

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет»

На правах рукописи

Жежа Владислав Викторович

**Ранняя диагностика повреждения почек у больных артериальной
гипертензией и особенности лечебной тактики**
(клинико-экспериментальное исследование)

Специальность 3.1.18 Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Наталья Вадимовна Теплова

г. Оренбург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ (обзор литературы)	
1.1. Характер и частота поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, возможности их донозологической диагностики и роль использования биомаркеров	25
1.2. Возможности использования биомаркеров почечного повреждения у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией в донозологической диагностике и прогнозировании развития сердечно-сосудистых осложнений	30
1.3. Артериальная гипертензия как патогенный фактор развития хронической болезни почек у пациентов в первичных и амбулаторных исследованиях	37
1.4. Характер и механизмы повреждения почек при артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек	40
1.5. Кардио-ренальный синдром как причина развития нефросклероза и хронической болезни почек и роль биомаркеров в диагностике почечной дисфункции	44
1.6. Современные аспекты лечения и профилактики прогрессирования почечного повреждения у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью	49
1.7. Общие принципы и стратегия медикаментозной нефропротекции у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек различного генеза	51
1.8. Возможные аспекты медикаментозной нефропротекции при лечении больных артериальной гипертензией с хронической болезнью почек препаратами из группы БКК	58

1.9. Комбинированная гипотензивная терапия иАПФ и лерканидипином и ее клинические преимущества	61
1.10. Лечение БАБ 3-го поколения карведилолом больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией и его возможные нефропротекторные свойства.....	64
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика обследованных больных.....	68
2.1.1. Клиническая характеристика пациентов в группе вмешательства из 121 человека, получавших в стационаре и амбулаторно различную комбинированную гипотензивную терапию, со сравнительной оценкой уровней биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи через 3 и 6 месяцев лечения.....	68
2.1.2. Особенности медикаментозной комбинированной гипотензивной терапии в выделенных группах пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек.....	72
2.1.3. Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и С2 стадией хронической болезни почек, получавших гипотензивную терапию карведилолом и БАБ 2-го поколения, которым проводилась доплеровская оценка динамики трансмитрального кровотока до и после 6 месяцев лечения	76
2.1.4. Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и хроническим пиелонефритом получавших иАПФ с исследованием активности нейтральной α -глюкозидазы и аланинаминопептидазы в моче до и после 30-дневной терапии.....	77
2.1.5. Сравнительная оценка концентрации биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи в группе из 52 пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек с целью раннего выявления тубулоинтерстициального повреждения почек.....	77

2.1.6. Методология фрагмента экспериментального исследования по оценке влияния ингибитора простагландиновой системы индометацина и ингибитора калликреин-кининовой системы апротинина на формирование сосудистого и канальцевого нефропротективных эффектов дигоксина в почках крыс.....	78
2.2. Характеристика методов исследования.....	79
2.2.1. Методы оценки функции почек	80
2.2.2. Метод исследования концентрации альбумина в моче	83
2.2.3. Метод исследования концентрации биомаркера почечного повреждения липокалина ассоциированного с нейтрофильной желатиназой в моче.....	84
2.2.4. Метод исследования концентрации биомаркера почечного повреждения молекулы повреждения почек-1 в моче.....	88
2.2.5. Определение активности ферментов почечных канальцев нейтральной α -глюкозидазы и аланинаминопептидазы в моче.....	89
2.2.6. Клинический анализ мочи.....	92
2.2.7. Бактериологические методы исследования мочи.....	92
2.2.8. Ультразвуковое сканирование почек	93
2.2.9. Метод трансторакальной эхокардиографии.....	94
2.2.10. Дизайн исследования	96
2.2.11. Критерии исключения	96
2.2.12. Методы статистической обработки данных.....	97
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Оценка эффективности использования мочевых биомаркеров канальцевого повреждения и экскреции альбумина с мочой в диагностике ранних признаков повреждения почек у недиабетических больных артериальной гипертензией с компенсированными стадиями хронической болезни почек.....	99

