

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ  
РЕСПУБЛИКИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА

Диссертационный совет Д. 14.12.019

На правах рукописи:  
УДК 616.61-002.2+616.12-008.331.1-036.1-092-08

**Мусина Нургуль Саликбековна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ**

Специальность:  
14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Бишкек - 2012

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней №3 Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, на базе нефрологического отделения городской клинической больницы №7 г. Алматы

**Научный консультант:** доктор медицинских наук,  
профессор Семенова Р.И.

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук,  
профессор Калиев Р.Р.

доктор медицинских наук,  
профессор Мамасаидов А.Т.

доктор медицинских наук,  
профессор Шалхаров С.Ш.

**Ведущая организация:** Казахский научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней Министерства здравоохранения Республики Казахстан (г. Алматы)

Защита состоится «21» декабря 2012 г. в 14 час 00 мин. на заседании диссертационного совета Д. 14.12.019 при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Т.А. Романова

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** За последние десятилетия в большинстве стран мира, в том числе и в Республике Казахстан (РК), наблюдается увеличение числа хронических болезней почек в сочетании с артериальной гипертонией (АГ), играющих все более значимую роль в общей структуре заболеваемости и смертности населения [M. Tonelli et al., 2006; M. Chonochol et al., 2007; K.M. Narayan et al., 2010]. Увеличивается вовлечение почек в патологический процесс при широком спектре заболеваний внутренних органов и систем [А.К. Байгенжин и др., 2005; А.В. Смирнов и др., 2008; Г.А. Джунусбекова, 2009]. По данным научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней Министерства здравоохранения РК распространенность артериальной гипертонии в Республике Казахстан в среднем составляет 32% [А.К. Джусипов и др., 2007]. В последние два десятилетия возрос интерес к изучению кардиоренальных взаимодействий и их роли в патогенезе заболеваний человека [А.В. Смирнов и др., 2008; Г.А. Джунусбекова, 2009; K. Matsusbita et al., 2009].

Результаты, проведенного Ассоциацией нефрологов РК (2007г.) скрининга по раннему выявлению почечной патологии в г.Алматы, показали значительную распространенность латентно протекающих форм хронической болезни почек среди населения. Из обследованных 4610 жителей г.Алматы у 17,6% взрослых выявлена хроническая болезнь почек (ХБП) I-II стадии, 6% - с ХБП III ст. болезни, 0,2% - с ХБП IV-V ст. Следует отметить, что в 55,9% из них болезнь протекала на фоне артериальной гипертонии, при этом у ¼ взрослых АГ установлена впервые [А.Б. Канатбаева и др., 2009].

Артериальная гипертония у больных хроническими заболеваниями почек является основным фактором риска, который способствует дальнейшему повреждению и ухудшению функции почек и значительно ускоряет развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [E. Ritz, G. Bakris, 2009]. По данным Европейской ассоциации нефрологов, за последние 20 лет артериальная гипертония как причина терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) увеличивается и обнаруживается в 7-13%.

В настоящее время установлено многофакторное повреждающее действие артериальной гипертонии на сосуды головного мозга, которая является ведущей причиной развития острых и хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения [Н.Н. Яхно и др., 2005; Н.Н. Петрова и др., 2007; P.A. McCullough et al., 2008]. Изучение цереброваскулярных аспектов артериальной гипертонии при хронической

болезни почек - приоритетное направление современной внутренней медицины. Достаточно сказать, что снижение среднепопуляционных значений артериального давления на 5-6 мм рт.ст. уменьшает число мозговых инсультов на 40% [Н.В. Верещагин, 2004]. В тоже время, исследований по изучению церебральных нарушений при ХБП в сочетании с АГ в литературе встречается редко [И.А. Васильева и др., 2001; N.H. Pliskin et al., 1996].

Вопросы ранней диагностики, изучение факторов риска и механизмов прогрессирования патологического процесса в почках, предотвращения или замедления развития хронической почечной недостаточности и когнитивных нарушений, а так же осуществление нефро- кардио- и церебропротекции при ХБП в сочетании с АГ представляют собой важную медико-социальную проблему внутренней медицины [M.T. James et al., 2010]. Современные диагностические приемы (ультразвуковые, радионуклидные) позволяют выявлять ранние морфофункциональные нарушения отдельно каждой почки. Однако в литературе недостаточно отражены проблемы комплексного подхода в исследовании этой проблемы. В ранних публикациях по морфологическим исследованиям почек считалось, что поражения почек характерны для тяжелых форм артериальной гипертензии, в настоящее время такие представления существенно пересмотрены [Т.Е. Ничик, 2006].

Клинико-патогенетическая взаимосвязь почек и головного мозга, функциональное взаимодействие нейрогуморальной регуляции и общность факторов риска обуславливают развитие когнитивной и вегетативной дисфункции. Недостаточно изучен вопрос по выявлению когнитивных нарушений у больных ХБП в сочетании с АГ и оценки возможности их обратимости на фоне антигипертензивной терапии [Е.М. Шилов и др., 2007; А.В. Смирнов и др., 2008; N. Muirhead et al., 2009].

Научная и практическая значимость проблемы, недостаточное количество публикаций по комплексному подходу исследований с использованием современных, доступных для практического здравоохранения технологий, направленных на раннее выявление, предотвращение или замедление прогрессирования почечной недостаточности и когнитивных нарушений, а так же поиск рациональных, эффективных методов терапии, явились обоснованием для проведения настоящей работы.

### **Цель работы**

Изучение клинико-патогенетических особенностей течения хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертензией,

обусловленной хроническим гломерулонефритом, с оптимизацией подходов к диагностике и лечению.

#### **Задачи исследования**

1. Определить клинические особенности течения хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией в зависимости от функционального состояния почек и уровня артериального давления.

2. Исследовать состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и липидного спектра крови при хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации и степени тяжести артериальной гипертонии.

3. Оценить возможности неинвазивных (УЗДГ, динамическая нефросцинтиграфия) методов диагностики хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией в зависимости от функционального состояния почек и уровня артериального давления.

4. Исследовать характер вегетативных расстройств и оценить особенности когнитивных нарушений у больных хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертонией в зависимости от уровня артериального давления.

5. Исследовать патоморфологическую картину почек при хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

6. Оптимизировать подходы к комплексному лечению больных хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертонией.

#### **Научная новизна**

- Впервые на основе комплексной оценки особенностей изменения показателей функционального состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой и вегетативной нервной системы, динамической нефросцинтиграфии, доплерографического исследования сосудов почек и нейропсихологических исследований доказана возможность ранней диагностики и определения степени прогрессирования ХБП в сочетании с артериальной гипертонией.

- Выявлена тесная прямая корреляционная связь активности ренина плазмы ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ) и обратная связь концентрации альдостерона ( $r=-0,6$ ;  $p<0,05$ ) со скоростью клубочковой фильтрации при хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

- Доказана тесная корреляционная связь доплерографических параметров [конечной диастолической ( $r=-0,6$ ;  $p<0,05$ ) и средней за цикл ( $r=-0,6$ ;  $p<0,05$ ) скорости] с систолическим артериальным давлением и СКФ ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$  и  $r=0,6$ ;  $p<0,05$ , соответственно) на уровне основной и внутрипочечных артерий. Установлена обратная связь индекса резистентности со СКФ ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ) на уровне основной и сегментарных артерий. Выявлена тесная корреляционная обратная связь

радионуклидного показателя (времени наступления максимума радиофармпрепарата) с концентрацией креатинина сыворотки крови ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ). Данные изменения могут расцениваться как ранние маркеры диагностики и прогрессирования хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

- При хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией, обусловленной хроническим гломерулонефритом, одно из ведущих мест занимал синдром вегетативной дисфункции, проявляющийся в основном преобладанием симпатической направленности вегетативных реакций с нарушением вегетативного обеспечения деятельности, а также наблюдались нарушения когнитивных функций, которые нарастали по мере повышения уровня артериального давления.

- Установлено, что наличие выраженных структурных изменений клубочков с развитием гломерулосклероза и гиалиноза, а также компонентов тубулоинтерстициальной ткани, расценивается как важный облигатный признак хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

- Впервые оценена эффективность комплексного лечения хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией с применением блокатора АТ1-рецептора кандесартана, бета-адреноблокатора бисопролола и индапамида с целью предупреждения прогрессирования хронической почечной недостаточности, а также вегетативных и когнитивных нарушений.

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

1. У больных хронической болезнью почек, обусловленной хроническим гломерулонефритом, при СКФ менее 30 мл/мин в 2 раза чаще (67%) встречалась АГ III ст. ( $\chi^2=12,9$   $p<0,001$ ). Установлена прямая корреляционная связь уровня систолического и среднего артериального давления ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ;  $r=0,5$ ;  $p<0,05$ , соответственно) с протеинурией и обратная связь этих показателей со СКФ ( $r=-0,5$ ;  $p<0,05$ ;  $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ , соответственно).

2. Выявлена тесная прямая корреляционная связь активности ренина плазмы ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ) и обратная связь концентрации альдостерона ( $r=-0,6$ ;  $p<0,05$ ) со скоростью клубочковой фильтрации при хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

3. Установлена тесная корреляционная связь доплерографических параметров [конечной диастолической ( $r=-0,6$ ;  $p<0,05$ ) и средней за цикл ( $r=-0,6$ ;  $p<0,05$ ) скорости] с САД и СКФ ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$  и  $r=0,6$ ;  $p<0,05$  соответственно) на уровне основной и внутрпочечных артерий. Установлена обратная связь индекса резистентности со СКФ ( $r=-0,4$ ;

$p < 0,05$ ) на уровне основной и сегментарных артерий. Выявлена тесная корреляционная обратная связь радионуклидного показателя (времени наступления максимума радиофармпрепарата) с концентрацией креатинина сыворотки крови ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Данные изменения могут расцениваться как ранние маркеры диагностики нарушения внутрипочечной гемодинамики и секреторно-экскреторной функции почек, что позволяет расценивать их как диагностические и прогностические критерии прогрессирования хронической почечной недостаточности.

4. Вегетативные и когнитивные нарушения у больных хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертонией являются ранними маркерами поражения головного мозга.

5. Наличие структурных изменений почек в виде изменений клубочков с развитием гломерулосклероза и гиалиноза, а также компонентов тубулоинтерстициальной ткани, является облигатным признаком хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

6. Установлена эффективность комплексного лечения больных хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертонией путем применения комбинации блокатора АТ1-рецептора кандесартана, бета-адреноблокатора бисопролола и индапамида, способствующая коррекции вегетативных и когнитивных нарушений на фоне снижения АД.

#### **Практическая значимость**

Для своевременной диагностики нарушения внутрипочечной гемодинамики и эффективности терапии показано динамическое доплерографическое исследование сосудов почек, которое позволяет обнаружить нарушение внутрипочечной гемодинамики уже на ранних стадиях хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

Для раннего выявления нарушения секреторно-экскреторной функции почек необходимо проведение динамической нефросцинтиграфии при хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

Комплексное исследование вегетативной нервной системы и когнитивных функций с использованием комплекса нейропсихологических методик и сенсibilизированных проб, позволяют выявить скрытые проявления церебральной дисфункции, которые являются ранними маркерами поражения головного мозга при ХБП в сочетании с артериальной гипертонией.

Комплексное лечение больных ХБП в сочетании с артериальной гипертонией путем применения комбинации блокатора АТ1-рецептора кандесартана, бета-адреноблокатора бисопролола и индапамида будет

способствовать предупреждению прогрессирования ХПН, а также вегетативных и когнитивных нарушений.

На основе результатов проведенных исследований внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации «Современная классификация и лечение хронической болезни почек» и «Применение блокатора ангиотензиновых АТ1-рецепторов кандесартана при хронической болезни почек».

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в работу нефрологического отделения ГКБ №7 г.Алматы, Алматинской многопрофильной клинической больницы, включены в материалы лекций, практических и семинарских занятий слушателей Центра непрерывного образования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

**Апробация материалов диссертации.** Материалы и основные положения диссертации доложены на II Международной научно-практической конференции «Научная мысль информационного века – 2007» (Днепропетровск, 2007), III Международной научно-практической конференции «Научное пространство Европы - 2007» (Днепропетровск, 2007), I межрегиональной конференции «Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике» (Иркутск, 2007), III съезде врачей и провизоров РК (Астана, 2007). По результатам исследования опубликованы 1 монография и 27 научных работ.

**Связь с планом научно-исследовательских работ:**

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней №3 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, на базе городской клинической больницы №7 г. Алматы в рамках реализации Республиканской научно-исследовательской программы «Разработка научных основ новых методов диагностики и лечения наиболее тяжелых заболеваний, их выявление в экологически неблагоприятных регионах Казахстана», номер госрегистрации: 0103РК00139.

**Личный вклад соискателя.** Патентный поиск, литературный обзор, набор клинического материала, весь комплекс клинико-инструментальных исследований, динамическое наблюдение при выполнении различных этапов согласно протоколу исследования, анализ полученных результатов, статистическая обработка.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, основной части, заключения и списка использованных источников. В работу включены 29 таблиц, 27 рисунков. Список использованных источников включает 350 наименования, из них 115 иностранных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Глава 1. Обзор литературы

В обзоре литературы изложены современные представления о ХБП в сочетании с АГ. Поражение головного мозга как органа-мишени при АГ может приводить к различным мозговым дисфункциям, что представляет серьезную проблему для здоровья, имеющую социальный и экономический аспекты. Согласно современной концепции лечения ХБП своевременная и адекватная консервативная терапия на начальных стадиях болезни способствует замедлению темпов прогрессирования хронической почечной недостаточности и когнитивных нарушений.

### Глава 2. Материал и методы исследования

Обследовано 264 больных ХБП, обусловленной хроническим гломерулонефритом (ХГН). Из них 234 больных - с гипертонической формой ХГН и 30 больных – с латентной формой ХГН. Мужчин было 148, женщин – 116. Средний возраст больных составил  $42,6 \pm 3,4$  лет.

