %	34,1	40,6*	24,5	38,8*	3,1	40,6*

Примітка: * - статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$).

Після проведеного лікування в групі хворих на ГХ на 6,5 %

збільшилася частка пацієнтів з достатнім зниженням САТ уночі, у хворих на ХГН з АГ нормальне зниження САТ відмічено у 38,8 % пацієнтів, тобто цей показник після лікування збільшився на 14,3 %, а в групі пацієнтів з ХГН без АГ нормальне зниження САТ уночі після лікування спостерігалось у 40,6 % пацієнтів, тобто цей показник збільшився на 37,5 % ($p < 0,05$).

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 %, а в групі ХГН без АГ кількість хворих з нормальним зниженням ДАТ збільшилася на 3,1 % і досягла 100 % ($p < 0,05$).

Динаміку розподілу ДАТ за показником ДІ у групах хворих на ГХ і ХГН під впливом терапії раміприлом представлено в табл. 6.5.

Таблиця 6.5

Вплив терапії раміприлом на добовий профіль диастолічного АТ за показником ДІ у хворих на ГХ і ХГН

Добовий профіль за ДІ ДАТ	Хворі на ГХ (n=44)		Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
«Non-dipper», %	77,3	9,1*	40,8	8,2*	3,1	0*
«Dipper», %	22,7	90,9*	57,2	91,8*	96,9	100*

Примітка:* - статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$).

На тлі терапії раміприлом у хворих на ГХ і ХГН було підтверджено зниження ІММЛШ, але ці результати не були статистично підтверджені. У

хворих на ГХ встановлено зниження ІММЛШ на 2,7 % ($p>0,05$), у хворих на ХГН з АГ ІММЛШ зменшився на 3,6 % ($p>0,05$), а у пацієнтів з ХГН без АГ ІММЛШ знизився на 2,3 % ($p>0,05$). Динаміку ІММЛШ у досліджуваних групах до та після лікування представлено в табл. 6.6.

Таблиця 6.6

**Динаміка ІММЛШ у хворих на ГХ і ХГН до та після лікування
раміприлом ($M\pm m$)**

Показник, одиниці вимірюван ня	Хворі на ГХ (n=44)		Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
ІММЛШ, г/м ²	138,6±5,5	134,9±5,2	128,5 ± 3,3	123,9±3,0	102,9± 2,9	100,5±2,6
	p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Таким чином, нами статистично підтверджено, що лікування раміприлом у групах хворих на ГХ і ХГН приводило до зниження показників ДМАТ. Кількість хворих, які мають нормотензивний добовий ритм під впливом терапії, у групі хворих на ГХ склала 67,5 %, на ХГН з АГ – 77,9 %. У групі пацієнтів з ХГН без АГ нормальне зниження САТ уночі після лікування спостерігалось у 40,6 % випадках, а за показником ДАТ – у 100 % хворих. На тлі терапії раміприлом у хворих на ГХ і ХГН було відмічено позитивну динаміку в покращенні показників кардіоваскулярного ремоделювання, але ці результати не були статистично підтверджені.

6.2. Динаміка рівня маркерів ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічний гломерулонефрит під впливом лікування раміприлом

У пацієнтів трьох клінічних груп під впливом терапії раміприлом мало місце достовірне зниження таких лабораторних показників як рівень креатиніну сироватки крові, МАУ, ПУ, еритроцитурії.

Динаміку середніх значень основних лабораторних показників у хворих на ГХ до та після лікування представлено в табл. 6.7.

Таблиця 6.7

Динаміка середніх значень основних лабораторних показників у хворих на ГХ до та після лікування (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=44)	
	до лікування	після лікування
Мікроальбумінурія, мг/добу	30±1,7	25±1,4*
Креатинін крові, мкмоль/л	80,5±2,2	81,5±1,4
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	82,8±2,2	81,0±2,0
ШКФ (Cockcroft-Gault), мл/хв/1,73 м ²	96,8±2,6	93,1±2,3

Примітка:* - статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування (p<0,05).

У групі хворих на ГХ статистично достовірних змін лабораторних показників не встановлено (p>0,05), статистично достовірно знизився показник МАУ. Так, частка пацієнтів з рівнем МАУ у межах норми зросла на 6,8 %, частка пацієнтів з МАУ скоротилася на 4,6 %, а частка пацієнтів з рівнем МАУ більше ніж 300 мг/добу скоротилася на 2,2 % (p<0,05).

Динаміку середніх значень основних лабораторних показників у хворих на ХГН до та після лікування представлено в табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Динаміка середніх значень основних лабораторних показників у хворих на ХГН до та після лікування (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Протеїнурія, г/л	1,4±0,1	0,43±0,03	0,40±0,040	0,032±0,001
	p<0,05		p<0,05	
Креатинін крові, мкмоль/л	101,9± 3,8	93,5±2,1	97,2± 6,2	87,6±3,1
	p<0,05		p<0,05	
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	80,0± 3,9	80,7±2,6	87,5± 3,9	90,4±3,0
	p>0,05		p>0,05	
ШКФ (Cockroft-Gault), мл/хв/1,73 м ²	91,7± 4,2	92,8±2,6	94,5± 3,9	97,7±2,7
	p>0,05		p>0,05	

У хворих ХГН з АГ зменшилися такі показники як ПУ та креатинін крові на 69 % та 8,2 % відповідно (p<0,05). В групі ХГН без АГ вірогідно (p<0,05) знизився рівень ПУ, креатиніну крові на 92 %, 9,9 % відповідно.

Статистично достовірно встановлено, що в групі хворих на ХГН з АГ частка пацієнтів, у яких еритроцитурія не виявлена, збільшилася на 2 %, частка пацієнтів з мікрогематурією – на 32,7 %, кількість хворих з макрогематурією скоротилася на 34,7 % (p<0,05).

Динаміку структури груп хворих на ХГН за показником еритроцитурії до та після лікування раміприлом представлено на рис. 6.1.

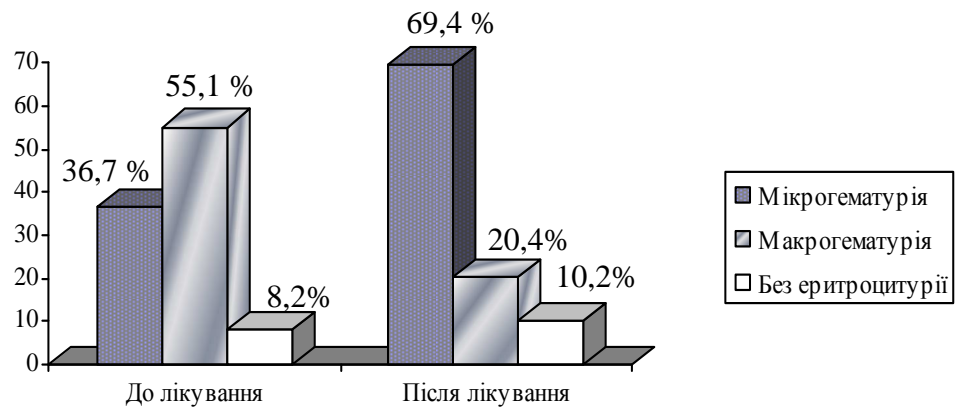


Рис. 6.1. Динаміка структури груп хворих на ХГН з АГ за показником еритроцитурії до та після лікування.

У групі хворих на ХГН без АГ частка пацієнтів, у яких немає еритроцитів у загальному аналізі сечі, збільшилася на 6,3 %, з мікрогематурією – на 31,25 %, кількість хворих з макрогематурією скоротилася на 37,55 % ($p < 0,05$) (рис. 6.2).

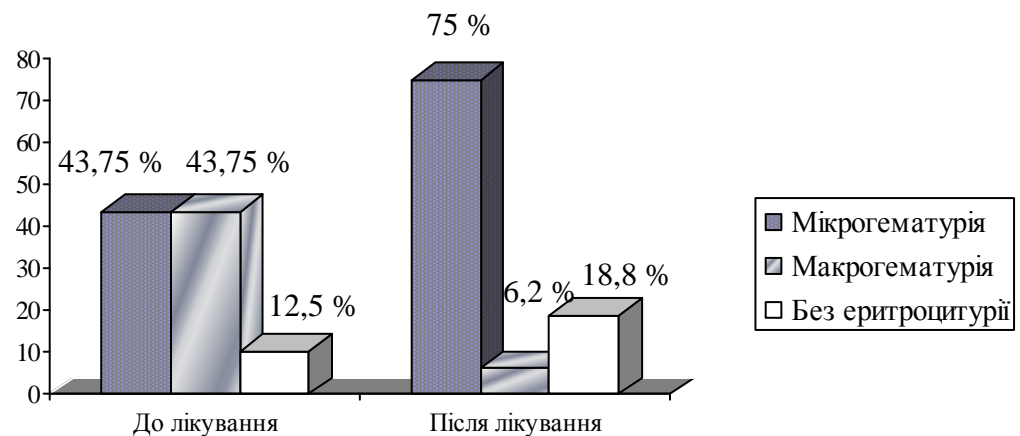


Рис. 6.2. Динаміка структури груп хворих на ХГН без АГ за показником еритроцитурії до та після лікування.