3.2. Влияние терапии карведилолом и БАБ 2-го поколения на альбуминурию и мочевую экскрецию биомаркеров канальцевого повреждения почек у недиабетических больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек.....	105
3.3. Сравнительная оценка динамики трансмитрального кровотока у больных артериальной гипертензией с С2 стадией хронической болезни почек с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца получавших лечение карведилолом и БАБ 2 -го поколения.....	114
3.4. Динамика показателей азотовыделительной функции почек, альбуминурии и биомаркеров канальцевого повреждения у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек при лечении дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов амлодипином и лерканидипином.....	118
3.5. Динамика показателей азотовыделительной функции, уровня мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения почек и активности почечных ферментов у больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек при продолжительной комбинированной гипотензивной терапии иАПФ и БРА.....	130
3.6. Динамика показателей азотовыделительной функции почек, альбуминурии и биомаркеров канальцевого повреждения у больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при комбинированной гипотензивной терапии и лечении сердечными гликозидами.....	137
3.7. Влияние ингибиторов синтеза простагландинов и кининов на формирование сосудистого и канальцевого эффектов дигоксина в почке крыс (экспериментальный фрагмент исследования).....	147

3.8. Сравнительная оценка влияния различных видов гипотензивной терапии на азотовыделительную функцию почек, показатели альбуминурии и экскреции с мочой биомаркеров КИМ-1 и NGAL у пациентов первичной и нефрогенной артериальной гипертензией, осложненной хронической болезнью почек, через 3 и 6 месяцев лечения.....	148
---	-----

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Выбор методов биохимической верификации почечного повреждения у пациентов с артериальной гипертензией.....	160
4.2. Оценка эффективности разных видов гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии, выраженности нарушений азотовыделительной функции почек и проявлений сердечной недостаточности.....	161
4.3. Оценка влияния терапии сердечными гликозидами на показатели функции почек у больных артериальной гипертензией с кардиоренальным синдромом и хронической болезнью почек (по клиническим и экспериментальным данным).....	165
4.4. Влияние гипотензивной терапии на динамику почечных дисфункций у пациентов с различной тяжестью артериальной гипертензии и хронической болезнью почек.....	168
4.5. Характер влияния гипотензивной терапии на динамику почечных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и различной тяжестью течения хронической болезни почек.....	171
4.6. Возможные нефропротективные эффекты БАБ 3-го поколения карведилола при лечении пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек.....	173

4.7. Динамика трансмитрального кровотока и аспекты кардиопротекции при гипотензивной терапии препаратами БАБ 2-го и 3-го поколений у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек	178
4.8. Характер нефропротективных эффектов у блокатора L- и T-кальциевых каналов лерканидипина по данным продолжительного гипотензивного лечения пациентов с артериальной гипертензией и различной тяжестью хронической болезни почек.....	182
4.9. Аспекты изучения медикаментозной нефропротекции у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек при продолжительной гипотензивной терапии препаратами иАПФ и БРА.....	185
4.10. Сравнительная оценка нефрологической безопасности и нефропротективной эффективности при использовании различных видов комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и различной тяжестью хронической болезни почек в течение 6 месяцев лечения.....	190
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	197
ВЫВОДЫ	203
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	206
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	214
ПРИЛОЖЕНИЕ А	240

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Современные ренопротективные стратегии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) с выявленными и прогрессирующими почечными повреждениями базируются на представлениях, что основными повреждающими факторами в амбулаторных популяциях пациентов являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, гемодинамические нарушения при сердечной недостаточности (СН) и применение медикаментозных средств (Raikou, 2024) [1]. Характер повреждения почек при ХБП является сложным и часто многофакторным. Среди них называются факторы окружающей среды, включая метаболические, гемодинамические нарушения и лекарственные средства в сочетании с генетической восприимчивостью (Subbiah et al., 2016) [2]. Они могут способствовать активации прооксидантных, провоспалительных и профиброзных патофизиологических механизмов. При хроническом заболевании почек могут активироваться общие сигнальные пути, включая повышенные уровни активных форм кислорода, активацию протеинкиназы С β , стимулирование трансформирующего фактора роста β 1, увеличение конечных продуктов гликирования и адипоцитокинов (Rabadi, Lee, 2015; Persson et al., 2015; Neymeyer et al., 2015) [3,4,5]. Процессы повреждения почечных структур при ХБП закономерно сопровождаются увеличением отложений внеклеточного матрикса, утолщением базальной мембраны клубочков вместе с мезангиальным расширением. В результате активизируется гломерулярный склероз и усиливается тубуло-интерстициальный фиброз (Neymeyer et al., 2015; Spencer et al., 2020) [5,6]. В клинических исследованиях и на экспериментальных моделях животных были идентифицированы различные биомаркеры нормального функционирования почечных канальцев, связанные с клеточными