Критерии включения в исследование: больные с ХБП (гипертонической формами ХГН), с уровнем клинического САД 140 и выше мм рт.ст. и/или ДАД 90 и выше мм рт.ст., согласие больного. Для верификации диагноза хронического гломерулонефрита использовали клиническую классификацию Е.М. Тареева (1958, 2000). Для оценки функционального состояния почек использовалась классификация НКФ, USA (2002). Степень АГ определялась по уровню АД в соответствии с классификацией ВОЗ/МОАГ (1999, 2008). Критерии исключения из исследования: сопутствующие тяжелые заболевания ЦНС, реноваскулярная гипертензия, наличие противопоказаний к назначению блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и бета-адреноблокаторов (БАБ).

*Группы обследованных:*

1.0 группа: контрольная – больные латентной формой ХГН с сохранной функцией почек (n=30).

2.0 группа: больные гипертонической формой ХГН (n=234):

2.1 – группы больных в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ): 2.1.1 группа – больные с легким снижением СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. (n=67) (ХБП I-II стадии); 2.1.2 группа – больные с умеренной степенью снижения СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. (n=118) (ХБП III ст.); 2.1.3 группа - больные с выраженной степенью снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. (n=49) (ХБП IV-V ст.).

2.2 - группы больных в зависимости от уровня АД: 2.2.1 группа – больные с уровнем систолического артериального давления (САД) 140-159

мм рт.ст. и/или диастолического (ДАД) 90-99 мм рт.ст. (n=29) (АГ I ст.); 2.2.2 группа – больные с уровнем САД 160-179 мм рт.ст. и/или ДАД 100-109 мм рт.ст. (n=68) (АГ II ст.); 2.2.3 группа – больные с уровнем САД более 180 мм рт.ст. и/или ДАД более 110 мм рт.ст. (n=137) (АГ III ст.).

3.0 группа: больные гипертонической формой ХГН (n=149), получавших лечение: 3.1 группа (n=58) – больные с сохранной функцией почек СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: 3.1.1 группа (n=31) - на фоне базисной терапии применен блокатор ангиотензиновых АТ1-рецепторов кандесартан; 3.1.2 гр. (n=27) – получали бета-адреноблокатор бисопролол; 3.2 группа (n=91) – больные со сниженной функцией почек СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: 3.2.1 гр. (n=36) – получали кандесартан и индапамид; 3.2.2 гр. (n=31) – получали бисопролол и индапамид; 3.2.3 группа (n=39) – получали кандесартана+бисопролола и индапамид.

*Методика применения медикаментов:* 1) Блокатор ангиотензиновых АТ1-рецепторов кандесартан по 8-16 мг в сутки (получали пациенты 3.1.1 гр.); 2) Бета-адреноблокатор бисопролол по 5-10 мг в сутки (получали пациенты 3.1.2 группы); 3) Комбинированная терапия кандесартана 8-16 мг/сут. и индапамида 2,5 мг (получали пациенты 3.2.1 группы); 4) Комбинированная терапия бисопролола 5-10 мг/сут. и индапамида 2,5 мг (получали пациенты 3.2.2 группы); 4) Комбинированная терапия кандесартана 8-16 мг/сут. + бисопролола 5-10 мг/сут. и индапамида 2,5 мг (получали пациенты 3.2.3 гр.).

Фоновая терапия больных гипертонической формой ХГН включала: антиагреганты, гиполипидемические препараты. В связи с отсутствием высокой активности иммуновоспалительного процесса в почках больные не нуждались в проведении активной иммуносупрессивной терапии. Продолжительность терапии составила 12 недель.

Эффективность терапии оценивали по динамике клинико-лабораторных данных, вегетативных и нейропсихологических параметров, доплерографических показателей.

Всем больным ХБП проводилось комплексное клинико-лабораторное и функциональное обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, лабораторно-инструментальное исследование. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, мочи, креатинин в сыворотке крови, СКФ, общий белок, электролиты, сахар крови, суточную протеинурию, функциональная проба Зимницкого. Кроме того, согласно задачам работы, проведены ультразвуковая доплерография сосудов, динамическая сцинтиграфия почек, углубленные радиоиммунологические и биохимические исследования, клинико-функциональные и нейропсихологические, тесты изучения вегетативной нервной системы.

Тяжесть (стадия) ХБП оценивалась по величине снижения уровня СКФ (по формуле D.W. Cockcroft и M.H. Gault).

Изучение показателей РААС по активности ренина плазмы (АРП) и концентрации альдостерона (КА) проведено в радиоиммунологической лаборатории Диагностического центра г.Алматы. АРП в 200 микролитрах плазмы и КА в 100 микролитрах сыворотки крови определяли стандартным набором реактивов фирмы «Immunotech» (Чехия).

Показатели липидного спектра исследовались в сыворотке крови с помощью специальных наборов: общий холестерин (ХС) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – набором «BIOLATEST», триглицериды (ТГ) – «TRIGLYCERIDES liquicolor mono», холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – «HDL-CHOLESTEROL FL-E». Удельный вес липопротеидов высокой плотности определялся в процентах от содержания общего холестерина (в норме составляет 25%). Индекс атерогенности (ИА) вычислялся по общепринятой формуле:  $ИА = ХС - ЛПВП / ЛПВП$ .

Внутрипочечный кровоток исследован методом цветовой доплерографии с импульсноволновой доплерометрией на приборе «Medison-800-Live» (Россия-Корея) конвексным датчиком 3,5 МГц в медицинском центре «Сункар».

Радионуклидное исследование почек выполнено в лаборатории радионуклидной диагностики Казахского НИИ онкологии и радиологии, с использованием радиоактивного радиофармпрепарата на сцинтилляционной гамма-камере «Philips» (производство Германия) с оценкой обработки данных по программе «FORTE™JETStream», регистрирующей ренографические и сцинтиграфические показатели функции почек.

В работе использованы современные клинические методы исследования вегетативного статуса, рекомендованные академиком А.М. Вейном (2003). Нейропсихологические исследования проводились по методике А.Р. Лурия (2002). За время наблюдения больных ХБП в сочетании с АГ у 12 умерших проведено патоморфологическое исследование почек.

Клиническая характеристика, включенных в исследование больных ХБП в сочетании с АГ, представлена в таблице 1. Больные были сопоставимы и по полу и по возрасту.

*Оценка клинического течения болезни.* Наблюдение за клиническим течением болезни проводилась в течение 12 недель. Клиническое исследование проводилось со следующей периодичностью: в период пребывания в стационаре (10-14 дней) – ежедневно, в дальнейшем – через 4 и 12 недель после выписки из стационара.

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследованных больных ХБП, обусловленной хроническим гломерулонефритом, (M±m)

Критерии	Группа 1.0 (n=30)	Группа 2.0 (n=234)
Возраст, лет	39,4±5,1	41,2±3,2
Мужчины (абс.число, %)	17/56,7	131/56,0
Женщины (абс.число, %)	13/43,3	103/44,0
САД, мм рт.ст.	115,8±1,1	166,9±2,2*
ДАД, мм рт. ст.	73,3±1,8	101,3±1,6*
АД ср., мм рт. ст.	87,4±1,3	123,2±1,8*
ЧСС, уд./мин.	70,3±0,4	72,8±0,6
Креатинин, мкмоль/л	82,3±6,3	322,6±19,7*
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	86,6±2,0	53,1±3,6*
Протеинурия, г/сут	0,1±0,1	1,06±0,3*
Глюкоза крови, ммоль/л	4,9±0,15	5,0±0,17
Билирубин сыворотки	10,9±0,6	13,7±0,3
Калий крови, ммоль/л	4,2±0,03	4,31±0,04
Натрий крови, ммоль/л	141,3±0,6	142,3±0,5
ОХ, ммоль/л	4,4±0,15	4,5±0,14

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – достоверность различия между группами 1.0 и 2.0

Статистическая обработка проведена согласно программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., USA) и пакета статистических программ Microsoft Excel 2003 для Windows, вычислением среднего арифметического, стандартной ошибки среднего, коэффициента корреляции  $r$ , критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат). Результаты считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$  [Гельман В.Я., 2002; Реброва О.Ю., 2006].

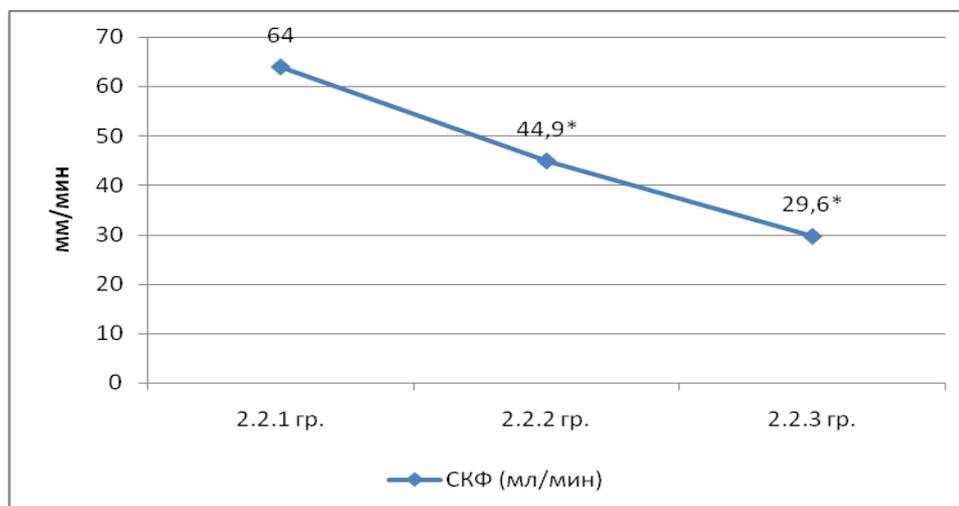
### Глава 3. Результаты собственных исследований

#### Клинические особенности течения ХБП в сочетании с АГ

Анализ клинико-лабораторных данных больных гипертонической формой ХГН показал достоверное повышение уровня САД на 16% (от 152,8±3,8 в группе 2.1.1 до 182±4,7 мм рт.ст. в группе 2.1.3,  $p < 0,05$ ) по мере снижения СКФ. Анализ частоты синдрома АГ в зависимости от функциональной активности почек показал, что при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. чаще встречалась умеренная степень АГ, а тяжелая степень АГ преобладала при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. ( $\chi^2=12,9$   $p < 0,001$ ).

Исследование функционального состояния почек у больных гипертонической формой ХГН в зависимости от уровня АД показал достоверное снижение СКФ от 64,1±6,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. в группе 2.2.1. до

44,9±3,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. в группе 2.2.2 (p<0,05) и до 29,6±4,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. в группе 2.2.3 (p<0,05), что свидетельствует о роли гипертонии в прогрессировании почечной недостаточности (рис. 1).

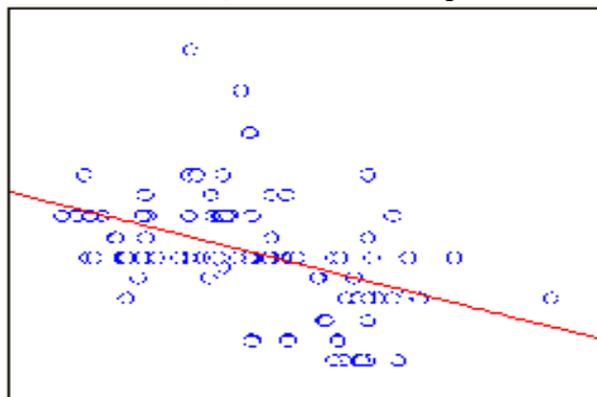


Примечание: \* - достоверность различия показателей в группах между 2.2.1 и 2.2.2, 2.2.3 (p<0,05)

Рис. 1. Скорость клубочковой фильтрации у больных гипертонической формой ХГН в зависимости от уровня АД

Роль уровня систолического и среднего АД и величины протеинурии в прогрессировании ХБП в сочетании с АГ, подтверждалась обнаружением прямой корреляционной зависимости между ними (r=0,4; p<0,05; r=0,5; p<0,05 соответственно). Обратная связь этих показателей была со СКФ (r=-0,5; p<0,05; r=-0,4; p<0,05 соответственно) (рис. 2).

Correlations (АД и СКФ, r=-0,5; p<0,05)



Correlations (АД и ПУ, r=0,4; p<0,05)

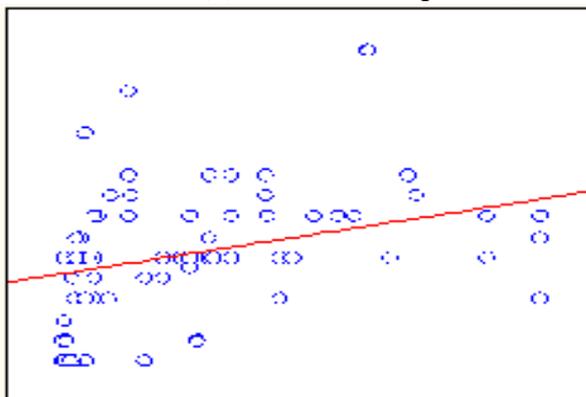


Рис. 2. Взаимосвязь систолического АД со СКФ (r= -0,5; p<0,05) и с протеинурией (r=0,4; p<0,05)

Следует отметить, что в группе 2.1.3 у 48% госпитализированных больных, которым была начата заместительная почечная терапия (хронический гемодиализ) терминальная ХПН выявлена впервые.

Таким образом, анализ частоты встречаемости синдрома АГ по мере прогрессирования гипертонической формы хронического гломерулонефрита показал, что если при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> он встречался у 28,6%, то при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. частота АГ составила 71,4% ( $\chi^2=35,3$ ;  $p<0,001$ ), что свидетельствовало о важной роли АГ в прогрессировании ХБП.