Нами статистично підтверджено, що терапія раміприлом у хворих на ГХ і ХГН привела до зниження середніх значень маркерів ураження клубочкового апарату та ТІТ нирок. Динаміку маркерів до та після лікування представлено в табл. 6.9.

Таблиця 6.9

Динаміка середніх значень маркерів ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на ГХ і ХГН до та після лікування (Me: 25 %-75 %)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=44)		Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
CysC крові, нг/мл	1217,2: 1085,5- 1455,4	1107,1: 1033,6- 1322,2*	2100,0: 1403,7- 2414,9	1516,2: 1237,4- 1873,3*	1163,6: 1033,1- 1403,7	1021,2: 915,3- 1500,0*
NGAL крові, нг/мл	8,2: 4,9-12,0	4,9: 3,3-10,1*	6,2: 4,2-7,4	3,9: 2,2-5,4*	4,7: 3,8-7,4	2,3: 1,8-5,1*
NGAL сечі, нг/мл	6,6: 3,6-7,4	3,8: 2,0-5,9*	6,1: 3,9-7,1	2,8: 1,9-4,7*	4,3: 2,5-5,8	1,9: 1,7-3,9*
ІІ-18 крові, пг/мл	690,8: 533,6-872,3	429,4: 162,2- 652,6*	704,2: 648,6- 1201,0	581,6: 295,6-722,8*	160,6: 76,5-613,6	110,3: 72,1- 295,6*
ІІ-18 сечі, пг/мл	85,0: 60,0-98,1	65,6: 36,0-76,2*	103,2: 79,1-127,5	78,1: 33,6-111,3*	42,1: 23,7-92,3	28,2: 18,0- 46,0*

Примітка:* - статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування (p<0,05).

У групі хворих на ГХ статистично достовірно ($p < 0,05$) мало місце зниження рівня cysC сироватки крові на 9,9 %, NGAL крові – на 32 %, NGAL сечі знизився на 31,1 %, маркер IL-18 сироватки крові – на 33,2 %, а IL-18 сечі – на 24,7 %. У хворих на ХГН з АГ маркери ураження клубочкового апарату і ТПТ нирок зменшилися на 20,3 % (cysC сироватки крові), 38,3 % (NGAL сироватки крові), 39,0 % (NGAL сечі), 21,5 % (IL-18 сироватки крові), 17,7 % (IL-18 сечі) ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ХГН з «нічною» АГ також було відмічено статистично достовірне зниження маркерів: рівень cysC знизився на 13,0 %, NGAL сироватки крові – на 36,6 %, NGAL сечі – на 42,1 %, IL-18 сироватки крові – на 29,4 %, а IL-18 сечі – на 20,8 % ($p < 0,05$).

Таким чином, терапія раміприлом привела до статистично достовірного зниження таких лабораторних показників як МАУ, ПУ, еритроцитурія, рівень креатиніну сироватки крові в групах хворих на ХГН і ГХ. Під впливом лікування зменшилися рівні маркерів ураження клубочкового апарату та ТПТ нирок: cysC сироватки крові, NGAL сироватки крові і сечі, IL-18 сироватки крові і сечі, що підтверджує нефропротекторний ефект інгібітора АПФ раміприлу. Під впливом 24-тижневої терапії раміприлом спостерігалось вірогідне зниження показників ДМАТ, гальмування процесів ремоделювання ЛШ, зменшення ІММЛШ, рівнів маркерів ураження клубочкового апарату та тубулоінтерстиціальної тканини нирок крові і сечі у хворих на ГХ і ХГН, що підтверджує органопротекторну дію препарату.

Результати даного розділу викладені в таких роботах:

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.

2. 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.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Щорічно у світі зростає кількість пацієнтів, які страждають ХХН [38, 71]. З одного боку, це обумовлено збільшенням тривалості життя хворих з термінальною стадією НН за рахунок методів ЗНТ, з іншого – фактичним збільшенням числа хворих з патологією нирок. На сьогодні ХХН визнана незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань й еквівалентом ішемічної хвороби серця за ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень [71, 142].

Незважаючи на відмінність у пускових механізмах пошкодження ниркової тканини, наслідком цих процесів є формування нефросклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу [12]. Нефропротекторна терапія при захворюваннях нирок сприяє уповільненню прогресування ХХН, дозволяє подовжувати додіалізний період, знижувати частоту смертності. Однак залишається актуальною проблема ранньої діагностики ниркового пошкодження і своєчасного початку органопротекторної терапії [21, 38, 45].

Аналіз сучасних реєстрів хворих, які отримують ЗНТ показує, що серед причин термінальної ниркової недостатності ХГН і ГХ займають провідні місця [15, 29, 44, 45, 63, 148].

У патогенезі прогресування нефропатій при ХГН і ГХ ключовим служить єдиний механізм розвитку – клітинна проліферація, накопичення і розширення міжклітинного матриксу з розвитком фіброзно-склеротичних змін ниркової тканини [2, 17, 36, 38, 89]. При цьому перебіг гломерулосклерозу та ІФ не завжди паралельний. Їх вираженість і співвідношення багато в чому визначаються особливостями самого захворювання. Так, при ХГН першорядним залишається ураження клубочків з проліферацією їх клітин, розширенням та інтерпозицією мезангія, що веде до порушення

проникності гломерулярної базальної мембрани й активації ефektorних механізмів пошкодження (комплементу, нейтрофілів, цитокінів), в результаті розвиваються вторинні зміни у ТІТ нирок (її розширення, ураження епітелію і базальної мембрани каналців, склероз судинних петель, формування клітинних інфільтратів) [15, 38, 77, 85].

При ГХ має місце першорядний розвиток тубулоінтерстиціального фіброзу, при цьому клубочки залишаються відносно інтактними (феномен «атубулярних нефронів» при морфологічному дослідженні нирки) [4, 5, 38].

Питання, який з механізмів пошкодження головний при розвитку нефросклерозу (гломерулярний чи тубулоінтерстиціальний), довгий час залишалось дискутабельним. Нині визнано, що патоморфологічною основою прогресування НН є тубулоінтерстиціальний фіброз [16, 27, 32, 38, 42, 89, 138].

Залученню каналців у запальний процес при ХГН сприяє кілька механізмів. При первинному ураженні клубочків має місце розвиток імуно-запальних реакцій з продукуванням великого спектру прозапальних і профіброгенних медіаторів тканинного пошкодження, які забезпечують міграцію лейкоцитів, моноцитів, фібробластів із розвитком прозапального гломерулярного інфільтрату [38]. Клубочок розтягується і при розриві боуменової капсули можливе потрапляння елементів запалення безпосередньо в інтерстицій з розвитком перігломерулярного інтерстиціального запалення і фіброзу [27, 38, 77]. Також можливе проникнення прозапальних медіаторів із клубочків у перитубулярну мікроциркуляцію або дифузія їх безпосередньо в інтерстиціальний простір з подальшою активацією синтезу тубулярними клітинами хемокінів, які викликають клітинну запальну реакцію в ТІТ і формування запального інфільтрату [42].

Важливу роль у патогенезі інтерстиціального ураження нирок відіграють тубулярні епітеліальні клітини. Їх пошкодження може бути

прямим (внаслідок дії ПУ, ішемії, АГ) або непрямим, опосередкованим імунозапальними реакціями [42, 49]. При пошкодженні клітин канальцевого епітелію відбувається секреція ряду цитокінів, медіаторів запалення, факторів росту, які суттєво впливають на міграцію запальних клітин в інтерстицій. У відповідь на пошкодження клітин канальцевого епітелію відбувається вивільнення ними цитокінів, факторів росту, медіаторів запалення, компонентів комплементу, Ang II [15, 77, 85]. Цитокіни і фактори росту стимулюють міграцію в інтерстицій лімфоцитів, макрофагів, фібробластів, тим самим підтримуючи і посилюючи процес пошкодження. Збільшення кількості та активація фібробластів призводять до посилення продукування ними компонентів екстрацелюлярного матриксу, - складової основи фіброзно-склеротичних змін ТІТ. Як результат запальних і склеротичних процесів у тубулоінтерстиції нирок – прогресуюче зниження функції нирок [89, 138].