структурами в определенных частях нефрона и обеспечивающие различные механистические реакции в участках повреждения тканей почки (van Timmeren et al., 2007; Huang et al., 2023) [7,8]. Биомаркеры дают представление о неоднородности и сложности патогенеза повреждения почек, которое недостаточно отражено в современных подходах к характеристике и лечению заболеваний почек. В качестве прямых индикаторов патологии почек, эти биохимические структуры могут устранять недостатки и ограничения использования в диагностике почечного повреждения измерения уровней сывороточного креатинина (SCr). Наиболее хорошо изученные почечные биомаркеры были классифицированы по их клеточной локализации, механизмам повреждения и времени достижения максимальной концентрации в биологических средах (Hsu et al., 2017) [9]. В настоящее время маркеры повреждения почечных канальцев не используются рутинно для описания нормального функционирования почек и мало что известно о риске сердечно-сосудистых событий и летальных исходов, связанных с этими биомаркерами при различной патологии почек, в отличие от биохимических маркеров, связанных с клубочковой фильтрацией (таких как SCr и альбуминурия), (Huang et al., 2023) [7,8].

Перспективным направлением для использования информации о маркерах почечного повреждения в диагностике и терапии, в последний период времени, становятся исследования факторов и причин развития и прогрессирования хронической болезни почек у населения в ряде стран современного мира. Эта форма полиорганной патологии в последнее время приобрела масштабы эпидемии, став основной причиной заболеваемости, инвалидизации населения и прогрессирования различных типов патологии почек до терминальной почечной недостаточности (ТПН). В целом ряде современных эпидемиологических исследований было показано, что ХБП является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти во внебольничной популяции. Хроническая болезнь почек является важным фактором, способствующим росту заболеваемости и смертности от всех

причин в группе неинфекционных заболеваний, а также признана сильным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Риск ССЗ увеличивается на всех стадиях ХБП. Наиболее частыми и распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями и синдромами у пациентов с ХБП являются АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), СН, заболевание периферических артерий (ЗПА), цереброваскулярный инсульт и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), (Subbiah et al., 2016) [2].

В настоящее время хроническая болезнь почек получила широкое распространение в различных регионах мира. Ее динамика и масштабы угрозы здоровью населения были оценены в конце 20 и начале 21-столетия в крупных национальных исследованиях проведенных в США, Канаде, Великобритании и других странах. Распространенность и частота случаев ХБП, почечной недостаточности, в том числе лечаемой диализом и трансплантацией почек, в США, за период с 1988 по 2004 год, уточнены по данным Coresh и др. (2007) [10]. Проведенный поперечный анализ национальных обследований здоровья и питания с репрезентативной выборкой из более 13 тыс. человек в возрасте 20 лет и старше позволил установить, что за названный период распространенность ХБП увеличилась с 10 до 13%, как и показатели частоты выявления альбуминурии и снижения СКФ. Основным методом оценки развития патологии по SCr имел ограниченную точность, а изменения среднего уровня концентрации SCr объясняло только часть роста распространенности ХБП в стране (Go et al., 2004; Coresh et al., 2007) [10, 11].