Результаты исследования данных липидного спектра крови у больных ХГН, в зависимости от уровня СКФ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Липидный спектр крови у больных ХГН в зависимости от функционального состояния почек, (M±m)

Показатели	1.0 Группа (n=20)	2.1 группа (n=63)		
		2.1.1 (n=22)	2.1.2 (n=25)	2.1.3 (n=16)
ОХ, ммоль/л	4,4±0,15	4,57±0,13	4,24±0,11	4,94±0,12*
ТГ, ммоль/л	1,53±0,08	2,13±0,06*	1,78±0,07*	1,97±0,04*
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,07	1,33±0,06	1,21±0,04	1,09±0,02
ЛПНП, ммоль/л	1,82±0,22	2,24±0,31	2,17±0,24	2,87±0,16*
ИА	2,6±0,12	2,4±0,14	2,5±0,20	3,2±0,15*

Примечание: \* – достоверность различия между группами 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3 и 1.0  $p<0,05$

Наиболее выраженные достоверные изменения были в 2.1.3 группе при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ЛПНП 2,87±0,16 ммоль/л,  $p<0,05$ ; ОХ 4,94±0,12 ммоль/л,  $p<0,05$ ). Повышение индекса атерогенности в 2.1.3 группе больных до 3,2±0,15 ( $p<0,05$ ) связано со снижением удельного веса липопротеидов высокой плотности (23,8%). Статистически значимое повышение уровня триглицеридов наблюдалось во всех 2.1 группах больных независимо от функционального состояния почек.

По мере нарастания уровня АД у больных гипертонической формой ХГН наблюдалось достоверное повышение ЛПНП 2,87±0,12 ммоль/л ( $p<0,05$ ) у больных 2.2.3 группы. Независимо от уровня повышения АД во всех 2.2.1, 2.2.2 и 2.2.3 группах определялось статистически значимое повышение триглицеридов.

Таким образом, по мере снижения функционального состояния почек и повышения уровня артериального давления наблюдалось достоверное повышение триглицеридов и липопротеидов низкой плотности у больных гипертонической формой ХГН. Данные изменения свидетельствуют о том, что патогенез дислипидемии у больных гипертонической формой ХГН многофакторный, но центральное место занимает протеинурия. Нарушение липидного спектра крови было наиболее выражено при

снижении СКФ менее 30 мл/мин. и при тяжелой степени АГ, свидетельствующее об его роли в прогрессировании ХБП.

### **Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных ХБП в сочетании с АГ**

Результаты исследования уровня активности ренина плазмы и концентрации альдостерона у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита в зависимости от функционального состояния почек представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Активность ренина плазмы и концентрация альдостерона у больных ХГН в зависимости от функционального состояния почек, (М±m)

Показатели	1.0 группа (n=20)	2.1 группа (n=63)		
		2.1.1 (n=22)	2.1.2 (n=25)	2.1.3 (n=16)
АРП (нг/мл/час)	0,77±0,21	3,65±0,19*	0,82±0,15	0,74±0,14#
КА (пг/мл)	91,9±14,1	70,0±13,8#	147,8±19,2	259,55±17,6**

Примечание: \* – достоверность различия между группами 2.1.1 и 1.0 p<0,05

\*\* – достоверность различия между группами 2.1.3 и 1.0 p<0,05

# - достоверность различия между группами 2.1.1 и 2.1.3 p<0,05

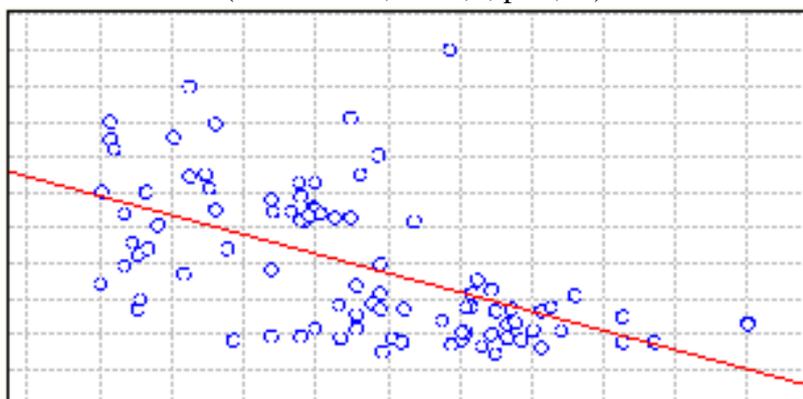
По мере снижения функции почек у больных гипертонической формой ХГН уровень АРП снизился в 5 раз (от 3,65±0,19 до 0,74±0,14 нг/мл/час, p<0,05), а КА увеличилась 3,7 раза (от 70,0±13,8 до 259,55±17,6 пг/мл, p<0,05). Активацию синтеза альдостерона на фоне сниженной секреции ренина можно рассматривать как компенсаторный механизм, связанный со стабилизацией уровня АД, а также как свидетельство роли альдостерона в прогрессировании ХБП в сочетании с АГ.

По мере повышения уровня АД при ХГН уровень АРП у больных группы 2.2.1 достоверно снизился с 5,25±1,4 нг/мл/час до 0,43±0,04 нг/мл/час в группе 2.2.2 (p<0,05) и до 1,0±0,02 нг/мл/час в группе 2.2.3 (p<0,05), а КА увеличилась от 79,4±16,4 в группе 2.2.1 до 245,9±18,9 пг/мл в группе 2.2.2 (p<0,05) и до 173,9±20,3 пг/мл в группе 2.2.3 (p<0,05).

По нашим данным, у больных ХБП в сочетании с АГ чаще (45,5%) встречалась гипорениновая АГ (<0,5 нг/мл/час), чем норморениновая (0,5-1,9 нг/мл/час) и гиперрениновая (>1,9 нг/мл/час) (29,9% и 24,6%, соответственно).

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую обратную связь концентрации альдостерона (r=-0,6, p<0,05) и прямую тесную связь активности ренина плазмы (r=0,41, p<0,05) с СКФ, что подтверждала ведущую роль РААС в прогрессировании ХБП в сочетании с АГ (рис. 3).

Correlations (КА и СКФ;  $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ )



Correlations (АРП и СКФ;  $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ )

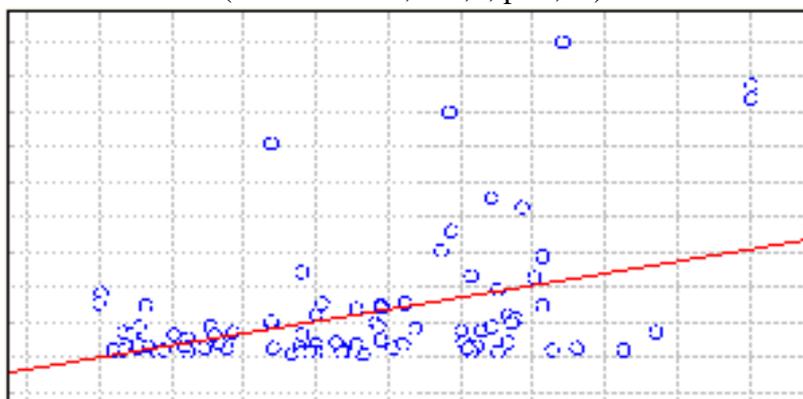


Рис. 3. Взаимосвязь концентрации альдостерона ( $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ ) и активности ренина плазмы ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ) со СКФ

Таким образом, результаты исследования показали статистически значимые различия в показателях компонентов РААС: снижение АРП и повышение КА в зависимости от функционального состояния почек и уровня АД у больных гипертонической формой ХГН, свидетельствующие о важной роли дисрегуляции нейрогуморальных систем в процессах прогрессирования ХБП в сочетании с АГ.

### **Допплерографическая оценка внутрипочечной гемодинамики при ХБП в сочетании с АГ**

Учитывая важное значение в прогрессировании ХБП в сочетании с АГ состояния почечного кровотока, была изучена внутрипочечная гемодинамика в зависимости от функционального состояния почек и степени тяжести АГ. Достоверные различия снижения почечного кровотока были выявлены у 52,6% больных - при СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у 75% - при СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $\chi^2 = 3,9$ ;  $p < 0,05$ ).

Анализ доплерографических параметров внутрипочечной гемодинамики у больных гипертонической формой ХГН выявил

статистически значимые различия на уровне основной почечной артерии по мере снижения СКФ: снижение пиковой систолической ( $V_s$ ) в группе 2.1.1 с  $51,1 \pm 3,6$  до  $34,8 \pm 4,9$  см/с в группе 2.1.3 ( $p < 0,05$ ); конечной диастолической ( $V_d$ ) с  $24,9 \pm 3,7$  в группе 2.1.1 до  $10,9 \pm 2,1$  см/с в группе 2.1.3 ( $p < 0,05$ ); средней за цикл ( $V_{mean}$ ) с  $31,2 \pm 3,6$  в группе 2.1.1 до  $14,5 \pm 2,7$  см/с в группе 2.1.3 ( $p < 0,05$ ); повышение индекса резистентности (RI) с  $0,61 \pm 0,05$  до  $0,73 \pm 0,05$  в группе 2.1.3 ( $p < 0,05$ ), как представлено в таблице 4.

Таблица 4 - Допплерографические показатели в основной почечной артерии у больных ХГН в зависимости от функционального состояния почек, ( $M \pm m$ )

Группы		Показатели кровотока в основной артерии			
		$V_s$ , см/сек	$V_d$ , см/сек	$V_{mean}$ , см/сек	RI
1.0 n=20	Справа	$61,9 \pm 4,7$	$32,3 \pm 3,1$	$38,9 \pm 0,7$	$0,60 \pm 0,02$
	Слева	$59,8 \pm 5,2$	$30,6 \pm 4,2$	$35,6 \pm 0,4$	$0,61 \pm 0,02$
2.1.1 n=22	Справа	$51,1 \pm 3,6^*$	$24,9 \pm 3,7^*$	$31,2 \pm 3,6$	$0,61 \pm 0,05$
	Слева	$50,8 \pm 3,0^*$	$22,7 \pm 3,7^*$	$24,0 \pm 5,0$	$0,63 \pm 0,05$
2.1.2 n=25	Справа	$39,8 \pm 2,4^*$	$12,2 \pm 1,0^*$	$18,7 \pm 1,4^*$	$0,68 \pm 0,04^*$
	Слева	$35,4 \pm 4,5^*$	$12,2 \pm 1,2^*$	$20,0 \pm 2,6^*$	$0,67 \pm 0,05^*$
2.1.3 n=16	Справа	$34,8 \pm 4,9^*$	$10,9 \pm 2,1^*$	$15,9 \pm 2,2^*$	$0,73 \pm 0,05^*$
	Слева	$38,3 \pm 5,8^*$	$10,1 \pm 2,2^*$	$14,5 \pm 2,7^*$	$0,73 \pm 0,07^*$

Примечание: \* - достоверность различий между группами 2.1.1, 2.1.2., 2.1.3 и 1.0  $p < 0,05$

Наиболее точным параметром, косвенно отражающим перфузию почки, является средняя скорость кровотока, поскольку она включает в себя оценку скорости кровотока на протяжении всего сердечного цикла. Динамика параметров средней скорости кровотока на уровне паренхиматозных ветвей почечных артерий у больных гипертонической формой ХГН в зависимости от функционального состояния почек приведена в таблице 5.

Полученные данные указывают на достоверное снижение средней скорости кровотока на уровне сегментарных (с  $22,2 \pm 3,3$  в группе 2.1.1 до  $12,4 \pm 1,4$  см/с в группе 2.1.3,  $p < 0,05$ ), междольевых (с  $18,3 \pm 2,7$  в группе 2.1.1 до  $9,9 \pm 1,6$  см/с в группе 2.1.3,  $p < 0,05$ ), дуговых артерий (с  $12,1 \pm 1,2$  в группе 2.1.1 до  $6,4 \pm 0,8$  см/с в группе 2.1.3,  $p < 0,05$ ) по мере снижения функционального состояния почек.

Таблица 5 - Допплерографические показатели средней скорости кровотока на уровне паренхиматозных ветвей почечных артерий у больных ХГН в зависимости от функционального состояния почек, (M±m)

Группы		Показатели средней скорости кровотока (см/сек)		
		Сегментарные	Междолевые	Дуговые
1.0 n=20	Справа	38,9±0,7	24,1±0,9	18,5±0,5
	Слева	35,6±0,4	24,6±0,7	18,2±0,6
2.1.1 n=22	Справа	22,2±3,3*	18,3±2,7*	11,1±2,1
	Слева	19,3±4,1*	15,2±2,7*	12,1±1,2
2.1.2 n=25	Справа	15,9±2,7*	13,5±1,5*	11,0±1,1*
	Слева	14,3±0,6*	12,6±1,1*	10,1±1,1*
2.1.3 n=16	Справа	12,4±1,4*	10,9±1,3*	6,4±0,8*
	Слева	13,0±2,3*	9,9±1,6*	7,8±1,8*

Примечание: \* - достоверность различий между группами 2.1.1, 2.1.2., 2.1.3 и 1.0  $p < 0,05$

Таким образом, анализ количественных параметров кровотока на уровне основной и паренхиматозных ветвей почечных артерий выявил статистически значимые различия у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита по мере снижения уровня СКФ, что свидетельствует о прогрессировании ХБП.

При оценке доплерографических параметров у пациентов гипертонической формой ХГН отмечено достоверное снижение скоростных показателей на уровне основной почечной артерии (пиковой систолической ( $V_s$ ) в группе 2.1.1 с  $51,1 \pm 3,6$  см/с до  $34,8 \pm 4,9$  см/с справа и с  $50,8 \pm 3,0$  см/с до  $38,3 \pm 5,8$  см/с слева в группе 2.1.3 ( $p < 0,05$ ); конечной диастолической скорости ( $V_d$ ) с  $24,9 \pm 3,7$  см/с справа и с  $22,7 \pm 3,7$  см/с слева в группе 2.1.1 до  $10,9 \pm 2,1$  см/с справа и до  $10,1 \pm 2,2$  см/с слева в группе 2.1.3 ( $p < 0,05$ ); средней за цикл ( $V_{mean}$ ) с  $31,2 \pm 3,6$  см/с справа и с  $24,0 \pm 5,0$  см/с слева в группе 2.1.1 до  $15,9 \pm 2,2$  см/с справа и до  $14,5 \pm 2,7$  см/с слева в группе 2.1.3 ( $p < 0,05$ ); повышение индекса резистентности (RI) с  $0,61 \pm 0,05$  справа и  $0,63 \pm 0,05$  слева в группе 2.1.1 до  $0,73 \pm 0,05$  справа и до  $0,73 \pm 0,07$  слева в группе 2.1.3 ( $p < 0,05$ ).