Доведено, що нирка відіграє провідну роль у формуванні АГ і в той же час є основним її органом-мішенню. Зважаючи на тісний взаємозв'язок гломерулосклерозу з атеросклерозом і ризик серцево-судинних ускладнень, основна увага дослідників приділялася ураженню клубочкового апарату нирки. В даний час все більше робіт присвячено первинному пошкодженню ТІТ нирок при ГХ [2, 4, 17, 23, 30, 38, 45, 63, 84]. Згідно з найбільш поширеною теорією, процес ураження нирок при ГХ починається з артерій дрібного і середнього калібру у вигляді гіпертрофії інтими, медії, склерозу стінок, що сприяє передачі системного АГ на капіляри клубочка з розвитком внутрішньоклубочкової гіпертензії і гіперфільтрації. Наслідком є механічне пошкодження мезангія, спостерігається проліферація МК, посилення колагеноформування, що призводить до гломерулосклерозу. Надалі відбуваються ішемія дистального відділу нефрону, канальцева дистрофія та ІФ [1, 17, 38]. Однак, на думку інших авторів, ТІТ нирок

втягується в патологічний процес при ГХ раніше клубочкового апарату [2, 4, 63, 89]. Розпочатий процес нефросклерозу призводить до стиснення навколочанальцевої капілярної мережі, що веде до підвищення периферичного опору взагалі і, як наслідок, – в еферентній артеріолі судинного клубочка. Результатом цього є розвиток внутрішньоклубочкової гіпертензії. Крім того, звуження еферентної артеріоли і збільшення периферичного опору викликають ішемію ТІТ нирок із секрецією цитокінів, вазоактивних молекул, факторів росту і прогресування нефропатії. Таким чином, наявність єдиних патофізіологічних механізмів прогресування нефропатії при ХГН і ГХ дає можливість розробити єдиний підхід до діагностики ураження нирок [12, 21, 45].

На сьогодні основними маркерами ураження нирок при ХГН і ГХ визнають альбумінурію, рівень креатиніну крові та ШКФ [1, 21, 45]. Однак ці показники, відображаючи певною мірою зміни гломерулярного апарату, не несуть інформації про пошкодження ТІТ. Ця обставина послужила приводом для спроби використовувати біомаркери – cysC, NGAL, IL-18 сироватки крові і сечі, які вже виправдали себе у діагностиці ГНН, для оцінки характеру ураження нирок при хронічній патології нирок.

Отже, мета нашого дослідження полягала в удосконаленні діагностики ураження клубочкового апарату та ТІТ нирок шляхом вивчення показників добового профілю АТ, кардіального ремоделювання, взаємозв'язку морфологічних змін нирок і рівнів маркерів ураження нирок у хворих на ГХ і ХГН, а також оптимізація терапевтичної корекції виявлених змін за допомогою іАПФ раміприлу.

Для вирішення поставленої мети було обстежено з яких 44 хворих на ГХ (середній вік $39,5 \pm 8,3$ років), 81 хворий на ХГН, у яких середній вік склав $37,6 \pm 1,3$ років і 20 практично здорових осіб (контрольна група). Критерії включення у дослідження: наявність ГХ II ст., ХГН; вік від

18 до 60 років; показник ШКФ не менше 80 мл/хв/1,73 м²; добровільна інформована згода на участь у дослідженні. Для вирішення поставлених завдань до дослідження пацієнти були розділені на 3 групи спостереження: хворі на ГХ, хронічний гломерулонефрит з АГ, хронічний гломерулонефрит без АГ. Обстеження хворих проводилося в період стаціонарного лікування в кардіологічному і нефрологічному відділеннях КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради в період з 2011 по 2013 рр.

Переважає більшість досліджень про стан добової динаміки АТ у хворих з АГ присвячена вивченню ГХ [7, 13] і свідчить про те, що дані ДМАТ відображають не тільки тяжкість ГХ, але і її прогноз. На думку авторів, показники ДМАТ тісніше корелюють з прогнозом захворювання у порівнянні з «офісним» АТ [75]. Відзначено тісний взаємозв'язок даних добового профілю АТ з ураженням органів-мішеней [7].

Роботи про добовий профіль АТ у хворих на ХГН поодинокі і присвячені АГ при розвитку ХНН. Аналіз літератури показав, що думки авторів з приводу значення показників ДМАТ у хворих на ХГН зі збереженою функцією нирок різняться. Ряд авторів вважає, що ризик розвитку термінальної НН асоціюється з рівнем САТ у нічний час [161], інші стверджують, що у прогресуванні ураження нирок визначальну роль відіграє підвищення ДАТ [29]. Дотепер недостатньо вивченими залишаються окремі показники добового профілю АТ у хворих на ХГН, незважаючи на їх клінічну і прогностичну важливість.

За допомогою ДМАТ нами було встановлено, що пацієнти з ГХ відрізняються від хворих на ХГН вищим САТ, ПАТ, варіабельністю САТ і нижчим ДІ ДАТ, що підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та ураження нирок [29]. За показником ДІ САТ досліджувані групи характеризуються недостатнім його зниженням вночі. Пацієнти з ХГН з нормотензивним профілем АТ за результатами у 97 % мали добову криву АТ «non-dipper» за показником ДІ САТ. За даними літератури, саме

Ді є сильним і незалежним предиктором серцево-судинної смертності [41]. Недостатнє зниження АТ уночі асоціюється із підвищенням ризику ураження органів-мішеней: розвитком гіпертензивної нефропатії, ГЛШ, МАУ [7, 29], а Ді САТ є маркером прогресування ураження нирок [29, 102]. Аналіз коефіцієнтів кореляції дозволив зробити висновок, що саме рівень САТ у хворих на ХГН має вплив на показники ремоделювання ЛШ і пошкодження нирок. Отримані дані цілком узгоджуються зі спостереженнями Г.А. Ігнатенко та співавт. (2011) [44], які вважають характерним для пацієнтів з ХГН лише недостатнє зниження АТ вночі, а також роботами Н.Ю. Боровкової (2009) [13], яка виявила лише нормотензивний добовий ритм у гіпертензивних хворих на ХГН. Також ми підтвердили гіпотезу J. Rendon (2010) [161] про визначальну роль рівня САТ у прогресуванні захворювання. Представлені нами результати демонструють необхідність проведення ДМАТ у хворих на ГХ і ХГН з АГ зі збереженою функцією нирок якомога раніше, особливо у пацієнтів з ХГН і нормотензивним профілем АТ.

Порушення структури і функції ЛШ, яке розвивається при ГХ і ХГН, відіграє важливу роль у виникненні кардіоваскулярних ускладнень, визначенні віддаленого прогнозу. Найчастішою зміною серця при цих захворюваннях є ГЛШ, її частота суттєво підвищується при розвитку АГ [29, 44, 71].

Гіпертрофія ЛШ – прогностично несприятливий чинник, який має незалежний вплив на летальність [29]. І якщо сам факт ГЛШ та її прогностичне значення при ГХ не викликають сумніву, то думки щодо геометрії ЛШ у хворих на ХГН суперечливі. Роботи, присвячені дослідженню геометрії міокарда, здебільшого стосуються пацієнтів з ГХ і ХНН, які лікуються програмним гемодіалізом [29, 44]. Дослідження щодо ремоделювання ЛШ у хворих на ХГН з АГ і без АГ зі збереженою функцією нирок малочисельні, отримані результати суперечливі [29, 75]. Розвиток ГЛШ при ХХН є одним із провідних критеріїв несприятливого

прогнозу. Частота розвитку ГЛШ значно вища у хворих на ХГН з АГ, ніж без неї (45,1 % проти 7,8 %), а також при тривалості АГ більше 3 років проти тривалості менше 3 років (відповідно 78,4 % проти 38,3 %) [29]. Частота виявлення ГЛШ за даними ехокардіографічного дослідження у пацієнтів з ХХН корелює зі ступенем важкості ХНН, складаючи в середньому 40-48 % у початковій стадії та 76-92 % – при ХХН у термінальній [126]. У міру зниження функції нирок у хворих на ХГН частота реєстрації ГЛШ зростає. Аналіз сучасних досліджень показує, що частота ГЛШ залежить від стадії ХХН. За даними М.М. Дударь та співавт. (2006), ГЛШ виявляється у 20 % хворих при зниженні ШКФ до 60-50 мл/хв. і значно частіше (42-45%) при подальшому погіршенні функції нирок, аж до розвитку термінальної НН [54]. У пацієнтів з термінальною стадією ХХН частота розвитку ГЛШ досягає 95 % [70], однак, цілком імовірно, що у ряду хворих ГЛШ випереджає зниження функції нирок.

Необхідно зауважити, що ступінь гіпертрофії міокарда не завжди відповідає рівню АТ і тривалості АГ, тому аналіз ремоделювання ЛШ при ХГН з АГ і збереженою функцією нирок є нині актуальним. Від типу ремоделювання ЛШ при АГ залежить ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, а наявність ГЛШ, незалежно від рівня АТ, є несприятливою прогностичною ознакою [18].