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени в России и в мире существует очень мало биомаркеров для мониторинга ХБП и необходим поиск новых. Из недавно апробированных, по данным Romejko и др. (2023) [12], наиболее перспективным является биомаркер липокалин ассоциированный с

желатиназой нейтрофилов (NGAL), который представляет собой новый чувствительный маркер функции почек у взрослых пациентов с ХБП. Установлено, что уровень маркера также повышен у пациентов с ХБП и на гемодиализе. Предполагается, что он может играть роль предиктора прогрессирования снижения функции почек с осложнениями и смертностью из-за почечной недостаточности. NGAL также используется в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Этот белок высоко экспрессируется в поврежденной сердечной ткани и атеросклеротических бляшках и его сывороточные концентрации коррелируют с тяжестью сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. Уровень NGAL повышается при АГ, ожирении, сахарном диабете и метаболических осложнениях, таких как резистентность к инсулину, а также при канцерогенезе (Romejko et al., 2023; Park et al., 2017) [12, 13]. Отдельные биомаркеры повреждения почек связаны с более высоким риском развития СН и смерти от осложнений сердечно-сосудистой патологии у лиц с ХБП (Park et al., 2017) [13]. Ими были предложено использование высокоинформативных маркеров, таких как молекула повреждения почек-1 (KIM-1), NGAL, белок печени связывающий жирные кислоты и *N*-ацетил- β -D-глюкозаминидаза в моче в диагностике субклинических поражений почек при ССЗ. Была предложена панель мочевых биомаркеров повреждения почек, которая включает KIM-1, альбумин, общий белок, цистатин С, кластерин, фактор трилистника 3 (Trefoil factor 3, TFF3) и α 1М (альфа-1-микроглобулин в моче) для использования в доклинических моделях оценки нефротоксичности (Goodsaid, Frueh, 2007; Dieterle et al., 2010) [14, 15]. По мнению Cravedi и др. (2010) [16] АГ является основным независимым фактором риска ХБП и более быстрой потери почечной функции, а выбор антигипертензивных стратегий и гипотензивных препаратов, имеющих нефропротективный эффект, возможно имеет решающее значение для предотвращения прогрессирования этой патологии до ТПН.

Цель исследования

Изучить возможности использования мочевых биомаркеров в диагностике раннего повреждения: почечных клубочков – по уровню альбуминурии, а канальцев и интерстиция – по значениям мочевой экскреции KIM-1, NGAL и активности в моче почечных ферментов. Провести мониторинг этих биомаркеров для оценки эффективности и безопасности комбинированной гипотензивной терапии с применением ДГП БКК 3-го поколения лерканидипина и БАБ 3-го поколения карведилола у больных АГ с С2 стадией ХБП без сахарного диабета.

Задачи исследования

1. Оценить информативность определения в моче биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения почечных канальцев KIM-1 и NGAL в ранней диагностике почечной дисфункции у пациентов с С2 стадией ХБП при первичной и нефрогенной артериальной гипертензии.
2. Проанализировать изменения активности в моче нейтральной альфа-глюкозидазы (Н- α -Глю) и аланинаминопептидазы (ААП), а также динамику уровня альбуминурии у пациентов с АГ и ХБП в процессе 30-дневной гипотензивной терапии иАПФ 2 и 3-го поколения для идентификации их нефропротективных свойств.
3. Провести анализ динамики показателей азотовыделительной функции почек, альбуминурии и биомаркеров канальцевого повреждения у больных с АГ и ХБП, осложненной хронической СН, при продолжительной комбинированной гипотензивной терапии и лечении сердечными гликозидами (СГ).
4. Изучить в остром эксперименте на лабораторных животных возможные механизмы формирования сосудистого и канальцевого нефропротективных эффектов СГ дигоксина.

5. Сравнить характер влияния терапии препаратами БАБ 2 и 3-го поколения на динамику трансмитрального кровотока и диастолическую функцию левого желудочка сердца у пациентов с АГ и С2 стадией ХБП для верификации возможных кардиопротективных свойств у карведилола.
6. Провести сравнительную оценку возможных нефропротективных свойств БКК и БАБ 2 и 3-го поколения по критериям их влияния на азотовыделительную функцию почек, альбуминурию и экскрецию биомаркеров повреждения почечных канальцев у пациентов с АГ и С2 стадией ХБП в процессе продолжительной гипотензивной терапии .