Оценка средней скорости кровотока на уровне паренхиматозных ветвей почечных артерий у больных гипертонической формой ХГН, свидетельствует о достоверном снижении средней скорости кровотока на уровне сегментарных (с  $22,2 \pm 3,3$  в группе 2.2.1 до  $16,4 \pm 2,2$  в группе 2.2.3,  $p < 0,05$ ), междолевых (с  $18,3 \pm 2,7$  в группе 2.2.1 до  $12,5 \pm 1,1$  в группе 2.2.3,  $p < 0,05$ ), дуговых артерий (с  $11,1 \pm 2,1$  в группе 2.2.1 до  $8,5 \pm 1,2$  в группе 2.2.3  $p < 0,05$ ) по мере нарастания степени тяжести АГ.

Таким образом, результаты исследования выявили статистически значимые различия в показателях внутривисочечной гемодинамики (снижение скоростных показателей и увеличение индекса резистентности) у больных хроническим гломерулонефритом по мере нарастания степени тяжести АГ.

Выявлена тесная прямая корреляционная связь конечной диастолической (Vd)  $r=0,6$ ;  $p<0,05$  и средней скорости (V mean)  $r=0,52$ ;  $p<0,05$  на уровне основной почечной и внутривисочечных артерий со скоростью клубочковой фильтрации и обратная их связь с уровнем креатинина ( $r=-0,5$ ;  $p<0,05$  и  $r=-0,5$ ;  $p<0,05$ , соответственно). Отмечалась обратная связь индекса резистентности со СКФ на уровне основной и внутривисочечных (сегментарных и междолевых) артерий ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ,  $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ,  $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ , соответственно).

Установлена обратная корреляционная связь конечной диастолической (Vd) и средней скорости (V mean) с систолическим артериальным давлением ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$  и  $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ , соответственно) на уровне основной ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$  и  $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ , соответственно), сегментарных ( $r=-0,32$ ;  $p<0,03$  и  $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ , соответственно), междолевых ( $r=-0,6$ ;  $p<0,05$  и  $r=-0,6$ ;  $p<0,05$ ) и дуговых артерий, соответственно.

Таким образом, корреляционный анализ доплерографических параметров с клинико-лабораторными данными (систолическое АД, уровень креатинина, СКФ) указывал на наибольшую значимость в оценке прогрессирования ХБП в сочетании с АГ показателей конечной диастолической (Vd) и средней скорости кровотока (V mean) на уровне основной и внутривисочечных артерий.

Полученные результаты свидетельствуют о ведущей роли неиммунных факторов в прогрессировании ХБП в сочетании с АГ. Они тесно связаны между собой (артериальная гипертензия и нарушения почечной гемодинамики), в генезе которых ключевую роль играет патологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем.

Нарушения скоростных показателей почечного кровотока обусловлены нарушением гормональной регуляции тонуса сосудов за счет накопления внутривисочечного АП. Снижение почечного кровотока и повышение сосудистого сопротивления способствуют ухудшению внутривисочечной гемодинамики, развитию фибросклеротических процессов в почках, что приводит к прогрессированию хронической почечной недостаточности.

## Радионуклидная оценка функциональной активности почек при ХБП в сочетании с АГ

Проведенная динамическая нефросцинтиграфия выявила нарушения накопления и распределения радиофармпрепарата у обследованных больных гипертонической формой ХГН. По характеру функциональных изменений наибольший удельный вес (62,2%) составили двусторонние нарушения секреторной и экскреторной функции почек. Анализ результатов исследования показал статистически значимые различия показателей секреторной и экскреторной функции почек в зависимости от уровня снижения скорости клубочковой фильтрации. Данные изменения свидетельствовали об единых сосудистых механизмах прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза.

Суммарный количественный анализ параметров гистограмм нефросцинтиграфии у больных ХБП в сочетании с АГ в зависимости от функционального состояния почек представлен в таблице 6, где Left Peak - Right Peak – время регистрации максимальной активности радиофармпрепарата (РФП) над левой и правой почкой (в минутах); Left T 1/2 – Right T 1/2 – время полувыведения радиофармпрепарата (РФП) (в минутах).

Таблица 6 - Параметры скintiграфического исследования у больных ХГН в зависимости от функционального состояния почек, (M±m)

Группы	Показатели (мин)			
	Left Peak	Right Peak	Left T ½	Right T ½
1.0 n=20	3,3±0,23	3,33±0,16	8,31±0,5	8,25±0,6
2.1.1 n=22	6,12±1,4	5,6±1,2	10,5±1,8	12,4±1,9
P<				
2.1.2 n=25	9,1±2,1	10,8±2,2	24,5±3,4	21,9±3,1
P<	0,05	0,05	0,05	0,05
P 2.1-2.2 гр. <		0,05	0,05	0,05
2.1.3 n=16	1,11±0,06	1,1±0,04	8,2±1,4	7,1±1,2
P<	0,001	0,001		
P 2.1-2.3 гр. <	0,001	0,001	0,05	0,05
P 2.2-2.3 гр. <	0,001	0,001	0,05	0,05

Примечание: P< - достоверность различий между группами 2.1.1, 2.1.2., 2.1.3 и 1.0 p<0,05

В 2.1.2 группе больных гипертонической формой ХГН с средней степенью снижения СКФ (30-59 мл/мин), при суммарной оценке также была замедлена секреторная фаза гистограмм, что проявилось увеличением времени наступления максимума до 9,1±2,1 минут – слева

( $p < 0,05$ ) и  $10,8 \pm 2,2$  минут справа ( $p < 0,05$ ). Статистически значимо нарушались параметры экскреторного сегмента: время полувыведения было увеличено до  $24,5 \pm 3,4$  минут слева ( $p < 0,05$ ) и  $21,9 \pm 3,1$  минут – справа ( $p < 0,05$ ). Индивидуальный анализ обнаружил изменения гистограмм у всех больных 2.1.2 группы; при визуальной оценке отмечалось удлинение и уплощение секреторного сегмента, медленный спад кривой, отражающей нарушение экскреции.

В 2.1.3 группе больных гипертонической формой ХГН с выраженной степенью снижения СКФ (менее  $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), на гистограммах отмечалось ускорение времени наступления максимума, характеризующего секреторную фазу, до  $1,11 \pm 0,06$  минут – слева ( $p < 0,001$ ) и  $1,1 \pm 0,04$  минут – справа ( $p < 0,001$ ). Нарушение экскреторной фазы гистограмм проявилось снижением времен полувыведения препарата в среднем до  $8,2 \pm 1,4$  минут – слева и  $7,1 \pm 1,2$  минут – справа. При визуальной оценке кривые имели вид «изостенурических», т.е. монотонных, с отсутствием деления на сегменты, дифференцировки подъема и спада кривой, что свидетельствовало о значительном нарушении функционального состояния почек.

Таким образом, нами установлено, что если при легкой и средней степени снижения СКФ ( $30\text{-}59 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) у больных гипертонической формой ХГН наблюдалось замедление секреторной фазы гистограммы, то при выраженной степени снижения СКФ (менее  $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) имелась тенденция к ускорению секреторной функции, что проявилось достоверным снижением в 3 раза времени наступления максимума препарата ( $p < 0,001$ ).

Радионуклидные исследования являются не только информативными, но имеют прогностическую ценность в оценке функционального состояния почек в зависимости от уровня снижения скорости клубочковой фильтрации и отражают процесс прогрессирования хронической болезни почек.

Наибольшей информативностью в оценке прогрессирования ХБП в сочетании с АГ (при СКФ менее  $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) обладает параметр, который отражает время накопления максимума препарата ( $0,93\text{-}1,55$  минут) (инновационный патент №21555).

Результаты суммарного количественного анализа параметров гистограмм нефросцинтиграфии у больных ХГН в зависимости от уровня артериального давления показали достоверное удлинение времени полувыведения максимума РФП в группе 2.2.1 до  $17,4 \pm 4,1$  минут слева ( $p < 0,05$ ) и  $15,7 \pm 2,7$  минут – справа ( $p < 0,05$ ) и в группе 2.2.2 до  $17,5 \pm 3,3$  минут слева ( $p < 0,05$ ) и  $17,1 \pm 3,1$  минут – справа ( $p < 0,05$ ), характеризующего секреторную фазу и нарушение экскреторной фазы

гистограммы. Функциональные нарушения канальцевого аппарата почки прогрессируют по мере повышения уровня АД у больных ХГН.

Выявление обратной корреляционной связи времени накопления максимума препарата (Left Peak - Right Peak) и концентрации креатинина сыворотки крови свидетельствовало о том, что тубулоинтерстициальные изменения почечной паренхимы являются предиктором ускоренного прогрессирования ХБП в сочетании с АГ ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ;  $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ , соответственно) (рис. 4).

Correlations (Left Peak - Left Peak и креатинин  $r= -0,4$ ,  $p<0,05$ )

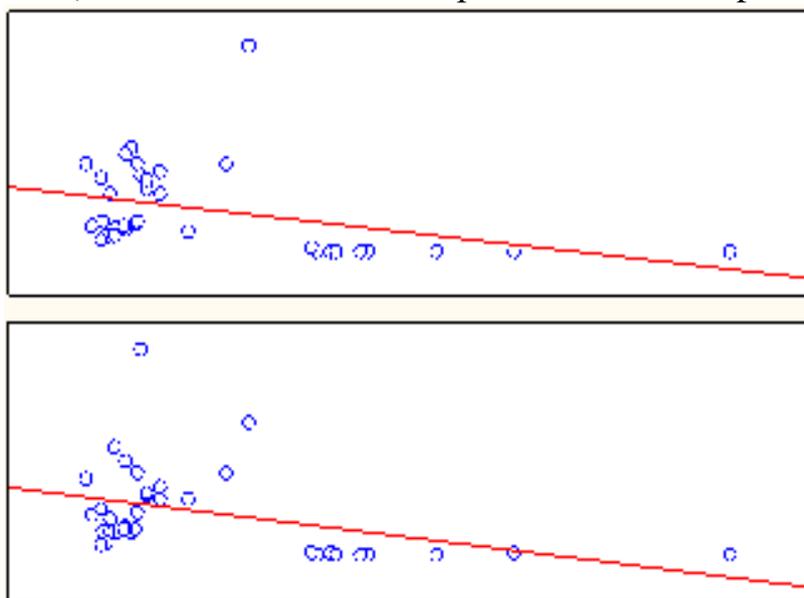


Рис. 4. Взаимосвязь Left Peak с креатинином ( $r= -0,4$ ,  $p<0,05$ ),  
Right Peak с креатинином ( $r= -0,4$ ,  $p<0,05$ )

#### **Вегетативные и когнитивные нарушения при хронической болезни почек в сочетании с АГ**

Клинической особенностью течения гипертонической формы ХГН явилась повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, которая проявлялась уже на ранних стадиях поражения почек и нарастала по мере повышения уровня артериального давления. Кроме того, нами проведена комплексная оценка функционального состояния ВНС на основе исследования вегетативного тонуса, реактивности и вегетативного обеспечения деятельности.

Результаты анализа скрининг-анкеты свидетельствовали о том, что при гипертонической форме ХГН одно из ведущих мест занимал синдром вегетативной дисфункции, который составил 93,9%. Выраженная степень

СВД достоверно нарастала по мере повышения уровня артериального давления от  $40,7 \pm 9,5$  до  $76,9 \pm 6,8\%$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 7).

Таблица 7 - Частота и степень выраженности синдрома вегетативной дисфункции у больных ХГН в зависимости от уровня АД, ( $M \pm m$ )

Группа 2.2	Частота и степень выраженности СВД (%)			
	Нет СВД	Слабая	Умеренная	Выраженная
1.0 n=30	$14,3 \pm 5,9$	$17,1 \pm 6,4$	$25,7 \pm 7,4$	$42,9 \pm 8,4$
2.2 n=187	$6,1 \pm 2,2$	$13,1 \pm 3,1$	$19,1 \pm 3,7$	$61,7 \pm 4,5^*$
2.2.1 n=29	$14,8 \pm 6,8$	$18,5 \pm 7,5$	$25,9 \pm 8,4$	$40,7 \pm 9,5$
2.2.2 n=68	$4,1 \pm 1,8$	$14,3 \pm 5,0$	$20,4 \pm 5,8$	$61,2 \pm 7,0^*$
2.2.3 n=90	$2,6 \pm 0,5$	$7,7 \pm 3,3$	$12,8 \pm 5,4$	$76,9 \pm 6,8^*$

Примечание: \* - достоверность различий между группами 2.2, 2.2.2., 2.2.3 и 1.0  $p < 0,05$

У  $83,5 \pm 3,5\%$  пациентов гипертонической формой ХГН наблюдается нарушение вегетативной реактивности, сопровождающееся достоверным превалированием симпатических вегетативных реакций. По мере нарастания степени тяжести АГ повышалась симпатическая реактивность. Частота изменений вегетативного обеспечения деятельности в ортостатической пробе свидетельствовали о достоверном преобладании избыточного вегетативного обеспечения в группе 2.2.1 от  $48,2 \pm 9,6$  до  $71,8 \pm 7,2\%$  в группе 2.2.3 ( $p < 0,05$ ) по мере повышения уровня артериального давления.

Достоверное повышение активности симпатической части ВНС у больных гипертонической формой ХГН определялось и по результатам исследования вегетативного тонуса. Симпатикотония регистрировалась у  $76,5 \pm 4,0\%$  пациентов ( $p < 0,05$ ) группы 2.2. Результаты исследования вегетативного тонуса в зависимости от уровня АД показали достоверное повышение активности симпатического отдела ВНС во всех 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3 группах ( $p < 0,05$ ) (рис.5).

Повышение тонуса симпатического отдела ВНС может расцениваться как компенсаторное, обеспечивающее мобилизацию защитных сил организма, повышение энергообеспечения и процессов метаболизма, улучшение кровоснабжения органов и тканей и предупреждение осложнений.