У нашому дослідженні встановлено, що найпоширеніший тип ремоделювання ЛШ у хворих на ГХ і ХГН – концентрична ГЛШ. Важливо те, що пацієнти з ХГН без АГ зі збереженою функцією нирок вже мають ремоделювання ЛШ майже у 13 % випадків, що потребує проведення органопротекторної терапії з метою попередження серцево-судинних ускладнень. Результати нашого дослідження підтверджують основні висновки R. Vanholder et al. (2010) [29] про те, що процес ураження серцево-судинної системи у хворих на ХГН розпочинається задовго до зниження функції нирок, тому необхідна рання діагностика ремоделювання ЛШ та органопротекторне лікування.

Отримані нами результати дослідження свідчать про те, що перебіг ХГН залежить від морфологічної картини. Так, хворі на ХГН з АГ мають виразніші гістологічні зміни за показниками як гломерулярного, так і тубулоінтерстиціального ураження нирок, ніж пацієнти з ХГН без АГ. Морфологічно група ХГН з АГ характеризується наявністю дифузної проліферації МК і розширенням ММ, гломерулосклерозу, фіброзних півмісяців, потовщення та/або розщеплення гломерулярної і тубулярної базальної мембрани, екстракапілярного компонента в просвіті капсули Боумена, дистрофічних і некротичних змін епітелію каналців, ІФ. Гістологічна картина хворих на ХГН без АГ відрізняється від попередньої групи і має певні особливості: вогнищева проліферація МК, розширення ММ, ІФ (у 13 % пацієнтів), гломерулосклероз лише в 6 % біоптатів, відсутність фіброзних півмісяців. Відомо, що ступінь мезангіальної проліферації, розширення ММ, гломерулосклерозу, а також залучення ТІТ нирок визначає прогресування захворювання. На думку багатьох авторів, саме наявність тубулоінтерстиціального компонента у біоптатах нирок є первинною морфологічною основою НН. Невипадково в групі хворих на ХГН з АГ ІФ зустрічається у 100 % випадків, зареєстровані виразніші дистрофічні зміни епітелію каналців. Крім того, у хворих першої групи нами зареєстрована АГ, вищий рівень ПУ та еритроцитурії на відміну від пацієнтів другої групи, які мають нормотензивний добовий ритм АГ та, у більшості випадків (66 %), клініко-лабораторну ремісію ХГН.

Оцінка ступеня ураження клубочкового апарату та ТІТ нирок має велике значення як для хворих на ГХ, так і для пацієнтів з ХГН. Чим раніше буде розпізнано патологічний нирковий процес, тим швидше можна буде на нього впливати, тим самим уповільнивши прогресування захворювання [25, 34]. Гістологічне дослідження нирок дозволяє не тільки визначати характер патологічних змін, але й прогнозувати ефективність терапії, ризик несприятливого результату, темпи втрати ниркової функції. До недоліків даного дослідження відносяться його інвазивність,

недоцільність застосування на ранніх стадіях ГХ і виконання тільки в спеціалізованих нефрологічних відділеннях за встановленими показаннями [2, 6, 26].

Сьогодні виявлені біологічні маркери, які дозволяють оцінювати активність і стадію ниркового процесу, припускати характер морфологічних змін в нирках, а також моніторувати ефективність лікування [11, 69, 106, 120, 132, 180]. Цистатин С, NGAL та IL-18 забезпечують у певній мірі можливість детекції гломерулярного і тубулярного ураження [69, 92, 160], однак аналіз літератури з цього питання продемонстрував відсутність єдиної думки авторів з приводу значення і застосування у практиці цих маркерів.

Нами вперше встановлено кореляційний зв'язок між cysC крові і морфологічними показниками ураження клубочкового апарату нирок. Продемонстровано, що діагностика гломерулосклерозу за рівнем cysC сироватки крові є високочутливим і специфічним методом, з ефективністю 96,55 %. Необхідно підкреслити, що в групі хворих на ХГН cysC сироватки крові корелював з ПУ, а у хворих на ГХ – з МАУ. Найвищий рівень cysC сироватки крові відзначено в групі хворих на ХГН і АГ, що, на нашу думку, не випадково, враховуючи наявність у цих хворих АГ, вищого рівня ПУ та еритроцитурії. Нами встановлено кореляційний зв'язок між cysC крові і показниками ДМАТ і ремоделювання ЛШ в досліджуваних групах. Наші результати підтверджують, що cysC сироватки крові є маркером ураження клубочкового апарату нирок у хворих на ГХ і ХГН.

Встановлено, що NGAL сироватки крові, сечі є маркером ураження ТІТ нирок, що цілком узгоджується з думкою багатьох авторів [92, 134, 169, 171, 185]. Ми вперше за допомогою кореляційного аналізу продемонстрували існування зв'язку між NGAL сироватки крові і показниками пошкодження ТІТ нирок, між NGAL сечі і дистрофічними змінами епітелію каналців нирок. Аналіз операційних характеристик підтвердив, що метод діагностики ІФ за допомогою визначення маркеру

NGAL у сироватці крові є високочутливим і специфічним, з ефективністю 95,3 %, на відміну від NGAL сечі, ефективність котрого, як маркера дистрофічних змін епітелію канальців, склала 77,6 %. Найвищий рівень NGAL сироватки крові і сечі виявлено у пацієнтів з ГХ, у яких існує взаємозв'язок між NGAL сироватки крові, сечі та рівнем креатиніну сироватки крові. Грунтуючись на отриманих даних, ми розглядаємо NGAL як ранній маркер ураження ТІТ нирок у хворих на ГХ. На підтвердження наших результатів виявлений обернений зв'язок між рівнями маркерів і ШКФ, прямий зв'язок – з рівнем ПУ у хворих на ХГН. D. Volignano et al. (2008, 2009) [155, 186] у своєму дослідженні ХГН теж знайшли вказані зв'язки і розглядають NGAL як сильний і незалежний маркер прогресування ХХН. Також ми виявили прямий взаємозв'язок різної сили між NGAL сироватки крові, сечі та показниками ДМАТ і ремоделювання ЛШ в обох групах дослідження. Наші результати підтверджують, що NGAL сироватки крові і сечі є маркером ураження ТІТ нирок у хворих на ГХ і ХГН.

Проведений нами кореляційний аналіз показав, що в групі хворих на ХГН існує взаємозв'язок між ІЛ-18 сироватки крові, сечі та показниками ураження ТІТ нирок (некротичні і дистрофічні зміни епітелію канальців, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани, ІФ). Аналіз операційних характеристик дозволив нам вперше встановити, що метод діагностики дистрофічних змін епітелію канальців нирок за допомогою визначення маркеру ІЛ-18 сироватки крові є високочутливим і специфічним, з ефективністю 96,6 %, на відміну від ІЛ-18 сечі, як маркера ІФ, з ефективністю 73,7 %. Ці результати дещо суперечать сучасним даним літератури, де найпоказовішим маркером тубулярного ураження розглядається саме ІЛ-18 сечі [119, 184], але наше дослідження ґрунтується на даних ПМДН. Найвищий рівень ІЛ-18 крові і сечі виявлено у пацієнтів з ХГН і АГ, що підтверджує висновки малочисельних досліджень про ІЛ-18 як показник активності процесу при захворюваннях з

тубулоінтерстиціальним компонентом [133, 174]. За допомогою кореляційного аналізу нами знайдено зв'язок між рівнями ІЛ-18 сироватки крові, сечі і показниками ДМАТ, ремоделювання ЛШ в обох групах дослідження. Статистично доведено, що між маркером ІЛ-18 сироватки крові та ПУ існує прямий зв'язок у хворих на ХГН, а у хворих на ГХ – з МАУ. Крім того, нами виявлено достовірний прямий зв'язок між ІЛ-18 сечі і креатиніном сироватки крові та обернений взаємозв'язок між ІЛ-18 сечі і ШКФ в обох групах. Наші результати підтверджують, що ІЛ-18 крові і сечі є показником ураження ТІТ нирок у хворих на ГХ і ХГН.

Отримані нами результати свідчать про те, що *cysC*, *NGAL* та ІЛ-18 сироватки крові є найпоказовішими маркерами діагностики ураження клубочкового апарату та ТІТ нирок. Визначення рівня *CysC* у сироватці крові дозволяє з високою ймовірністю підтвердити наявність гломерулосклерозу в нирках, *NGAL* крові – ІФ нирок, а ІЛ-18 демонструє існування дистрофічних змін епітелію каналців нирок. Наші результати ґрунтуються на основі кореляційного аналізу між *cysC*, *NGAL*, ІЛ-18 крові та показниками пошкодження нирок за даними ПМДН.