Научная новизна исследования

Впервые установлена и обоснована высокая диагностическая ценность биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для раннего выявления тубулоинтерстициального повреждения почек у больных АГ с С2 стадией ХБП с помощью проведения вариационного, корреляционного и статистического ROC-анализа. По полученным результатам был запатентован способ ранней диагностики повреждения почек у больных с начальной стадией ХБП.

Впервые предложен и запатентован способ оценки эффективности нефропротективной терапии больных АГ с С2 стадией ХБП, основанный на проведении мониторинга содержания в моче биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL и KIM-1 до начала лечения антигипертензивными препаратами и в процессе лечения через 6 месяцев.

Впервые было отмечено, что карведилол вызывает достоверное более выраженное повышение СКФ и снижение мочевого концентрации биомаркеров KIM-1 и NGAL при комбинированной гипотензивной терапии у больных АГ с С2 стадией ХБП по сравнению с БАБ 2-го поколения, что позволяет рассматривать его как препарат выбора у этой категории пациентов.

Согласно полученным данным впервые было показано, что гипотензивная терапия ДП БКК 3-го поколения лерканидипином вызывала значительное снижение уровней мочевых биомаркеров канальцевого повреждения и оказывала более выраженное нефропротективное действие у больных АГ с ХБП в течении 6 месяцев лечения по сравнению с БКК 2-го поколения амлодипином.

По результатам исследования впервые установлено, что применение СГ, добавленных к проводимой в течение 6 месяцев гипотензивной терапии препаратами БАБ, у пациентов АГ с С2 стадией ХБП и ХСН сопровождается повышением СКФ и выраженным снижением уровня биомаркеров КИМ-1 и NGAL в моче. Однако, уровень альбуминурии при этом возрастает.

Результаты эксперимента, проведенного на интактных почках лабораторных беспородных крыс впервые показали, что почечные эффекты дигоксина, такие как увеличение почечного кровотока в коре и наружной зоне мозгового вещества и угнетение избыточной реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах, реализуются при участии калликреин-кининовой системы (ККС) почек.

Практическая и теоретическая значимость работы

По результатам исследования был разработан и внедрен в лечебно-диагностический процесс у больных АГ с С2 стадией ХБП способ ранней диагностики повреждения почек с применением мочевых биомаркеров NGAL и КИМ-1, который позволил повысить точность ранней диагностики дисфункций почечных канальцев у этих пациентов.

Разработка и внедрение в клиническую практику способа оценки эффективности нефропротективной терапии у больных АГ с С2 стадией ХБП, позволяющего осуществлять динамический контроль за функциональным состоянием почечных канальцев, расширили возможности оптимального выбора назначаемых гипотензивных препаратов с выраженными

нефропротективными свойствами, снижения доз, риска развития лекарственных осложнений и объема медикаментозных вмешательств.

Полученные в работе результаты помогают конкретизировать теоретические представления о выраженности и спектре нефропротективных свойств ДГП БКК лерканидипина и БАБ карведилола, возможностях и ограничениях их применения в широкой клинической практике.

Данные исследования расширяют спектр научных представлений о возможном позитивном, и одновременно негативном влиянии на почечную функцию дигоксина и его аналогов при их назначении с целью компенсации кардиальной деятельности у больных с АГ, ХБП в сочетании с СН.

Важными для клинической фармакологии представляются новые сведения по сравнительной оценке выраженности нефропротективных канальцевых и нефротоксических гломерулярных эффектов у препаратов БРА, АПФ, и диуретиков, применяемых в гипотензивной терапии больных АГ и С2 стадией ХБП.

Новыми теоретическими сведениями в проведенном исследовании являются данные о возможностях применения у больных с АГ и С2 стадией ХБП БАБ 3 поколения карведилола, обладающего одновременно нефро- и кардиопротективными свойствами, и перспективами его применения у пациентов при сочетании диастолической кардиальной дисфункции и нефропатии.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой наблюдательное, многоцентровое, репрезентативное, проспективное, сравнительное исследование. Методология включала в себя определение значимости медикаментозной фармакотерапии новыми классами гипотензивных препаратов в достижении нефропротективных эффектов и повышения безопасности проводимого лечения.