Таким образом, по результатам исследования вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и обеспечения деятельности у больных ХБП в сочетании с АГ в основном наблюдается достоверное повышение активности симпатического отдела ВНС, что свидетельствует о недостаточной эффективности приспособительных и компенсаторных



Примечание: \* - достоверность различий между группами 2.0, 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3 и 1.0  $p < 0,05$

Рис. 5. Частота изменения вегетативного тонуса у больных хроническим гломерулонефритом в зависимости от уровня артериального давления

механизмов системы мозгового кровообращения, о значительном напряжении регуляторных механизмов, обеспечивающихся симпатико-адреналовыми влияниями по мере появления и дальнейшего развития артериальной гипертензии при ХБП и может расцениваться как ранний маркер поражения головного мозга.

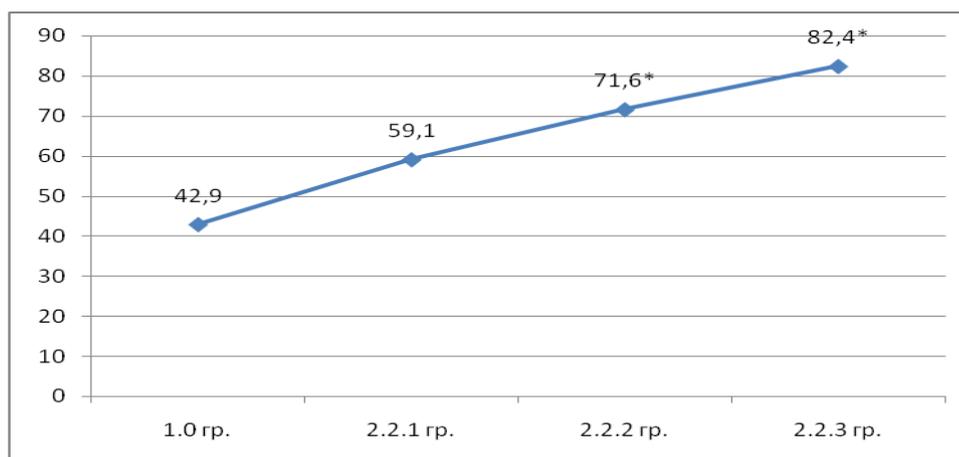
В основе клинических проявлений церебральной дисфункции у пациентов ХБП в сочетании с АГ лежат ранние нейропсихологические нарушения. По мнению Лурия А.Р. (2000, 2002) использование клинко-нейропсихологических методов является высокочувствительным в оценке изменений когнитивных функций.

Анализировались когнитивные нарушения, клинически проявляющиеся в виде нарушений памяти, внимания, умственной работоспособности, объективно подтвержденные данными нейропсихологического обследования в виде снижения показателей нейропсихологического тестирования.

У пациентов гипертонической формой ХГН когнитивные нарушения были более выражены. Они характеризовались статистически достоверным уменьшением количества запоминаемых слов при непосредственном и отсроченном воспроизведении и снижением продуктивности запоминания от 72,2% при АГ I ст. до 49,8% при АГ III ст. ( $\chi^2=4,1$ ;  $p < 0,05$ ).

По мере нарастания уровня АД у больных ХГН наблюдались нарушения произвольного внимания и сенсомоторных реакций, по

результатам пробы Крепелина, которые характеризовались значительным увеличением количества ошибок от  $59,1 \pm 3,6$  в 2.2.1 группе до  $82,4 \pm 4,1$  в 2.2.3 группе ( $p < 0,05$ ) (рис. 6) и замедлением скорости счетных операций от 59,3 сек – в 2.2.1 группе до 92,1 сек. – в 2.2.3 группе. Ошибки, обнаруженные у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита, свидетельствовали, в основном, о неустойчивости внимания.



Примечание: \* - достоверность различий между группами 2.2.2, 2.2.3 и 1.0  $p < 0,05$

Рис. 6. Частота нарушения произвольного внимания и сенсомоторных реакций у больных ХГН в зависимости от уровня АД

Количество больных с нарушениями произвольного внимания и умственной работоспособности, установленные с помощью корректурной пробы, нарастали по мере увеличения уровня АД от  $56,1 \pm 7,6\%$  в группе 2.2.1 до  $94,3 \pm 4,2\%$  в группе 2.2.3 ( $p < 0,05$ ). Данные корректурной пробы позволяют оценить состояние произвольного внимания и умственной работоспособности.

В проведенных пробах с недорисованными изображениями  $25,2 \pm 4,1\%$  больных 2.2. группы, чем в 1.0 группе ( $11,4 \pm 5,4\%$ ), выполнили задание с ошибками в виде неправильной трактовки изображений ( $p < 0,05$ ). Проба на узнавание зашумленных изображений представила для больных больше затруднений. Предметы в минимальной степени шума не узнаны  $27,8 \pm 4,2\%$  больными 2.2 группы по сравнению с 1.0 группой ( $14,3 \pm 5,9\%$ ), а  $34,8 \pm 4,4\%$  больных 2.2. группы не смогли выделить предметы из максимальной степени шума ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1.0 группой ( $17,1 \pm 6,4\%$ ). Нарушения зрительного гнозиса в пробах с недорисованными и зашумленными изображениями наиболее выражены у больных гипертонической формой ХГН.

Таким образом, у больных ХБП в сочетании с АГ наблюдались нарушения когнитивных функций, указывающие на умеренные диффузные изменения во вторичных и третичных зонах коры больших полушарий и срединных неспецифических структур мозга, которые нарастают по мере повышения уровня артериального давления.

Предлагаемые нами подходы к диагностике ранних признаков поражения головного мозга предусматривают выявление СВД и когнитивных нарушений, которые могут оцениваться как объективные признаки церебральной дисфункции. Они не требуют больших затрат и могут быть рекомендованы для широкого внедрения в медицинскую практику в качестве ранних маркеров поражения головного мозга при ХБП в сочетании с АГ.

#### **Патоморфологическая картина почек при ХБП в сочетании с АГ**

Наиболее чувствительными к воздействию артериальной гипертонии оказались клубочки с развитием гломерулосклероза и гиалиноза, а также компоненты тубуло-интерстициальной ткани, а именно канальцы и участки интерстиция. Изучение патоморфологической картины почек показало, что у лиц с впервые выявленной ХБП в сочетании с АГ, обусловленной хроническим гломерулонефритом, уже были морфологические изменения почек в виде гиалиноза и склероза клубочков, перигломерулярного и перваскулярного склероза, фиброза мозгового слоя почки. Это еще раз свидетельствует о том, что на субклинической стадии заболевания уже начальное снижение функции почек неблагоприятно влияет на прогноз, резко повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, необходимо по возможности раннее начало и длительная нефропротективная терапия с целью предупреждения прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений.

#### **Оптимизация комплексного лечения ХБП в сочетании с АГ**

Одной из задач работы была разработка оптимизации лечения пациентов с использованием комбинации блокатора ангиотензиновых АТ1-рецепторов кандесартана и бета-адреноблокатора бисопролола.

В зависимости от функционального состояния почек больные гипертонической формой ХГН (группа 3.0) были разделены на 2 группы: в группу 3.1 (n=58) вошли больные с сохранной функцией почек с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; группу 3.2 (n=91) составили больные со сниженной функцией почек с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Исходная клиническая характеристика изучаемых групп больных гипертонической формой ХГН, получавших различную комбинацию препаратов, показана в таблице 8. Различий между группами по представленным показателям не выявлено.

Таблица 8 – Исходная клиническая характеристика групп пациентов гипертонической формой ХГН, получавших различную комбинацию препаратов, (M±m)

Показатели	СКФ > 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		
	Группа 3.1.1 (n=31)	Группа 3.1.2 (n=27)	Группа 3.2.1 (n=36)	Группа 3.2.2 (n=31)	Группа 3.2.3 (n=39)
Возраст, лет	40,6±1,3	38,2±1,6	42,1±1,7	41,3±1,3	43,3±1,4
Муж. (n, %)	17 (54,8%)	15 (55,6%)	22 (61,1%)	20 (64,5%)	21 (53,8%)
САД, мм рт.ст.	166,3±3,6	163,0±3,3	176,6±4,0	174,2±3,8	177,2±4,3
ДАД, мм рт.ст.	98,8±2,1	97,2±2,0	104,0±2,1	103,4±3,6	104,4±2,7
ЧСС, уд/мин.	74,3±0,69	76,6±1,12	74,8±0,82	77,1±0,62	75,1±0,59
Креатинин, мкмоль/л	87,3±11,2	76,8±13,8	238,5±25,3	221,7±21,6	249,7±20,3
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	83,8±3,2	79,2±2,9	49,0±2,8	52,4±3,6	47,4±3,9
ПУ, г/сут	1,12±0,03	1,06±0,02	1,18±0,02	1,02±0,03	1,2±0,02
Калий, ммоль/л	4,43±0,07	4,42±0,06	4,4±0,06	4,43±0,04	4,41±0,04
Натрий, ммоль/л	142,2±0,51	141,6±0,63	143,8±0,66	141,9±0,48	140,8±0,53
Глюкоза, ммоль/л	5,37±0,12	5,26±0,18	5,4±0,15	5,43±0,13	5,3±0,17
Билирубин, мкмоль/л	12,4±0,53	11,9±0,56	13,0±0,46	11,7±0,52	10,9±0,47
Общий ХС, ммоль/л	5,02±0,13	5,14±0,18	5,2±0,14	5,18±0,16	5,09±0,16

Примечание: \* - p<0,05 – достоверность различия между группами

Нами было проведено исследование влияния кандесартана (группа 3.1.1) и бисопролола (группа 3.1.2) на когнитивные функции у больных гипертонической формой ХГН с сохранной функцией почек.

При использовании кандесартана у больных группы 3.1.1 через 6 и 12 недель терапии отмечено достоверное снижение систолического (от 166,3±3,6 до 142,3±2,4 и 138,0±1,2 мм рт.ст., соответственно, p<0,05), диастолического (от 98,8±2,1 до 93,5±2,6 и 88,2±1,3 мм рт.ст., соответственно, p<0,05) и среднего (от 121,3±2,3 до 109,3±2,5 и 104,8±1,2 мм рт.ст., соответственно, p<0,05) АД.

При применении бисопролола у больных группы 3.1.2 через 6 и 12 недель терапии наблюдалось достоверное снижение систолического (от 163,0±3,6 до 144,7±2,6 и 139,0±1,3 мм рт.ст., соответственно, p<0,05), диастолического (от 97,2±2,0 до 94,3±2,3 и 89,3±1,4 мм рт.ст.,

соответственно,  $p < 0,05$ ) и среднего (от  $119,1 \pm 2,2$  до  $110,7 \pm 2,6$  и  $105,8 \pm 1,2$  мм рт.ст., соответственно,  $p < 0,05$ ) АД.

В группе 3.1.1 отмечено более эффективное уменьшение протеинурии на фоне 12-недельного приема кандесартана от  $1,12 \pm 0,03$  до  $0,03 \pm 0,02$  г/сут. ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой 3.1.2 (от  $1,06 \pm 0,04$  до  $0,09 \pm 0,02$  г/сут.,  $p < 0,05$ ).

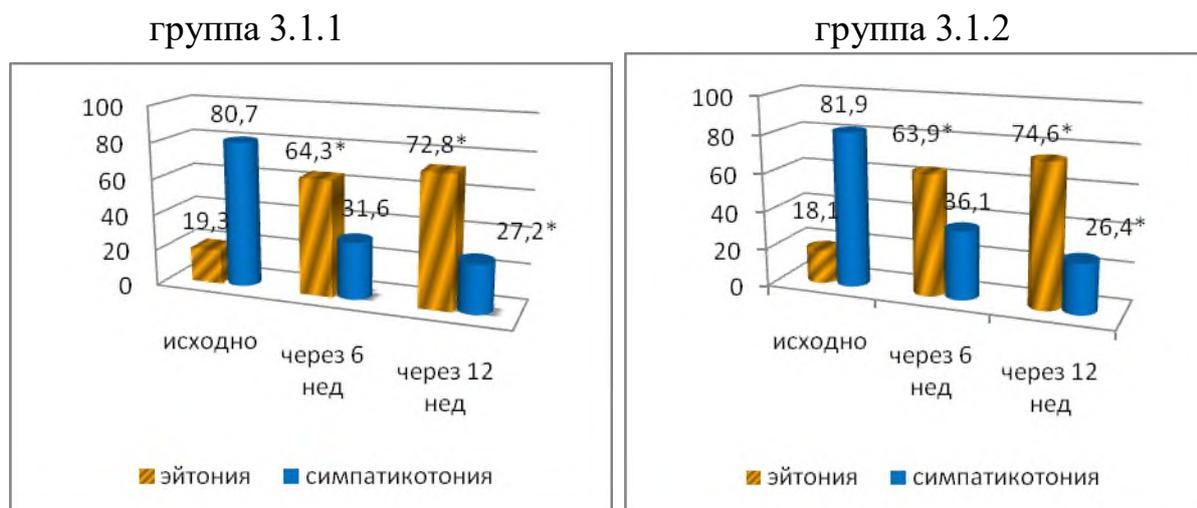
При анализе доплерографических показателей внутрпочечного кровотока выявлено, что на фоне 12-недельной терапии кандесартаном в группе 3.1.1 отмечалась тенденция достоверного повышения средней скорости кровотока в основной (с  $25,8 \pm 3,8$  до  $32,6 \pm 4,7$  см/сек.,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $18,7 \pm 2,6$  до  $29,3 \pm 3,4$  см/сек.,  $p < 0,05$ ) почечных артериях и снижения индекса резистентности в основной (с  $0,69 \pm 0,03$  до  $0,62 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $0,65 \pm 0,03$  до  $0,61 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ) почечных артериях.

После приема бисопролола через 12 недель терапии почечное сосудистое сопротивление имело тенденцию к снижению в основной (с  $0,68 \pm 0,03$  до  $0,64 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) почечной артерии, а средняя скорость кровотока увеличилась в основной (с  $23,3 \pm 3,9$  до  $29,5 \pm 3,2$  см/сек.,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $19,6 \pm 3,7$  до  $23,8 \pm 3,4$  см/сек.,  $p > 0,05$ ) почечных артериях.