Крім того, нами знайдені кореляційні взаємозв'язки між маркерами і загальноприйнятими ознаками ураження нирок в досліджуваних групах. *CysC* та ІЛ-18 крові корелювали з рівнем ПУ в групі хворих на ХГН, а в групі хворих на ГХ – з МАУ. Ми виявили прямий зв'язок між *NGAL* крові і рівнем ПУ та обернений – між *NGAL* крові і ШКФ у пацієнтів з ХГН. У хворих на ГХ *NGAL* крові корелював з рівнем креатиніну сироватки крові. Важливий той факт, що незважаючи на збережену функцію нирок і відсутність МАУ, у більшості пацієнтів з ГХ маркери підвищені, що дозволяє використовувати їх в якості показників раннього пошкодження ТІТ нирок при ГХ. Крім того, результати нашого дослідження підтверджують думку ряду дослідників, що ТІТ нирок залучається в патологічний процес при ГХ раніше клубочкового апарату [2, 4, 5]. Нами вперше продемонстрована наявність зв'язку між *cysC*, *NGAL*, ІЛ-18

сироватки крові та показниками ДМАТ і ремоделювання ЛШ, що демонструє їх як маркери кардіоренального континууму.

Таким чином, виявлення маркерів раннього ураження клубочкового апарату та ГТТ нирок у хворих на ХГН і ГХ дозволяє вчасно діагностувати пошкодження нирок, запобігти прогресуванню захворювання і підвищити ефективність раннього застосування органопротекторної терапії.

За даними проспективних рандомізованих досліджень (REIN, MICRO-HOPE, AIPRI, AASK та ін.), зниження ПУ при використанні препаратів, які пригнічують РААС, веде до достовірного зниження швидкості прогресування ХХН, що дозволяє вважати їх основним компонентом кардіонефропротекторної стратегії [71]. Тому відповідно до мети та завдань нашого дослідження всі хворі на ГХ і ХГН отримували іАПФ раміприл, як препарат першого ряду в лікуванні пацієнтів з АГ і ГН [9, 23, 57, 67]. На нашу думку, гіпотензивна терапія із застосуванням раміприлу є перспективною завдяки антигіпертензивній активності, а також можливого органопротекторного ефекту, який реалізується в реверсії або стабілізації ураження нирок і серцево-судинної системи [1, 21].

Терапія раміприлом упродовж 24 тижнів продемонструвала позитивну динаміку у покращенні добового ритму АТ за даними ДМАТ і ремоделювання ЛШ, а саме ІММЛШ, в трьох досліджуваних групах. Лікування раміприлом привело до достовірного зменшення САТ і ДАТ вдень, ПАТ, стабілізації ДІ САТ і ДАТ, що особливо важливо в групі хворих на ХГН без АГ, яка характеризується нормотензивним добовим ритмом АТ і недостатнім зниженням САТ вночі, оскільки після 24 тижнів лікування цей показник складає 59,4 %. Наші результати демонструють ефективність застосування малих доз раміприлу, що підтверджено в дослідженнях у хворих з діабетичною нефропатією [123]. У пацієнтів трьох клінічних груп під впливом терапії раміприлом знизився рівень креатиніну сироватки крові, МАУ, ПУ, еритроцитурії, а також cysC,

NGAL, IL-18 сироватки крові і сечі. Необхідно підкреслити, що рівні маркерів зменшуються навіть при застосуванні 2,5 мг раміприлу у групі хворих на ХГН без АГ, що демонструє відсутність дозозалежного ефекту раміприлу.

Таким чином, лікування раміприлом забезпечує системний підхід до нефропротекції у хворих на ГХ і ГН. З огляду на важливе діагностичне значення маркерів клубочкового апарату і ТІТ нирок – cysC сироватки крові, NGAL та IL-18 сироватки крові і сечі, така стратегія гіпотензивної терапії не тільки захищає нирки від подальшого пошкодження, а й запобігає розвитку серцево-судинних ускладнень.

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 канальців підтверджена у 98 %, інтерстиціального фіброзу – у 100 % хворих), на відміну від пацієнтів з хронічним гломерулонефритом без АГ (гломерулосклероз зустрічається у 6 %, дистрофія епітелію канальців – 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 канальців 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 моніторингу 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 каналців 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012 // *Новости медицины и фармации.* – 2012. – № 12 (422). – С. 12–55.
2. Арутюнов Г. П. Оценка почечной функции, степени поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных с гипертонической болезнью / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова, А. В. Соколова // *Клинич. нефрология.* – 2011. – № 6. – С. 16–24.
3. Арутюнов Г. П. Проблемы нефропротекции при артериальной гипертензии: значение микроальбуминурии / Г. П. Арутюнов, Т. К. Чернявская // *Серце і судини.* – 2006. – № 3. – С. 99–103.
4. Арутюнов Г. П. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // *Клинич. нефрология.* – 2011. – № 1. – С. 52–57.
5. Арутюнов Г. П. Экспериментальные модели поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при артериальной гипертензии / Г. П. Арутюнов, А. В. Соколова, Л. Г. Оганезова // *Клинич. нефрология.* – 2011. – № 2. – С. 75–78.
6. Батюшин М. М. Клиническая нефрология: руководство / М. М. Батюшин, П. Е. Повилайтите. – М.: Изд-во Элиста, Джангар, 2009. – 682 с.
7. Безродний В. Б. Особливості впливу антигіпертензивної терапії на стан нирок у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від добового ритму артеріального тиску / В. Б. Безродний, Є. П. Свіщенко, Л. А. Міщенко // *Сімейна медицина.* – 2010. – № 3. – С. 30–34.
8. Березин А. Е. Кардиоренальный синдром / А. Е. Березин // *Новости медицины и фармации* – 2011. – № 359. – С. 24–31.
9. Березин А. Е. Хроническая блокада ренин-ангиотензиновой системы и реноваскулярный континуум / А. Е. Березин // *Therapia.* – 2010.

– № 1 (43) – С. 5–10.

10. Бильченко А. В. Заболевания сердца и хронические заболевания почек: возможен ли системный поход? / А. В. Бильченко // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 6. – С. 101–106.

11. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщ. II / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, А. В. Смирнов, Р. В. Зверьков // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 6. – С. 51–58.

12. Борисова Т. П. Клиническое течение и факторы прогрессирования хронического гломерулонефрита с синдромом гематурии в детском возрасте / Т. П. Борисова, О. Н. Литвинова // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 57–63.

13. Боровкова Н. Ю. Суточная динамика артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией и сохранной функцией почек / Н. Ю. Боровкова // Клинич. медицина. – 2009. – № 6. – С. 19–22.

14. Визир В. А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в программах превенции кардиоваскулярных событий у пациентов высокого риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 2 (22). – С. 89–99.

15. Візір В. А. Гломерулонефрити і тубулоінтерстиціальні нефрити : навчальний посібник / В. А. Візір, Т. Г. Шеховцева, С. І. Свистун. – Запоріжжя, 2010. – 146 с.

16. Влияние различных терапевтических режимов на морфогенез тубуло-стромально-сосудистых изменений при хронических гломерулонефритах / О. В. Синяченко, Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, М. В. Грушина // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 75–80.

17. Гарсиа-Допайре Ж. А. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме / Ж. А. Гарсиа-Допайре, Л. М. Руилопе // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 11–19.

18. Головач И. Ю. Гипертрофия левого желудочка: новые

патогенетические и терапевтические концепции / И. Ю. Головач // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 9 (460). – С. 3–5.

19. Гончарова Н. С. Терапия рамиприлом в свете доказательной медицины / Н. С. Гончарова, О. М. Моисеева // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2. – С. 242–245.

20. Гринштейн Ю. Н. Гипертензивная нефропатия: встречаемость и диагностические маркеры / Ю. Н. Гринштейн, В. В. Шабалин, А. А. Косинова // Рос. мед. вести. – 2011. – № 4. – С. 30–32.

21. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Национальные рекомендации // Клинич. нефрология. – 2015. – № 4. – С. 4–29.

22. Диагностика и лечение болезней почек : руководство для врачей / Н. А. Мухин, И. Е. Тареева, Е. М. Шилов, Л. В. Козловская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.

23. Диагностика хронической болезни почек на ранней стадии / В. Б. Бородулин, А. А. Протопопов, В. И. Горемыкин, И. А. Утц [и др.] // Клинич. нефрология. – 2014. – № 2. – С. 52–55.

24. Дудар І. О. Ренопротекція блокаторами ренін-ангіотензинової системи / І. О. Дудар // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 3 (444). – С. 6–7.

25. Дядик О. О. Інформаційні характеристики морфогенезу мезангіокапілярного гломерулонефриту на підставі гістологічного та імуногістохімічного дослідження ниркових біоптатів / О. О. Дядик, М. Д. Іванова, О. В. Хмара // Мед. інформатика та інженерія. – 2010. – № 3. – С. 48–53.