В основе исследования лежат принципы доказательной медицины. В нем выполнено разделение больных с начальными формами почечного повреждения по однотипным группам, проведено детальное клинико-биохимическое и нефроурологическое обследование, выполнена статистическая обработка результатов и сравнение частоты назначения лекарственных препаратов, способных улучшить почечную функцию больных и положительно повлиять на жизненный прогноз заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Лабораторные тесты с определением биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи позволяют в популяции недиабетических больных с АГ и С2 стадией ХБП в латентном периоде выявлять лиц с тубулоинтерстициальным повреждением канальцев почек и проводить мониторинг эффективности и безопасности гипотензивной терапии. Диагностическая значимость мочевых биомаркеров, характеризующих разные звенья механизма повреждения почечных канальцев, неравноценна и определяется этиологическими и патогенетическими особенностями первичного повреждения почек.
2. В диагностике повреждения почек у пациентов с АГ и ХБП большое значение имеет оценка снижения СКФ, выраженности альбуминурии и степени повышения концентрации в моче биомаркеров повреждения канальцев NGAL и KIM-1. Гипотензивная терапия препаратами БКК и БАБ 3-го поколения, при достижении целевых значений АД, значительно повышает уровень СКФ, положительно влияет на тяжесть течения ХБП и снижает концентрацию в моче биомаркеров канальцевого повреждения.
3. Включение СГ в гипотензивную терапию пациентов с АГ и ХБП при ХСН приводит к значительному увеличению СКФ и сопровождается снижением экскреции биомаркеров канальцевого повреждения, но при этом наблюдается выраженное увеличение потерь альбумина с мочой.

4. Значимое снижение альбуминурии при лечении пациентов АГ и ХБП связано с применением БАБ, лерканидипина, иАПФ и БРА, напротив, увеличение этого показателя характерно для терапии СГ, диуретиками и БКК 2-го поколения.
5. Значительное снижение мочевой экскреции КИМ-1 наблюдается при гипотензивной терапии лерканидипином, иАПФ, БРА и диуретиками. Уровень мочевого биомаркера NGAL, отражающий функциональные нарушения в проксимальных и дистальных канальцах почек, в большей степени снижается при использовании лерканидипина, карведилола, диуретиков и препаратов блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что указывает на наличие у них выраженных нефропротективных возможностей. Для восстановления функции проксимальных канальцев почек у пациентов с АГ и ХБП, по данным оценки динамики уровня КИМ-1 в моче, требуется период более 3 месяцев лечения, а для получения нефропротективного эффекта и в дистальном отделе нефрона, который отражается в динамике NGAL, сроки лечения должны составлять не менее 6 месяцев.
6. При проведении гипотензивной терапии у больных с эссенциальной и нефрогенной артериальной гипертензией с ХБП выбор тактики медикаментозной нефропротекции должен учитывать способность назначаемого препарата положительно влиять на состояние азотовыделительной функции почек, на динамику альбуминурии и предотвращать значительное повышение уровней мочевых биомаркеров, а также учитывать данные о возможной связи между фармакологическим типом лекарственного средства и риском развития острого повреждения почек (ОПП). Определение активности ферментов мочи – Н-α-Глю – маркера повреждения щеточной каемки проксимальных канальцев и лизосомального фермента ААП – в качестве биомаркеров канальцевого повреждения, имеет существенное значение в контроле за нефрологической безопасностью при использовании гипотензивных средств из группы иАПФ.

7. БКК 3-го поколения лерканидипин и БАБ 3-й генерации карведилол полностью соответствуют современным требованиям к нефропротекции у пациентов с АГ и ХБП. БАБ карведилол проявляет при продолжительном назначении одновременно нефро- и кардиопротективные свойства, позиционирующие его в качестве препарата первой линии для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, сочетающейся с диастолической миокардиальной дисфункцией на фоне имеющейся ХБП.

8. Нефрологические осложнения в варианте ОПП у больных с АГ и ХБП при продолжительной непрерывной гипотензивной медикаментозной терапии отмечались исключительно при ее комбинированных вариантах и чаще наблюдались при назначении БАБ 2-го поколения, но не являлись жизнеугрожающими и не требовали использования заместительной почечной терапии.