До начала лечения СВД был отмечен у большинства больных гипертонической формой ХГН с сохранной функцией почек. Через 6 и 12 недель терапии его частота в группах заметно уменьшилась. В группах 3.1.1 и 3.1.2 исчезла выраженная степень СВД с  $66,9 \pm 7,3\%$  до  $7,4 \pm 2,3\%$  ( $p < 0,001$ ) и с  $72,3 \pm 6,4\%$  до  $6,3 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,001$ ) соответственно и заметно увеличилось число больных со слабой степенью СВД с  $9,3 \pm 3,6\%$  до  $61,4 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,001$ ) и с  $8,7 \pm 3,4\%$  до  $64,8 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,001$ ) соответственно.

При изучении вегетативного тонуса было отмечено, что в группе 3.1.1 применение кандесартана способствовало достоверной нормализации показателей по индексу Кердо (эйтония - с  $19,3 \pm 6,4\%$  до  $72,8 \pm 6,7\%$  ( $p < 0,05$ ) и симпатикотония - с  $80,7 \pm 6,3\%$  до  $27,2 \pm 5,1\%$  ( $p < 0,05$ ), а группе 3.1.2 при применении бисопролола частота случаев с преобладанием симпатического тонуса снизилась в 3 раза с  $81,9 \pm 7,3\%$  до  $26,4 \pm 5,1\%$  ( $p < 0,05$ ), а больных с эйтонией увеличилось в 4 раза с  $18,1 \pm 6,2\%$  до  $74,6 \pm 6,1\%$  ( $p < 0,05$ ) через 12 недель терапии (рис. 7).

В группе 3.1.1 отмечено уменьшение количества ошибок в пробах (зрительный гнозис) на узнавание недорисованных изображений от  $29,3 \pm 6,8\%$  до  $6,3 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ), слабозашумленных от  $31,9 \pm 6,3\%$  до  $7,4 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ) и максимальнозашумленных от  $34,6 \pm 6,1\%$  до  $6,9 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,05$ ) предметов через 12 недель терапии. В группе 3.1.2 также наблюдалось достоверное снижение в 4 раза нарушений по результатам пробы на зрительный гнозис.



Примечание: \* - достоверность различия показателей в группах через 6 и 12 недель лечения по сравнению с исходным  $p < 0,05$

Рис. 7. Влияние кандесартана и бисопролола на состояние вегетативного тонуса по индексу Кердо при гипертонической форме ХГН

Таким образом, у больных гипертонической формой ХГН с сохранной функцией почек применение кандесартана и бисопролола, помимо антигипертензивного и нефропротективного действия, способствовало улучшению когнитивных и вегетативных нарушений на фоне снижения артериального давления.

Нами проведено исследование влияния кандесартана, бисопролола и индапамида на когнитивные функции у больных гипертонической формой ХГН со сниженной функцией почек (группа 3.2).

Лечение больных гипертонической формой ХГН со сниженной функцией почек через 6 и 12 недель терапии в группе 3.2.1 привело к более выраженному достоверному снижению САД от  $176,6 \pm 4,0$  до  $138,4 \pm 2,4$  и  $136,3 \pm 2,6$  мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,05$ ), ДАД от  $104,0 \pm 2,1$  до  $89,1 \pm 2,6$  и  $87,6 \pm 2,3$  мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,05$ ), а группе 3.2.2 наблюдалось снижение САД от  $174,2 \pm 3,8$  до  $140,1 \pm 2,4$  и  $138,9 \pm 2,3$  мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,05$ ), ДАД от  $103,4 \pm 3,6$  до  $90,3 \pm 2,3$  и  $88,1 \pm 2,1$  мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,05$ ).

В группе 3.2.3 у больных, принимавших комбинацию кандесартана, бисопролола и индапамида, через 6 и 12 недель терапии наблюдалось достоверное снижение систолического (от  $177,2 \pm 4,3$  до  $134,9 \pm 4,2$  и  $130,3 \pm 3,4$  мм рт.ст., соответственно,  $p < 0,05$ ), диастолического (от  $104,4 \pm 2,7$  до  $86,9 \pm 3,2$  и  $85,8 \pm 2,1$  мм рт.ст., соответственно,  $p < 0,05$ ) и среднего (от  $125,9 \pm 2,7$  до  $102,8 \pm 3,6$  и  $100,6 \pm 2,4$  мм рт.ст., соответственно,  $p < 0,05$ ) артериального давления.

Наибольший нефропротективный эффект отмечен в группе 3.2.3.

протеинурия снизилась от  $1,2 \pm 0,02$  до  $0,06 \pm 0,01$  г/сут. ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой 3.2.1 – от  $1,18 \pm 0,03$  до  $0,08 \pm 0,02$  г/сут. ( $p < 0,05$ ) и группой 3.2.2 - от  $1,02 \pm 0,06$  до  $0,13 \pm 0,04$  г/сут. ( $p < 0,05$ ).

Анализ проведенных доплерографических исследований внутрипочечного кровотока показал, что в группе 3.2.1 через 6 и 12 недель терапии отмечалась тенденция к достоверному повышению средней скорости в основной (с  $24,5 \pm 3,4$  до  $30,6 \pm 3,9$  и  $36,4 \pm 3,6$  см/сек, соответственно,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $20,2 \pm 2,3$  до  $33,6 \pm 3,4$  и  $35,6 \pm 3,1$  см/сек, соответственно,  $p < 0,05$ ) артериях. Через 12 недель наблюдалось достоверное повышение максимальной скорости кровотока в систолу в основной (с  $44,3 \pm 3,6$  до  $50,4 \pm 5,2$  см/сек,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $39,8 \pm 5,3$  до  $44,7 \pm 4,6$  см/сек,  $p < 0,05$ ) артериях; снижение индекса резистентности в основной (с  $0,69 \pm 0,04$  до  $0,62 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $0,64 \pm 0,02$  до  $0,59 \pm 0,03$ ,  $p < 0,05$ ) артериях.

В группе 3.2.2 через 12 недель терапии также отмечалась тенденция к достоверному повышению средней скорости в основной (с  $26,3 \pm 4,2$  до  $35,9 \pm 3,7$  см/сек,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $19,8 \pm 3,6$  до  $33,8 \pm 3,6$  см/сек,  $p < 0,05$ ) артериях. Через 12 недель наблюдалось достоверное повышение максимальной скорости кровотока в систолу в основной (с  $41,8 \pm 4,3$  до  $52,4 \pm 4,6$  см/сек,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $37,4 \pm 4,5$  до  $43,6 \pm 5,2$  см/сек,  $p < 0,05$ ) артериях; снижение индекса резистентности в основной (с  $0,69 \pm 0,03$  до  $0,61 \pm 0,03$ ,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $0,66 \pm 0,03$  до  $0,60 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) артериях.

В группе 3.2.2 через 12 недель терапии также отмечалась тенденция к достоверному повышению средней скорости в основной (с  $26,3 \pm 4,2$  до  $35,9 \pm 3,7$  см/сек,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $19,8 \pm 3,6$  до  $33,8 \pm 3,6$  см/сек,  $p < 0,05$ ) артериях. Через 12 недель наблюдалось достоверное повышение максимальной скорости кровотока в систолу в основной (с  $41,8 \pm 4,3$  до  $52,4 \pm 4,6$  см/сек,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $37,4 \pm 4,5$  до  $43,6 \pm 5,2$  см/сек,  $p < 0,05$ ) артериях; снижение индекса резистентности в основной (с  $0,69 \pm 0,03$  до  $0,61 \pm 0,03$ ,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $0,66 \pm 0,03$  до  $0,60 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) артериях.

Показатели ультразвуковой доплерографии сосудов почек больных группы 2.3.3 на фоне приема комбинации кандесартана, бисопролола и индапамида представлены в таблице 9.

Анализ проведенных доплерографических исследований почечной гемодинамики показал, что через 6 и 12 недель терапии отмечалась тенденция к достоверному повышению средней скорости в основной (с  $24,5 \pm 3,4$  до  $30,6 \pm 3,9$  и  $36,4 \pm 3,6$  см/сек, соответственно,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с  $20,2 \pm 2,3$  до  $33,6 \pm 3,4$  и  $35,6 \pm 3,1$  см/сек, соответственно,  $p < 0,05$ ) артериях.

Таблица 9 – Динамика показателей ультразвуковой доплерографии сосудов почек у больных гипертонической формой ХГН при применении комбинации кандесартана, бисопролола и индапамида, ( $M \pm m$ )

Вид артерии	Динамика доплерографических показателей			
	Показатели	Исходно	Через 6 нед.	Через 12 нед.
Основная артерия	Vs, см/сек	44,3±3,6	48,7±4,2	50,4±5,2*
	Vd, см/сек	18,7±2,8	20,9±3,3	21,7±4,1
	V mean, см/сек	24,5±3,4	30,6±3,9*	36,4±3,6*
	Vs/Vd	2,4±0,6	2,33±0,3	2,3±0,4
	PI	1,2±0,02	1,0±0,03	0,9±0,04
	RI	0,69±0,04	0,63±0,04	0,62±0,05*
Сегментарные артерии	Vs, см/сек	39,8±5,3	43,2±5,7	44,7±4,6*
	Vd, см/сек	16,1±3,4	17,8±4,6	19,5±5,3
	V mean, см/сек	20,2±2,3	33,6±3,4*	35,6±3,1*
	Vs/Vd	2,5±0,6	2,4±0,4	2,3±0,5
	PI	1,05±0,07	0,9±0,06	0,81±0,04
	RI	0,64±0,02	0,61±0,04	0,59±0,03*
Междолевые артерии	Vs, см/сек	30,1±4,2	31,3±4,2	34,8±4,2
	Vd, см/сек	11,5±3,3	12,6±3,3	14,3±3,3
	V mean, см/сек	18,6±2,7	19,8±2,7	20,4±2,7
	Vs/Vd	2,6±0,4	2,5±0,4	2,4±0,4
	PI	0,92±0,04	0,86±0,02	0,82±0,04
	RI	0,63±0,03	0,61±0,03	0,6±0,03

Примечание: \* - достоверность различия показателей через 6 и 12 недель лечения по сравнению с исходным  $p < 0,05$

Через 12 недель наблюдалось достоверное повышение максимальной скорости кровотока в систолу в основной (с 44,3±3,6 до 50,4±5,2 см/сек,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с 39,8±5,3 до 44,7±4,6 см/сек,  $p < 0,05$ ) артериях; снижение индекса резистентности в основной (с 0,69±0,04 до 0,62±0,05,  $p < 0,05$ ) и сегментарных (с 0,64±0,02 до 0,59±0,03,  $p < 0,05$ ) артериях (табл. 10).

Как показали результаты исследований, у больных ХБП, обусловленной гипертонической формой ХГН, развитие СВД проявляется в основном преобладанием симпатической направленности вегетативных реакций с нарушением вегетативного обеспечения деятельности, что свидетельствует о гиперактивности симпатического отдела ВНС.

До начала лечения СВД был отмечен у большинства больных групп 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3. К концу курса лечения его частота в группе 3.2.3 больных с применением кандесартана, бисопролола и индапамида заметно уменьшалась.

Таблица 10 - Влияние кандесартана, бисопролола и индапамида на течение СВД при гипертонической форме ХГН, (M±m)

Группа 3.2		Синдром вегетативной дисфункции (%)			
		Нет СВД	Слабая степень	Умеренная степень	Выраженная степень
3.2.1	Исходно	5,0±2,1	10,0±4,7	35,0±6,8	50,0±7,9
	через 6 нед	17,0±5,3*	30,2±6,1*	28,0±6,2	24,8±6,4*
	через 12 нед	20,0±6,8*	37,5±7,7*	25,0±6,4	17,5±6,0*
3.2.2	Исходно	5,8±2,6	13,2±3,3	27,6±6,7	53,4±6,8
	через 6 нед	19,7±6,1*	34,4±7,1*	24,6±5,8	21,3±7,6*
	через 12 нед	22,1±5,7*	39,1±6,3*	20,7±6,4	18,1±6,3*
3.2.3	Исходно	4,4±4,2	8,9±4,2	20,0±4,2	66,7±6,0
	через 6 нед	22,8±5,1*	52,7±5,4**	11,6±5,3	12,9±3,5**
	через 12 нед	26,7±4,2*	60,0±7,3**	8,6±4,2	4,4±2,1%**

Примечание: достоверность различия показателей в группах через 6 и 12 недель лечения по сравнению с исходным \* -  $p < 0,05$  и \*\* -  $p < 0,001$

Применение препаратов кандесартана, бисопролола и индапамида обеспечивает более устойчивое пролонгированное снижение артериального давления у пациентов гипертонической формой ХГН, способствует улучшению внутрипочечного кровотока. Это свидетельствует о благоприятном влиянии медикаментов на внутрипочечную гемодинамику и об их протективных свойствах.

Таким образом, сочетанная блокада эффектов АТII с применением кандесартана, бисопролола и индапамида представляется перспективным направлением в обеспечении нефропротекции у больных ХБП, обусловленной гипертонической формой ХГН. Антигипертензивная и нефропротективная эффективность сочетания кандесартана и бисопролола делает перспективным его применение у больных ХБП в сочетании с АГ, препятствуя прогрессированию поражения почек. Препараты не оказывали отрицательного влияния на углеводный и липидный состав крови. Побочных эффектов не отмечено.

Как видно из таблицы 10, исчезла выраженная степень СВД с 66,7±6,0% до 4,4±2,1% ( $p < 0,001$ ) и с 50,0±7,9% до 17,5±6,0%, соответственно ( $p < 0,01$ ) с заметным увеличением числа больных со слабой степенью с 8,9±4,2% до 60,0±7,3% ( $p < 0,001$ ) и с 10,0±4,7% до 37,5±7,7% ( $p < 0,01$ ), соответственно.