26. Застосування сучасних морфологічних методів прижиттєвого дослідження нирок у хворих на гломерулонефрит / О. О. Дядик, І. В. Василенко, Т. В. Шатохіна [та ін.] // Матеріали III з'їзду нефрологів України (м. Луганськ, 15-16 жовт. 2009 р.). – Луганськ, 2009. – С. 90–92.

27. Значение нарушений механизмов самозащиты почки при

хроническом гломерулонефрите / Н. В. Чеботарева, И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская, О. А. Ли // Клинич. нефрология. – 2011. – № 1. – С. 8–14.

28. Игнатова М. С. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей : руководство для врачей / М. С. Игнатова, О. В. Шатохина. – М. : ООО «Мед. информ. агентство», 2009. – 300 с.

29. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, В. К. Ташук и др.]. – К., 2010. – 224 с.

30. Кардиоренальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Дервянченко, М. Н. Титаренко // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 5. – С. 44–51.

31. Каюков И. Г. Цистатин С в современной медицине / И. Г. Каюков, А. В. Смирнов, В. Л. Эмануэль // Нефрология. – 2012. – № 16 (1). – С. 22–39.

32. Клеточные механизмы формирования тубулоинтерстициальных изменений при первичных гломерулопатиях / В. В. Савош, Т. А. Летковская, Е. Д. Черствый [и др.] // Мед. журн. / Белорусский гос. мед. ун-т. – 2007. – № 4. – С. 98–100.

33. Клиническое значение определения интерлейкина-8 и интерлейкина-18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом / А. А. Лындин, В. В. Длин, В. В. Малиновская [и др.] // Клинич. нефрология. – 2011. – № 4. – С. 31–35.

34. Клініко-морфологічні кореляції при первинних проліферативних гломерулонефрита / О. О. Дядик, Н. Ф. Ярова, М. Д. Іванова, Л. І. Ткаченко // Нирки. – 2012. – № 1. – С. 6–18.

35. Кобалова Ж. Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалова, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.

36. Кобалова Ж. Д. Кардиоренальные синдромы / Ж. Д. Кобалова,

М. А. Ефремовцева, С. В. Виллевальде // Клинич. нефрология. – 2011. – № 6. – С. 9–15.

37. Кобалова Ж. Д. Методы оценки функционального состояния почек при артериальной гипертонии: клиническое значение и практическое применения / Ж. Д. Кобалова, Ю. В. Котовская, С. В. Виллевальде // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6). – С. 18–23.

38. Комиссаров К. С. Современные представления о патогенезе иммуноглобулин А-нефропатии / К. С. Комиссаров, М. Ю. Юркевич, М. М. Зафранская // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 47–54.

39. Крупнова М. Ю. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек / М. Ю. Крупнова, М. В. Бондаренко, В. В. Марасаев // Клинич. нефрология. – 2013. – № 5. – С. 53–59.

40. Крутиков Е. С. Нефропатия у больных артериальной гипертензией, современный взгляд на проблему : (обзор лит.) / Е. С. Крутиков, С. И. Чистякова, А. В. Филиппов // Таврический медико-биологич. вестн. – 2012. – Т. 15, № 2 (58). – С. 310–314.

41. Крутиков Е. С. Особенности функционального состояния почек больных эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих избыточную массу тела / Е. С. Крутиков, С. И. Чистякова // Клинич. нефрология. – 2014. – № 5. – С. 16–19.

42. Лазарев К. Л. Клеточно-молекулярные механизмы фиброзной трансформации тубулоинтерстициальной ткани почек / К. Л. Лазарев, Т. П. Сатаева // Крым. журн. эксперим. и клинич. медицины. – 2011. – Т. 1, № 3-4. – С. 75–78.

43. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, у больных ХБП: клиничко-лабораторные взаимосвязи / Т. С. Белохвостикова, Г. М. Орлова, О. А. Фатахова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3 : VII конференция РДО. – С. 268–269.

44. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного

профілю в областях України / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк [та ін.] // Укр. журн. нефрології і діалізу. – 2015. – № 4 (48). – С. 3–15.

45. Мильчаков К. С. Проблема резистентной артериальной гипертензии при хронических гломерулонефрита / К. С. Мильчаков, В. В. Фомин, М. Ю. Швецов // Клинич. нефрология. – 2015. – № 4. – С. 75–79.

46. Міщенко Л. А. Предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією / Л. А. Міщенко, Є. П. Свіщенко, В. Б. Безродний // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 1. – С. 8–12.

47. Мухин Н. А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалова // Терапевт. арх. – 2007. – № 6. – С. 39–46.

48. Мухин Н. А. Поражение почек при гипертонической болезни (гипертоническая нефропатия) : руководство по артериальной гипертензии / Н. А. Мухин, В. В. Фомин. – М., 2005. – 288 с.

49. Нефрология : нац. руководство / под. ред. Н. А. Мухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.

50. Нефропротекторний ефект раміприлу в пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок / І. І. Топчій, А. О. Несен, В. П. Денисенко, Л. М. Самохіна // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 2. – С. 106–108.

51. Нефропротекция при хронических заболеваниях почек и принципы продления додиализного периода / М. А. Власенко, О. А. Чучелина, О. М. Годлевская [и др.] // Междунар. мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 101–105.

52. Ніконова В. В. Формування ураження нирок у підлітків з артеріальною гіпертензією / В. В. Ніконова // Артеріальна гипертензия. – 2012. – № 1 (21). – С. 42–45.

53. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А.]. – Донецк : Издатель Папакица Е. А., 2006. – 214 с.

54. Особенности ремоделирования и состояния диастолической функции левого желудочка у больных с кардиоренальной патологией и хронической почечной недостаточностью / М. М. Дударь, А. В. Фендрикова, А. К. Арутюнов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 3. – С. 26–29.

55. Паунова С. С. Ангиотензин II - современное представление о патогенезе нефросклероза : (обзор лит.) / С. С. Паунова // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 5, № 4. – С. 13–19.

56. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза : обзор лит. / С. С. Паунова // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 130–135.

57. Практичні рекомендації KDIGO з гломерулонефриту // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 16 (426). – С. 3–4, 22–25.

58. Прижизненное морфологическое исследование почек в нефрологической практике [Электронный ресурс] / Е. А. Дядык, И. В. Василенко, А. И. Дядык [и др.] // Новости медицины и фармации – 2009. (тематич. номер «Нефрологія»). – № 297. – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archieve/article/10705>.

59. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор - цистатин С / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, А. М. Есяян [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 16–25.

60. Прогрессирование хронического гломерулонефрита: клинимоρφологические взаимосвязи / Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова, А. Г. Кучеренко, Т. В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 45–52.

61. Пролетов Я. Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщ. I / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, А. В. Смирнов // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 25–35.
62. Пшеницын А. И. Суточное мониторирование артериального давления / А. И. Пшеницын, Н. А. Мазур. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2007. – 216 с.
63. Ребров А. П. Дисфункция почек у больных артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сопутствующей патологии / А. П. Ребров, А. Л. Куклина // Клинич. нефрология. – 2013. – № 5. – С. 13–18.
64. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
65. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України. – 4-те вид. – К., 2008. – 79 с.
66. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек / А. Ж. Карабаева, И. Г. Каюков, А. М. Есяян, А. В. Смирнов // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 43–48.
67. Ренин-ангиотензиновая система и кардиоваскулярный риск / E. S. Roland, F. K. Hilgers, P. Markus [et al.] // Therapia. – 2007. – № 6 (16). – С. 16–25.
68. Роль артеріальної гіпертензії та її корекції у прогресуванні хронічної ниркової недостатності / Ж. Д. Семидоцька, Т. С. Оспанова, І. О. Чернякова [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2005. – № 3 (6). – С. 69–73.
69. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина [и др.] // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 60–69.

70. Рыбакова М. К. Эхокардиография : практич. руководство по ультразвуковой диагностике / М. К. Рыбакова, М. К. Алехин, В. В. Митьков. – М. : Видар, 2007 – 501 с.

71. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции : (национальные рекомендации) // Клинич. нефрология. – 2014. – № 2. – С. 4–29.

72. Сидорова Л. Л. Ингибиторы АПФ: кому и какие? / Л. Л. Сидорова // Therapia. – 2007. – № 4 (14). – С. 25–31.

73. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба / Ю. М. Сіренко. – К. : Здоров'я, 2013. – 240 с.

74. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности лечения : пособие для врачей / А. Н. Рогоза, Е. В. Ощепкова, Е. В. Цагарейшвили, Ш. Б. Гориева. – М. : МЕДИКА, 2007. – 72 с.