Степень достоверности результатов исследования

Подтверждением научной ценности и достоверности полученных в работе результатов является достаточное количество клинических наблюдений, выделение сопоставимых сравниваемых групп больных, применение современных высокоинформативных методов клинικο-биохимической и инструментальной диагностики, длительный период наблюдения и контроля за лечением и использование современных методов статистической обработки материала. Выводы и практические рекомендации основаны на оригинальных данных, представленных в информативных таблицах и наглядных иллюстрациях текста диссертации, полностью и органично вытекают из результатов исследования, подтверждая достоверность положений выносимых на защиту.

Реализация и внедрение результатов работы в практику

По материалам исследования получены 2 патента и 1 авторское свидетельство на изобретение.

Патент на изобретение № 2677289 Способ ранней диагностики повреждения почек у больных с начальной стадией хронической болезни почек. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). Авторы: Жежа Владислав Викторович (RU), Кузьмин Олег Борисович (RU), Абдуллаев Марсель Димирович (RU). Заявка № 2018104630. Приоритет изобретения 06 февраля 2018 г. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 16 января 2019 г. Срок действия исключительного права на изобретение истекает 06 февраля 2038 г. Application RU 2677289 C1 Изобретение относится к медицине и применимо в клинической нефрологии как способ ранней диагностики повреждения почек у больных с начальной стадией хронической болезни почек путем определения в моче уровней биомаркеров повреждения проксимальных канальцев NGAL и KIM-1. Превышение содержания NGAL в моче более чем в 2,5 раза, а KIM-1 в моче более чем в 2 раза по сравнению с нормальными значениями, может быть диагностическим маркером раннего повреждения проксимальных канальцев и тубулоинтерстиция почек.

Патент на изобретение № 2810453 Способ оценки эффективности нефропротективной терапии гипертензивных больных с С2 стадией хронической болезни почек. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). Авторы: Жежа Владислав Викторович (RU), Кузьмин Олег Борисович (RU),

Сайфутдинов Рустам Ильхамович(RU), Столбова Марина Владимировна (RU), Бугаев Вячеслав Александрович (RU). Заявка №2023105060. Приоритет изобретения 03 марта 2023г. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 декабря 2023г. Срок действия исключительного права на изобретение истекает 03 марта 1943г. Application RU2023105060A events.2023-03-03. Изобретение относится к медицине, а именно к способу оценки эффективности нефропротективной терапии гипертензивных больных с С2 стадией хронической болезни почек. Для этого определяют уровень содержания в моче биомаркеров повреждения проксимальных канальцев NGAL и KIM-1 до начала лечения антигипертензивными препаратами и в процессе лечения через 6 месяцев. Если выявляют снижение уровня NGAL в моче через 6 месяцев лечения более чем на 71,3% и снижение уровня KIM-1 в моче через 6 месяцев лечения более чем на 54,5%, то нефропротективную терапию оценивают как эффективную. Изобретение обеспечивает контроль эффективности нефропротективной терапии у гипертензивных больных с С2 стадией хронической болезни почек, обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019616617 от 27.05.2019 г. «NGAL&KIM calculator», Правообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU) Авторы: Жежа В.В., Кузьмин О.Б., Бегун Д.Н., Бугаев В.А. Заявка № 2019615561. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 27 мая 2019г. В основе программы лежит разработанная авторами логистическая регрессионная модель прогнозирования принадлежности пациентов с артериальной гипертензией к одной из двух групп (пациентов с наличием хронического заболевания почек или пациентов с отсутствием хронического заболевания почек) по значениям индикаторов NGAL и KIM-1.

Программа представляет собой скрининговый инструмент оценки и может быть рекомендована для практического применения при оценке результатов медицинских осмотров населения. Программа представляет собой исполнительный файл, не требующий предварительной установки. При запуске программы выводится диалоговое окно с возможностью ввода данных о пациенте. После нажатия кнопки «Расчитать» выводится результат со значением уравнения логистической регрессии и заключение о принадлежности пациента к одной из групп. Имеется возможность сохранения результатов в текстовый файл для последующей работы. Язык программирования: Pascal. Объем программы для ЭВМ: 44 Кб.