В группе 3.2.3 применение кандесартана, бисопролола и индапамида способствует через 12 недель терапии достоверной нормализации вегетативного тонуса (по индексу Кердо) с 15,6±5,4% до 73,3±6,6%

( $p < 0,05$ ) и снижению частоты случаев с преобладанием симпатического тонуса с  $84,4 \pm 5,4\%$  до  $26,7 \pm 6,6\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными в группе 3.2.1 с  $23,7 \pm 6,6\%$  до  $62,7 \pm 7,2\%$  ( $p < 0,05$ ) и в группе 3.2.2 с  $21,9 \pm 5,6\%$  до  $66,4 \pm 7,4\%$  ( $p < 0,05$ ).

Проведенное нами исследование свидетельствует о том, что у пациентов ХБП в сочетании с АГ наблюдается нарушение вегетативной реактивности, сопровождающееся превалированием симпатических вегетативных реакций. При этом развитие СВД также проявляется в основном преобладанием симпатической направленности вегетативных реакций с нарушением вегетативного обеспечения деятельности. Изменение вегетативного тонуса сопровождалось преимущественно симпатикотонической направленностью.

Таким образом, реальное снижение систолического и диастолического артериального давления приводит к функциональному расслаблению и некоторому снижению тонуса артериальных сосудов, что в свою очередь через центральные механизмы влияет на перераспределение сосудистых реакций с одновременным снижением реакций симпатикотонической направленности.

Применение кандесартана и бисопролола является патогенетическим методом лечения больных ХБП в сочетании с АГ, оказывая прямое регулирующее действие на диэнцефальные отделы мозга и тем самым стабилизирующее влияние на показатели вегетативной реактивности, динамику синдрома вегетативной дисфункции, вегетативного тонуса.

Исследования мнестических функций указывают на заметное увеличение среднего количества воспроизводимых слов (9-10 слов на 5-6 опытах), улучшение кратковременной памяти, уменьшение персевераций в группе пациентов, получавших комбинацию кандесартана, бисопролола и индапамида. Продуктивность запоминания возросла с  $69,8\%$  до  $89,9\%$  ( $p < 0,05$ ) у больных группы 3.2.3 по сравнению с группами 3.2.1 и 3.2.2 через 12 недель терапии.

В группе 3.2.3, получавших кандесартан, бисопролол и индапамид, исследования произвольного внимания и сенсомоторной реакции показали значительное уменьшение количества допущенных ошибок от  $62,2 \pm 7,2$  до  $13,3 \pm 5,1\%$  ( $p < 0,001$ ) и укорочение скорости счетных операций от 98 сек. до 47 сек. по данным пробы Крепелина через 12 недель терапии (табл. 11).

Положительный терапевтический эффект, характеризующийся улучшением произвольного внимания и умственной работоспособности (исчезновение и уменьшение ошибок, явная тенденция к нормализации продуктивности умственной работоспособности, увеличение просмотренных знаков) наиболее выражен в группе 3.2.3 по сравнению с больными группы 3.2.1 и 3.2.2 через 12 недель терапии.

Таблица 11 - Влияние комбинации кандесартана, бисопролола и индапамида на произвольное внимание и сенсомоторные реакции при гипертонической форме ХГН, (M±m)

Группа 3.2		Частота нарушений в исследуемых группах в пробе Крепелина	
		Количество ошибок, в %	Скорость счетных операций в сек.
3.2.1	Исходно	60,3±7,6	96,6±3,8
	через 6 нед	32,8±6,4*	73,4±4,7
	через 12 нед	25,6±6,8**	68,3±5,3
3.2.2	Исходно	64,7±6,3	103,2±6,4
	через 6 нед	34,9±6,7*	78,6±5,3
	через 12 нед	27,4±7,2*	72,4±6,7
3.2.3	Исходно	62,2±7,2	98,7±3,4
	через 6 нед	26,6±6,4*	51,3±6,7
	через 12 нед	13,3±5,1**	47,5±6,2

Примечание: достоверность различия показателей в группах через 6 и 12 недель лечения по сравнению с исходным \* - p<0,05 и \*\* - p<0,001

В группе 3.2.3 нарушения зрительного гнозиса (при пробах на узнавание недорисованных изображений достоверно уменьшились от 29,4±6,8% до 5,8±1,1% (p<0,05), слабозашумленных от 32,3±7,0% до 5,8±1,1% (p<0,05) и максимальнозашумленных предметов от 35,3±7,0% до 8,8±2,7% (p<0,05) при применении кандесартана, бисопролола и индапамида в сравнении с группами 3.2.1 и 3.2.2 через 12 недель терапии.

Таким образом, у больных гипертонической формой ХГН со сниженной функцией почек применение комбинации кандесартана, бисопролола и индапамида является одним из патогенетических методов лечения, обеспечивающих не только заметный регресс неврологической симптоматики, но и способствует восстановлению и значительному улучшению когнитивных функций, лучшему функционированию неспецифических систем головного мозга на фоне нормализации артериального давления и рекомендуется как один из методов реабилитационной терапии.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных ХБП в сочетании с АГ выявляются вегетативные и нейропсихологические нарушения, диагностируемые с помощью современных, простых, высокоинформативных, доступных методов, которые позволяют выявить ранние признаки поражения головного мозга.

Оптимизация комплексной терапии больных ХБП в сочетании с АГ с применением комбинации кандесартана, бисопролола и индапамида

характеризовалось высокой эффективностью и хорошей переносимостью и является одним из методов, обеспечивающим не только улучшение внутривисочечной гемодинамики, но и заметный регресс неврологической симптоматики и значительное улучшение показателей ВНС и когнитивных функций на фоне адекватной коррекции повышенного АД.

Комплексный анализ клиничко-функциональных особенностей ХБП в сочетании с АД позволяет обсуждать проблему взаимоотношения почек и ЦНС. Наличие функциональной обратной связи между ними, общность факторов риска и нейрогуморальной регуляции образуют своеобразный порочный круг, обуславливающий развитие церебральной дисфункции. Связующим звеном, объединяющим их, является нарушение функционального состояния ВНС и РААС. Результаты комплексного нейрогуморального, липидного, ультразвукового и радионуклидного исследований почек свидетельствует об единых сосудистых механизмах прогрессирования (формирования почечного фиброза) ХБП в сочетании с АД, что требует новых подходов к нефро- и церебропротективной терапии.

Своевременное диагностирование признаков почечной и церебральной дисфункции и адекватно проводимая гипотензивная терапия позволит снизить риск развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности и когнитивных нарушений. Это будет способствовать улучшению качества жизни, выживаемости пациентов и снижению затрат на лечение больных заместительной почечной терапией.

## ВЫВОДЫ

1. Клиничко-патогенетической особенностью течения хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией, обусловленной хроническим гломерулонефритом, являются повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и их функциональная взаимосвязь. В структуре уровней повышения артериального давления у больных гипертензивной формой хронического гломерулонефрита чаще наблюдались лица с тяжелой степенью артериальной гипертонии (67%) при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $\chi^2=12,9$   $p<0,001$ ). У 48% госпитализированных больных, которым была начата заместительная почечная терапия (хронический гемодиализ) терминальная хроническая почечная недостаточность выявлена впервые. Установлена тесная обратная корреляционная связь систолического артериального давления с скоростью клубочковой фильтрации ( $r=-0,5$ ;  $p<0,05$ ).

2. При хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией выявлена тесная корреляционная связь активности ренина

плазмы и концентрации альдостерона со скоростью клубочковой фильтрации ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$  и  $r=-0,6$ ,  $p<0,05$ , соответственно). Развитие дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы проявилось статистически значимым снижением уровня активности ренина плазмы (от  $3,65\pm 0,19$  до  $0,74\pm 0,14$  нг/мл/час,  $p<0,05$ ) и повышением концентрации альдостерона (от  $70,0\pm 13,8$  до  $259,55\pm 17,6$  пг/мл,  $p<0,05$ ) по мере снижения клубочковой фильтрации, и дислипидемией, свидетельствующие об их роли в прогрессировании хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

3. У больных хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертонией установлена тесная корреляционная связь доплерографических параметров (конечной диастолической и средней за цикл скорости) с систолическим артериальным давлением ( $r=-0,6$ ;  $p<0,05$  и  $r=-0,6$ ;  $p<0,05$ , соответственно) и скоростью клубочковой фильтрации ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$  и  $r=0,6$ ;  $p<0,05$ , соответственно) на уровне основной и внутрипочечных артерий. Выявлена тесная корреляционная обратная связь радионуклидного показателя (времени наступления максимума препарата) с концентрацией креатинина сыворотки крови ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ). Данные изменения могут расцениваться как маркеры диагностики и прогрессирования почечной дисфункции.

4. При хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией доминирует выраженная степень синдрома вегетативной дисфункции, которая достоверно нарастает по мере повышения уровня артериального давления от  $40,7\pm 9,5$  до  $76,9\pm 6,8\%$  ( $p<0,05$ ). Вегетативные нарушения характеризуются повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (симпатикотония -  $76,5\pm 4,0\%$ ,  $p<0,05$ ). Когнитивные расстройства (снижение продуктивности запоминания от  $72,2\pm 5,4\%$  до  $49,8\pm 3,7\%$  ( $p<0,05$ ), увеличение количества ошибок по результатам пробы Крепелина от  $59,1\pm 3,6\%$  до  $82,4\pm 4,1\%$  ( $p<0,05$ ), снижение умственной работоспособности по корректурной пробе от  $56,1\pm 7,6\%$  до  $94,3\pm 4,2\%$  ( $p<0,05$ ) нарастали по мере повышения уровня артериального давления. Данные нарушения могут являться ранними маркерами поражения головного мозга при хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

5. Патоморфологическая картина почек характеризовалась выраженными структурными изменениями клубочков с развитием гломерулосклероза и гиалиноза, а также компонентов тубулоинтерстициальной ткани, что расценивается как важный облигатный признак хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

6. Доказана клиническая эффективность комплексного лечения хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией с применением комбинации блокатора АТ1-рецептора кандесартана, бета-адреноблокатора бисопролола и индапамида с целью предупреждения прогрессирования хронической почечной недостаточности и когнитивных нарушений.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для своевременного выявления снижения функции почек при хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией, нарушения внутрпочечной гемодинамики и функциональной активности почек, оценки эффективности лечения, всем пациентам необходимо проводить динамическое доплерографическое исследование и нефросцинтиграфию.

2. При хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией в качестве критерия прогрессирования поражения почек, позволяющего определить дальнейшее течение и прогноз заболевания, рекомендуется использовать доплерографический показатель (среднюю скорость кровотока) на уровне основной и внутрпочечных артерий и радионуклидный показатель (время накопления максимума радиофармпрепарата).

3. Внедрение в обследование пациентов комплексного исследования вегетативной нервной системы и когнитивных функций с использованием комплекса нейропсихологических методик и сенсibilизированных проб, доступных и малозатратных, позволяет выявить скрытые проявления церебральной дисфункции, которые являются ранними маркерами поражения головного мозга при хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией.

4. Для предупреждения прогрессирования хронической почечной недостаточности и когнитивных нарушений показано применение комбинации блокатора АТ1-рецептора кандесартана, бета-адреноблокатора бисопролола и индапамида.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мусина Н.С. Клиника, диагностика и лечение хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией: монография / Н.С. Мусина. – Алматы, 2012. – 102 с.
2. Семенова Р.И. Оптимизация антигипертензивной терапии при хронических заболеваниях почек в сочетании с артериальной гипертонией / Р.И. Семенова, Н.С. Мусина // Материалы II Международной научно-практической конференции «Научная мысль информационного века – 2007» 16-31 марта 2007 г. – Днепропетровск, 2007. - С. 14-16.
3. Семенова Р.И. Динамика вегетативных показателей у пациентов с хроническими болезнями почек в сочетании с артериальной гипертонией / Р.И. Семенова, Н.С. Мусина // Материалы III Международной научно-практической конференции «Научное пространство Европы - 2007» 16-30 апреля 2007 г. – Днепропетровск, 2007.– С. 37-38.
4. Мусина Н.С. Фармакотерапия артериальной гипертонии при хронических болезнях почек / Н.С. Мусина, Р.И. Семенова // Вестник КазНМУ. – 2007. - № 1. – С. 69-71.
5. Мусина Н.С. Нефропротективный эффект блокаторов ангиотензиновых рецепторов при хронических болезнях почек в сочетании с артериальной гипертонией / Н.С. Мусина, Ш.А. Сарсенова, З.Ж. Бектибаева // Терапевтический вестник. – 2007. - № 1. – С. 62-63.
6. Мусина Н.С. Бүйректің созылмалы ауруларындағы артериялық гипертониясы бар науқастардың вегетативтік бұзылыстары / Н.С. Мусина // Терапевтический вестник. – 2007. - № 2. – С. 19-20.
7. Мусина Н.С. Роль гиперактивности симпатической нервной системы при хронических болезнях почек в сочетании с артериальной гипертонией / Н.С. Мусина // Материалы I межрегиональной конференции «Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике» 17-18 мая 2007 г. - Иркутск, 2007. – С. 47-49.
8. Мусина Н.С. Артериялды гипертониямен қабаттасқан бүйректің созылмалы ауруларында инстенон мен кандесардың нәтижелігі / Н.С. Мусина // Фармацевтический бюллетень. - 2007. - № 5-6. – С. 19-20.
9. Мусина Н.С. Бүйрек және артериялық гипертензия / Н.С. Мусина // Медицина. - 2007. - № 6. - С. 46-47.
10. Мусина Н.С. Бүйрек созылмалы ауруларын қазіргі замандағы анықтау тәсілдері / Н.С. Мусина // Человек и болезнь. - 2007. - № 7. - С. 97-99.