75. Суточный профиль артериального давления, гипертрофия миокарда у больных нефрогенной артериальной гипертензией / Э. Х. Ахметзянова, Г. Р. Алтынбаева, А. С. Ахметзянов, Ю. М. Латышев // Рос. кардиол. журн. – 2007. – № 1 (63). – С. 16–20.

76. Таран О. І. Тубуло-інтерстиціальні зміни при хронічному гломерулонефриті (клініко-морфологічні паралелі) / О. І. Таран, А. П. Казмірчук // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2005. – № 3(6) – С. 26–28.

77. Томилина Н. А. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрпочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата : (обзор лит.) / Н. А. Томилина, А. Р. Багдасарян // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 226–234.

78. Фейгенбаум Х. Эхокардиография / Х. Фейгенбаум. – 5-е изд. – М., 1999. – 512 с.

79. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегія корекції порушень / [Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, В. М. Граніч та ін.]. – К., 2006. – 38 с.

80. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М. : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

81. Хамнуева Л. Ю. Повышение сывороточного уровня интерлейкина-18 у больных сахарным диабетом 1-го типа / Л. Ю. Хамнуева, Е. А. Хантакова, Г. М. Орлова // Нефрология и диализ – 2011. – № 3 : VII конференция РДО. – С. 292.

82. Хирманов В. Н. Рамиприл - универсальный органопротектор / В. Н. Хирманов // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 1–5.

83. Цистатин С и NGAL (липокаин 2): маркеры преคลินิกической болезни почек и субклинического острого повреждения почек у больных артериальной гипертензией / А. С. Волков, О. В. Шевченко, Э. А. Федотов, В. Б. Бородулин // The Scientific & Educational Bulletin "Health & Educational Millenium". – 2012. – № 5 (14). – С. 1–4.

84. Частота и структура ренальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией / Г. А. Джунусбекова, К. А. Кабулбаев, А. Б. Канатбаева [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2008. – № 5. – С. 40–46.

85. Чеботарева Н. В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующах заболеваниях почек : (обзор лит.) / Н. В. Чеботарева, И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 15–32.

86. Шиллер Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. – 2-е изд. – М. : Практика, 2005. – 344 с.

87. Шилов Е. М. Нефрология / Е. М. Шилов. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – 683 с.

88. Шулутко Б. И. Нефрология / Б. И. Шулутко. – СПб. : Ренкор,

2002. – 779 с.

89. Этиопатология хронической тубулярной, гломерулярной и реноваскулярной нефропатий: клинические аспекты / Дж. М. Лопес-Новойя, А. Б. Родригес-Пена, А. Ортис [и др.] // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 9–38.

90. Юшина А. И. Некоторые аспекты молекулярно-генетического и иммунологического исследования больных с почечной патологией / И. А. Юшина, Е. В. Калмыкова, Е. В. Некипелова // Научные ведомости. – 2008. – № 6 (46). – С. 55–65.

91. Якушенко Е. В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе / Е. В. Якушенко, Ю. А. Лопатникова, С. В. Сенников // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 355–364.

92. Accuracy of NGAL in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 54 (6). – P. 24–1012.

93. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome / K. V. Liang, A. W. Williams, E. L. Greene, M. M. Redfield // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 75–88.

94. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial / J. T. Wright Jr., G. Bakris, T. Greene [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 288 (19). – P. 2421–2431.

95. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents / D. Groesbeck, A. Kottgen, R. Parekh [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 1777–1785.

96. AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: A patient-level meta-analysis / T. H. Jafar, C. H. Schmid, P. C. Stark [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 244–252.

97. Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults / M. I. Aguilar, E. S. O'Meara, S. Seliger [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75 (15). – P. 1343–1350.

98. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 604–612.

99. Angiotensin Receptor Blocker in Patients Who Have Proteinuric Chronic Kidney Diseases and Are Treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors / Y. Kanno, T. Takenaka, T. Nakamura, H. Add-On Suzuki // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 730–737.

100. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data / T. H. Jafar, C. H. Schmid, M. Landa [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 73–87.

101. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery / G. Wagener, M. Jan, M. Kim [et al.] // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 105. – P. 485–491.

102. Association of Impaired Diurnal Blood Pressure Variation With a Subsequent Decline in Glomerular Filtration Rate / M. B. Davidson, J. K. Hix, D. G. Vidt [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 846–852.

103. Association of interleukin-18 promoter polymorphisms with WHO pathological classes and serum IL-18 levels in Chinese patients with lupus nephritis / D. Y. Chen, C. W. Hsieh, K. S. Chen [et al.] // *Lupus*. – 2009. – Vol. 18 (1). – P. 29–37.

104. Atkins R. C. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy / R. C. Atkins, E. M. Briganti, J. B. Lewis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45. – P. 281–287.

105. Barrera-Chimal J. Are recently reported biomarkers helpful for early

and accurate diagnosis of acute kidney injury? / J. Barrera-Chimal, N. A. Bobadilla // *Biomarkers*. – 2012. – Vol. 17 (5). – P. 385–393.

106. Biomarkers in chronic kidney disease : a review / R. G. Fasset, K. S. Venuthurupalli, C. G. Glenda [et al.] // *Kidney Int*. – 2014. – Vol. 30. – P. 604–621.

107. Boor P. Treatment targets in renal fibrosis / P. Boor, K. Sebekovar // *Nephrol. Dial Transplant*. – 2007. – Vol. 22. – P. 407–391.

108. Can cystatin C be a better marker for the early detection of renal damage in primary hypertensive patients? / B. A. Ozer, B. Dursun, A. Baykal [et al.] // *Ren. Fail*. – 2005. – Vol. 27 (3). – P. 247–253.

109. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 / P. A. McCullough, S. Li, C. T. Jurkovitz [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. – 2008. – Vol. 51 (4, suppl. 2). – P. 38–45.

110. Clinical implication of urinary tubular markers in the early stage of nephropathy with type 2 diabetic patients / S. S. Kim, S. H. Song, I. J. Kim [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract*. – 2012. – Vol. 32. – P. 18–29.

111. Colvin R. B. *Diagnostic Pathology Kidney Diseases* / R. B. Colvin. – N. Y. : Raven Press, 2011. – 365 p.

112. Combined use of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and albumin as markers of early cardiac damage in primary hypertension / G. Leoncini, M. Mussap, F. Viazzi [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2011. – Vol. 56 (22). – P. 1305–1318.

113. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass / O. Liangos, H. Tighiouart, M. C. Perianayagam [et al.] // *Biomarkers*. – 2009. – Vol. 14 (6). – P. 423–431.

114. Coppo R. The new oxford clinic-pathological classification of IgA nephropathy / R. Coppo, D. Cattiran // *Sec. Biol. Med. Sci*. – 2010. – MASA,

XXXI, № 1. – P. 241–248.

115. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons / M. G. Shlipak, M. J. Sarnak, R. Katz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2049–2060.

116. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population / L. D. Truong, B. O. Eriksen, U. D. Mathisen [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78 (12). – P. 1305–1311.

117. Decreased renal uptake of (99m) Tc-DSMA in patients with tubular proteinuria / B. H. Lee, S. H. Lee, H. J. Choi [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24 (11). – P. 2211–2216.

118. Deletion of IL-18 receptor ameliorates renal injury in bovine serum albumin-induced glomerulonephritis / M. Sugiyama, K. Kinoshita, K. Kishimoto [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 128 (1). – P. 103–108.

119. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury / P. Devarajan // *Expert Opin Med. Diagn.* – 2008. – Vol. 2 (4). – P. 387–398.

120. Devarajan P. The Use of Targeted Biomarkers for Chronic Kidney Disease / P. Devarajan // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 7 (14). – P. 375–389.

121. 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.

122. Dharnidharka V. R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V. R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 221–226.

123. DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) / M. Marre, M. Lievre, G. Chatellier [et al.] // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328 (7438). – P. 495–499.

124. Dual Action of Neutrophil Gelatinase - Associated Lipocalin / K. M. Schmidt-Ott, K. Mori, J. Y. Li [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 407–413.

125. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade / V. Dzau // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23 (suppl. 1). – P. 9–17.

126. Eckhardt K. U. Variables of left ventricular geometry and function in patients enrolled in the CREATE trial / K. U. Eckhardt, N. Clyne, T. Drueke // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 228.

127. Edelstein C. L. Biomarkers in Kidney Disease / C. L. Edelstein. – Aurora, CO, USA, Elsevier Inc., 2011. – 215 p.

128. Effects of ramipril on serum monocyte chemoattractant protein 1, interleukin-18, and interleukin-10 in elderly patients with acute coronary syndrome / H. Q. Chen, H. Y. Tan, Y. W. Yang [et al.] // *Heart Vessels.* – 2010. – Vol. 25 (2). – P. 77–81.

129. Eknoyan G. Atlas of Diseases of the Kidney. – 2012. – Vol. 2, Ch. 6 : Renal interstitium and major features of chronic tubulointerstitial nephritis. – 312 p.

130. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.

131. Giasson J. NGAL as a new biomarker for non-acute kidney injury diseases / J. Giasson, G. H. Li, Y. Chen // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2011. – Vol. 10 (4). – P. 82–272.

132. Hawkins R. New Biomarkers of Acute Kidney Injury and the Cardio-renal Syndrome / R. Hawkins // *Korean J. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 31 (2). – P. 72–80.

133. High circulating levels of interleukin-18 binding protein indicate the severity of glomerular involvement in systemic lupus erythematosus /

C. Shimizu, T. Fujita, Y. Fuke [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 22 (1). – P. 73–79.

134. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy / H. P. Peter, F. Waanders, E. Meijer [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26 (11). – P. 3581–3588.

135. Hypertensive nephropathy in children - do we diagnose early enough? / A. Blumczynski, J. Soltysiak, K. Lipkowska [et al.] // *Blood Press.* – 2012. – Vol. 21 (4). – P. 9–233.

136. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate / S. Herget-Rosenthal, J. A. Wijk, M. Brocker-Preuss [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40. – P. 946–951.

137. Interleukin-18, transforming growth factor-beta and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and susceptibility to primary glomerulonephritis / H. J. Choi, J. H. Cho, J. C. Kim [et al.] // *Tissue. Antigens.* – 2010. – Vol. 76 (4). – P. 289–296.

138. Interstitial, Tubular and Vascular Factors in Progression of Primary Glomerulonephritis / K. Okon, W. Sulowicz, O. Smolenski [et al.] // *Pol. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 58 (2). – P. 73–78.

139. Janickova Z. D. The effect of ramipril therapy on cytokines and parameters of incipient diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus / Z. D. Janickova, M. Kvapil // *J. Int. Med. Res.* – 2007. – Vol. 35 (3). – P. 374–383.

140. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. suppl.* – 2012. – Vol. 2, (issue 5). – P. 336–415.

141. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology,

and Epidemiology and Prevention / M. J. Sarnak, A. S. Levey, A. C. Schoolwerth [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2154–2169.

142. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe, T. Drueke, J. Cunningham. [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 2089–2100.

143. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) lipid work group. KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease // *Kidney Int. (suppl.)*. – 2013. – Vol. 3. – P. 259-305.

144. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality / L. F. Fried, R. Katz, M. J. Sarnak [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3728–3735.

145. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation / J. Mishra, Q. Ma, C. Kelly [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 856–863.

146. Kriz W. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases - Insights from animal models / W. Kriz, M. Lehir // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 404–419.

147. Lalanne A. NGAL: a biomarker of acute and chronic renal dysfunction / A. Lalanne, J. L. Beadeux, M. A. Bernard // *Ann. Biol. Clin.* – 2011. – Vol. 69 (6). – P. 629–636.

148. Levey A. A stable definition of chronic kidney disease improves knowledge and patient care / A. Levey, J. Coresh // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 165–180.

149. Li L. S. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies / L. S. Li, Z. H. Liu // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 920–923.

150. McCullough P. A. Serum Cystatin C in the Estimation of Glomerular Filtration on Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy: An Illustrative Case Report / P. A. McCullough, M. Khan, J. James // *J. Clin.*

Hypertens. – 2009. – Vol. 11 (11). – P. 651–655.

151. McGrogan A. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature / A. McGrogan, C. F. Franssen, C. S. Vries // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 414–430.

152. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage / P. Ochodnický, R. H. Henning, R. P. van Dokkum, D. de Zeeuw // *Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47 (suppl. 2). – P. 151–162.

153. Murea M. Essential hypertension and risk nephropathy: a reappraisal / M. Murea, B. I. Freedman // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2010. – Vol. 19. – P. 235–241.

154. National cardiovascular prevention should be based on absolute disease risks, not levels of risk factors / J. Powles, A. Shroufi, C. Mathers [et al.] // *Eur. J. Public. Health.* – 2014. – Vol. 30. – P. 213–236.

155. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4 (2). – P. 44–237.

156. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1231–1238.

157. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino [et al.] // *Kidn. Blood Press Res.* – 2008. – Vol. 31. – P. 255–258.

158. NGAL and KIM1 in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril / S. E. Nielsen, K. J. Schjoedt, A. S. Astrup [et al.] // *Diabet Med.* – 2010. – Vol. 27 (10). – P. 1144–1150.

159. NGAL is a precocious marker of therapeutic response / V. Cernano, D. Bolignano, V. Donato [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17 (8). – P. 9–844.

160. Nickolas T. L. Biomarkers in acute and chronic kidney disease / T. L. Nickolas, J. Barasch, P. Devarajan // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2008. – Vol. 43 (22). – P. 127–132.

161. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4 / J. Rendon, E. Plancha, P. A. Swift [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (3). – P. 602–607.

162. Patterna of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // *Am. Coll. Cardiology* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.

163. PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I) / B. Williams, P. Gosse, L. Lowe, R. Harper // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24 (1). – P. 193–200.

164. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.

165. Reduction in urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin by angiotensin receptor blockers in hypertensive patients / Kasahara M., Mori K., Satoh N. [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24 (8). – P. 2608–2609.

166. Renin-angiotensin system inhibitors reduce the progression of mesangioproliferative glomerulonephritis: 10 year follow-up / P. Presta, R. Minutolo, C. Iodice [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 22 (6). – P. 90–94.

167. Rodriguez-Iturbe B. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure / B. Rodriguez-Iturbe, R. J. Johnson, A. J. Herrera-Acosta // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 68 (suppl. 99). – P. 82–86.

168. Schlessinger S. D. Clinical documentation of end-stage renal disease

due to hypertension / S. D. Schlessinger, M. R. Tankersley, J. J. Curtis // *Am. J. Kidney Dis.* – 1994. – Vol. 23 (5). – P. 655–660.

169. Schmidt-Ott K. M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury - where do we stand today? / K. M. Schmidt-Ott // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26 (3). – P. 762–764.

170. Seliger S. L. Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk [Электронный ресурс] / S. L. Seliger, C. DeFilippi // *Medscape.* – 2006. – Режим доступа : www.medscape.com.

171. Serum and urinary NGAL levels in children with chronic renal diseases / M. Nishida, H. Kawakatsu, Y. Okumura [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2010. – Vol. 12 (34). – P. 124–139.

172. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension / S. Watanabe, T. Okura, J. Liu [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26. – P. 895–899.

173. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease / R. Hojs, S. Bevc, R. Ekart [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2008. – Vol. 70 (1). – P. 7–10.

174. Serum IL-18 Is Closely Associated with Renal Tubulointerstitial Injury and Predicts Renal Prognosis in IgA Nephropathy / S. Beili, Z. Ni, L. Cao, M. Zhou [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1–9.

175. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease / J. Malyszko, H. Bachorzewska-Gajewska, J. S. Malyszko [et al.] // *Nephrology.* – 2008. – Vol. 13 (2). – P. 153–156.

176. Shankar A. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease / A. Shankar, S. Teppala // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2011. – Vol. 5 (5). – P. 378–384.

177. Taglieri N. Cystatin C and cardiovascular risk / N. Taglieri, W. Koenig, J. C. Kaski // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55 (11). – P. 1932–1943.

178. Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology / J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25 (16). – P. 1454–1470.

179. The ATLANTIS study group low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1823–1829.

180. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease / K. Chaudhary, G. Phadke, R. Nistala [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* – 2010. – Vol. 10 (1). – P. 37–42.

181. Thomas C. Renal Failure - Measuring the Glomerular Filtration Rate / C. Thomas, L. Thomas // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2009. – Vol. 106 (51-52). – P. 849–854.

182. Urbschat A. Biomarkers of kidney injury / A. Urbschat, N. Obermuller, A. Haferkamp // *Biomarkers.* – 2011. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 22–30.

183. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery / C. R. Parikh, J. Mishra, H. Thiessen-Philbrook [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 199–203.

184. Urinary levels of interleukin-18 and disease activity in patients with IgA nephropathy / F. Huang, S. Horikoshi, A. Kurusu [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2011. – Vol. 15 (1). – P. 30–34.

185. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy / H. Ding, Y. He, K. Li [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 227–234.

186. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with severity of renal disease in proteinuric patients / D. Bolignano, G. Coppolino,

S. Campo [et al.] // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 414–416.

187. Valsartan reduces serum cystatin C and the renal vascular resistance in patients with essential hypertension / S. Watanabe, T. Okura, M. Kurata [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2006. – Vol. 28. – P. 451–461.

188. Vasan R. S. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations / R. S. Vasan // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2335–2362.

189. Vikse B. E. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis / B. E. Vikse // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 517–523.