11. Мусина Н.С. Артериальная гипертония – фактор прогрессирования хронических болезней почек / Н.С. Мусина // Материалы III съезда врачей и провизоров РК. - Астана, 2007. - С. 364-368.
12. Мусина Н.С. Гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической болезни почек / Н.С. Мусина. - Фармацевтический бюллетень // 2007. - № 11-12. - С. 25-26.
13. Мусина Н.С. Бүйректің созылмалы ауруларындағы артериалық гипертензияны емдеудің жаңа әдістері / Н.С. Мусина // Денсаулық. - 2008. - № 1. - С. 30.
14. Мусина Н.С. Клинические особенности течения ХБП IV-V стадии / Н.С. Мусина // Консилиум. - 2008. - № 1-2. - С. 58-60.
15. Мусина Н.С. Применение бета-адреноблокатора бисопролола при хронических болезнях почек в сочетании с артериальной гипертензией / Н.С. Мусина // Фармацевтический бюллетень. - 2008. - № 1-2. - С. 50-52.
16. Семенова Р.И. Особенности течения артериальной гипертензии при хронических болезнях почек / Р.И. Семенова, Н.С. Мусина // Фармация Казахстана. – 2008. - № 5. - С. 39-40.
17. Семенова Р.И. Радионуклидная оценка функционального состояния почек при хронических болезнях почек / Р.И. Семенова, Н.С. Мусина // Фармация Казахстана. - 2008. - № 7. - С. 26-27.
18. Мусина Н.С. Комбинированная терапия с использованием инстенона при хроническом пиелонефрите / Н.С. Мусина // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. - 2012. - № 1.- С. 81-82.
19. Мусина Н.С. Клиническая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии на внутрпочечную гемодинамику при хронической болезни почек / Н.С. Мусина, Р.И. Семенова // Центрально - Азиатский Медицинский Журнал. - 2012. - № 1. - С. 83-84.
20. Мусина Н.С. Диагностика и коррекция мнестических функций у пациентов с артериальной гипертонией при хроническом пиелонефрите / Н.С. Мусина // Медицина Кыргызстана. – 2012. - № 1. – С. 39-41.
21. Мусина Н.С. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией при хроническом пиелонефрите / Н.С. Мусина // Медицина Кыргызстана. – 2012. - № 1. – С. 37-38.
22. Мусина Н.С. Нарушение липидного обмена при хроническом пиелонефрите / Н.С. Мусина // Интернет-журнал ВАК КР. - [nakkr.org:81/jurnal/](http://nakkr.org:81/jurnal/) - 2012. - № 1.
23. Мусина Н.С. Современные подходы к терапии артериальной гипертонии при хронической болезни почек / Н.С. Мусина // Интернет-журнал ВАК КР. - [nakkr.org:81/jurnal/](http://nakkr.org:81/jurnal/) - 2012. - № 2.

24. Мусина Н.С. Показатели ренина и альдостерона у пациентов с артериальной гипертонией при хроническом пиелонефрите / Н.С. Мусина // Известия вузов. - 2012. - № 1. - С. 55-56.

25. Мусина Н.С. Способ лечения хронических болезней почек в сочетании с артериальной гипертензией / Н.С. Мусина, Р.И. Семенова, Ш.А. Сарсенова. – Предпатент № 19232 на изобретение Республики Казахстан, 2006.

26. Мусина Н.С. Способ лечения хронических болезней почек с хронической почечной недостаточностью / Н.С. Мусина, Р.И. Семенова, Ш.А. Сарсенова. - Предпатент № 19539 на изобретение Республики Казахстан, 2006.

27. Мусина Н.С. Способ диагностики хронических болезней почек IV-V стадии / Н.С. Мусина, Р.И. Семенова. - Инновационный патент № 21555 на изобретение Республики Казахстан, 2007.

28. Мусина Н.С. Способ лечения резистентной артериальной гипертонии при хронической болезни почек III-V стадии / Н.С. Мусина, Р.И. Семенова. - Инновационный патент № 25849 на изобретение Республики Казахстан, 2011.

29. Мусина Н.С. Современная классификация и лечение хронической болезни: методические рекомендации / Н.С. Мусина, Р.И. Семенова. – Алматы, 2008. - 22 с.

30. Мусина Н.С. Применение блокатора ангиотензиновых АТ1-рецепторов кандесартана при хронической болезни почек: методические рекомендации / Н.С. Мусина, Р.И. Семенова. – Алматы, 2008. – 16 с.

**Нургуль Саликбековна Мусинанын 14.01.04-ички оорулар адистиги боюнча медицина илимдеринин доктору наамын алуу үчүн «Артериалдык гипертониялуу өнөкөт бөйрөк оорусунун клиника-патогенетикалык өзгөчөлүктөрү жана аны дарылоо» темасындагы диссертациясына**

### **КОРУТУНДУ**

**Негизги сөздөр:** өнөкөт бөйрөк оорусуну, артериалдык гипертониялуу, ренин-ангиотензин-альдостерон системасы, вегетативдик нерв системасы, нейропсихологиялык бузулуу, кандесартан, бисопролол, индапамид.

**Изилдөөнүн максаты:** Артериалдык гипертониялуу (АГ) өнөкөт бөйрөк оорусунун (ӨБО) клиника-патогенетикалык өзгөчөлүктөрүн диагностикага жана дарылоого маани берүүнү оптимизациялоо менен изилдөө.

**Материал жана изилдөөнүн ыкмалары:** Алматы шаарынын №7 шаардык клиникалык ооруканасынын нефрология бөлүмүндө дарыланып жаткан ӨБО менен жабыркаган 264 оору текшерилди. Оорулардын орточо курагы  $43,6 \pm 1,32$  тү түздү. АГ синдрому 234 оорудан байкалган. Оорулар өнөкөт гломерулонефрит менен жапа чеккен. Иштин милдеттерине ылайык, тамырларды ультраүндүү доплерографиядан өткөрүп, бөйрөктүн динамикалык сцинтиграфиясы, тереңдетилген радиоиммунологиялык, биохимиялык жана нейропсихологиялык изилдөөлөр, вегетативдик нерв системасын изилдөө тесттери жүргүзүлдү.

**Изилдөөнүн натыйжалары жана алардын жаңылыгы.** III стадиядагы АГ III-V стадиядагы ӨБОдо ( $\chi^2=12,9$   $p<0,001$ ) көбүрөөк (67%) байкалган. АГлуу ӨБО менен жапа чеккен оорулардын плазмасынын ренинин активдүүлүгүн жана альдостерондун концентрациясын изилдегенде нейрогуморалдык системасынын дизрегуляциясы аныкталган. Допплерографиялык параметрлерди жана сцинтиграфикалык белгилерди клиника-лабораториялык маалыматтар менен салыштырганда, ӨБОНун күчөшүн байкоодо акыркы диастоликалык көрсөткүчтөрдү жана негизги деңгээлдеги жана бөйрөктүн ичиндеги артериялардагы кандын жүгүрүшүнүн орто ылдамдыгын, ошондой эле, радиоактивдик изотоптун топтолуш убактысын анча мааниге ээ эместигин көрсөткөн. АГлуу ӨБО менен жапа чеккен ооруларда көбүрөөк байкалган вегетативдик жана нейропсихологиялык бузулуу клиникалык көрүнүшү симпатикалык нерв системасынын активдүүлүгүнүн жогорулашын жана ылайыкташуучу жана компенсатордук механизмдердин жетишерлик эмес эффективдүүлүгүн мүнөздөйт. АГлуу ӨБОдо бөйрөктүн морфологиялык картинасынын өзгөчөлүгү катары - бөйрөктөгү клиникалык жактан байкалбаган көзгө көрүнүктүү структуралык өзгөрүүлөр эсептелет, бул оорунун маанилүү облигаттык белгиси катары саналган. Кандесартандын, бисопрололдун

жана индапамид... комплекстик терапияга киргизүү маанилүү терапиялык эффектиге, клиникалык жана гемодинамикалык көрсөткүчтөрдүн стабилдешине жетүүгө мүмкүнчүлүк түзөт.

**Колдонуу боюнча сунуштар:** иштин натыйжаларын нефрология бөлүмүнө дарылоо-профилактикалык мекемелерде, аны менен бирге клиникалык ординаторлорго жана дипломдон кийинки дарыгерлерди даярдоодо окутуучу программаларда колдануу үчүн сунуш кылынат.

**Колдонулуучу чөйрө:** терапия жана нефрология.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Мусиной Нургуль Саликбековны на тему: «Клинико-патогенетические особенности течения хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертонией и их лечение» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни**

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертония, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вегетативная нервная система, нейропсихологические нарушения, кандесартан, бисопролол, индапамид.

**Цель исследования:** Изучение клинико-патогенетических особенностей течения хронической болезни почек (ХБП) в сочетании с артериальной гипертонией (АГ) с оптимизацией подходов к диагностике и лечению.

**Материалы и методы:** Обследовано 264 больных ХБП. Средний возраст больных составил  $43,6 \pm 1,32$  лет. Синдром АГ был диагностирован у 234 больных хроническим гломерулонефритом. Согласно задачам работы, проведены УЗДГ сосудов, динамическая сцинтиграфия почек, углубленные радиоиммунологические, биохимические, нейропсихологические исследования, тесты изучения вегетативной нервной системы.

**Результаты исследования и их научная новизна.** АГ III ст. чаще наблюдалась (67%) при ХБП III-V стадии ( $\chi^2=12,9$   $p<0,001$ ). У больных ХБП в сочетании с АГ при исследовании активности ренина плазмы и концентрации альдостерона выявлена дисрегуляция нейрогуморальных систем. Сопоставление доплерографических параметров и сцинтиграфических признаков с клинико-лабораторными данными указывали на наибольшую значимость в оценке прогрессирования ХБП показателей конечной диастолической и средней скорости кровотока на уровне основной и внутривисочечной артерий, а также времени накопления радиоактивного изотопа. Вегетативные и нейропсихологические

нарушения, наиболее выраженные у больных ХБП в сочетании с АГ, характеризуют повышение активности СНС и недостаточную эффективность приспособительных и компенсаторных механизмов ЦНС. Особенностью морфологической картины почек при ХБП в сочетании с АГ являются выраженные структурные изменения в почках клинически не проявляемые, что расценивалось как важный облигатный признак болезни. Включение кандесартана, бисопролола и индапамида в комплексную терапию позволяет достичь значительного терапевтического эффекта, стабилизации клинических и гемодинамических показателей.

**Рекомендации по использованию:** результаты работы рекомендуются внедрить в практику нефрологического отделения лечебно-профилактических учреждений, а также в программу обучения клинических ординаторов и врачей постдипломной подготовки врачей.

**Область применения** – терапия и нефрология.

#### SUMMARY

**of Nurgul Mussina's dissertation on the theme «Clinic-pathogenetic peculiarities of chronic renal disease flow with arterial hypertension and its treatment» on competition of a scientific degree of the Doctor of medical sciences on a speciality 14.01.04 – internal diseases**

**Key words:** chronic renal disease, arterial hypertension, renin-angiotenzin-aldosteron system, vegetative nerves system, neuropsychological disturbances, candesartan, bisoprolol, undapamid.

**The aim of the work:** study the clinic-pathogenetic peculiarities of chronic renal disease (CRD) flow with arterial hypertension (AH), working out approaches to its diagnostics and optimisation of treatment.

**Subject and methods of research:** Research done on 264 patients with CRD. Average age of patients was  $43,6 \pm 1,32$ . 234 patients of chronic glomerulonephritis were with AH. According to tasks of the work the radioimmunoassay, biochemical, radionuclide, ultrasound investigations, clinic-functional tests of reseach of vegetative nerves system and higher psychological functions were performed.

**Results of the research and its scientific novelty:** Clinic-pathogenetic peculiarity of flow of CRD with AH were AH III degree were more frequent (67%) at CRD III-IV st. ( $\chi^2=12,9$   $p<0,001$ ). During the research of plasma rennin activity and concentration of aldosterone of patients of CRD with AH dysregulation neuro-gumoral systems was revealed. Comparison doppler sonography and scintigrafic parameters with clinical-laboratory results point at the most significant indicies end diastolic and middle rate of blood-flow at level of basic and intrarenal arteries and time accumulation of radioactivity isotope in

estimation of progression of CRD. Vegetative and neuropsychological disturbances were the most marked in patients with CRD with AH. They were characterized by increase of activity of SNS and testify about insufficient effects of adaptation and compensation mechanisms of CNS. The peculiarity of morphological picture of kidneys are the revelation of structure disturbances of kidneys which were obligatory signs of disease in spite of seldom diagnostic clinical display of kidney's pathology at AH. Using hypertensive preparations candesartan, bisoprolol and indapamid in complex therapy made it possible to reach significant therapeutics effects, stabilization of clinic and haemodynamic indicies.

**Recommendations of usage:** results of research are recommended to be introduced in practice of nephrological department medical-preventive departments, and also in the training program of clinic interns and doctors of postgraduate preparation of doctors.

**Field of application:** Therapy and nephrology.

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
АРП – активность ренина плазмы  
АТ II – ангиотензин II  
БАБ – бета-адреноблокаторы  
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
ВИ – вегетативный индекс  
ВНС – вегетативная нервная система  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ИА – индекс атерогенности  
ИУ - индекс утомляемости  
КА – концентрация альдостерона  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МОАГ – Международное общество по изучению артериальной гипертонии  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОХ – общий холестерин  
РАС - ренин-ангиотензиновая система  
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РФП - радиофармпрепарат  
СВД – синдром вегетативной дисфункции  
САД – систолическое артериальное давление  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СНС - симпатическая нервная система  
АД ср. – среднее артериальное давление  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ТГ – триглицериды  
ТПН – терминальная почечная недостаточность  
УЗДГ – ультразвуковая доплерография  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХГН – хронический гломерулонефрит  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания  
ЦНС – центральная нервная система  
ЧСС – число сердечных сокращений  
ЮГА - юктагломерулярный аппарат  
Left (Right) Peak - время регистрации максимальной активности РФП над левой (правой) почкой (в минутах)  
Left (Right) T 1/2 - время полувыведения РФП из левой (правой) почки (в минутах)  
NKF - National Kidney Foundation  
Vs – максимальная скорость в систолу  
Vd – минимальная скорость в диастолу  
V mean – средняя за цикл скорость  
RI – индекс резистентности

Подписано в печать 24.10.2012  
Печать цифровая  
Объем 2,9 печ. л.  
Отпечатанно в ТОО «Копитек»  
Тираж 100 экз. Заказ № 157