Внедрение способа ранней диагностики повреждения почек у больных с начальной стадией хронической болезни почек в лечебно-диагностический процесс дневного стационара клиники адаптационной терапии и клинικο-диагностической лаборатории, научно-исследовательского центра, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИЦ ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России), за период 2019-2021 гг. Применение данного способа позволило повысить точность ранней диагностики повреждения почек у гипертензивных больных на доклинической С2 стадии хронической болезни почек.

Внедрение способа оценки эффективности нефропротективной терапии гипертензивных больных с С2 стадией хронической болезни почек в лечебно-диагностический процесс дневного стационара клиники адаптационной терапии и клинικο-диагностической лаборатории, НИЦ ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, за период 2023-2024 гг. Внедрение данного изобретения обеспечивает надежный контроль эффективности нефропротективной терапии у гипертензивных больных с С2 стадией хронической болезни почек и улучшает прогноз лечения.

Апробация работы

Результаты исследования были представлены в стендовом сообщении на VI съезде фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства» «Клязьма» 20–24 ноября 2023 года.

Основные результаты диссертационного исследования доложены, обсуждены и одобрены на заседании проблемной комиссии «Клиническая комиссия терапевтического профиля» ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России (протокол № 2 от 13 марта 2026 г.) и при повторной апробации на заседании проблемной комиссии «Клиническая комиссия терапевтического профиля» ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России (протокол № 4 от 24 июня 2026 г.).

Личный вклад автора

Автором собраны, проанализированы и систематизированы данные международной литературы по изученной проблеме. Автор принимал участие в выборе направления исследования, формулировал его цели и задачи. Автор организовал наблюдение и анализировал материалы лечения всех больных проведенного в клинических условиях с последующей статистической обработкой. Автором был выполнен экспериментальный фрагмент исследования. В подготовке основных статей по теме докторской диссертации, опубликованных в соавторстве, соискателю принадлежит ведущая роль в постановке задач, интерпретации результатов и написании текстов статей.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18 Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1., 2., 4. паспорта «Внутренние болезни». Диссертация получила положительную оценку Локального Этического Комитета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Выписка из протокола № 93 от 08 июня 2026 г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 36 печатных работ, в том числе 12 статей в научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Получено 2 патента и 1 свидетельство на изобретение.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 240 страницах печатного текста, состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 188 источников, в том числе 32 отечественных и 156 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 20 рисунками и 28 таблицами.

Автор выражает глубокую признательность и искренне благодарит научного консультанта, доктора медицинских наук, профессора Теплову Наталью Вадимовну за глубокий методологический анализ полученных данных, научно-консультативную помощь в систематизации результатов исследования, а также за неоценимый вклад в экспертное сопровождение финального этапа оформления квалификационной работы.

ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

(обзор литературы)

1.1. Характер и частота поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, возможности их донозологической диагностики и роль использования биомаркеров

ХБП является серьезной проблемой общественного здравоохранения в различных странах мира, в том числе в России. Только в США у около 20 миллионов американцев выявляются признаки ХБП различной стадии, определяемой по значениям расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин, по клиническим признакам повреждения почек, по данным биопсии органа и биохимическому тестированию. При этом АГ выявляется у более чем 80% пациентов с ХБП, способствует прогрессированию почечной дисфункции до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) и развитию таких сердечно-сосудистых событий как острый коронарный синдром (ОКС) и инсульт. Показано, что риск сердечно-сосудистой смерти в этой популяции пациентов выше, чем риск прогрессирования до ХПН (Toto 2005) [17].

Связь между ХБП и АГ носит взаимозависимый характер. АГ вызывает обострение ХБП и наоборот. Эта форма патологии почек известна как независимый фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным Koizumi и др. (2016) [2], протеинурия и альбуминурия указывают на прогрессирующее повреждение почек и являются факторами риска развития ТПН. Напротив, коррекция АД и альбуминурии снижает риск возникновения ССЗ и прогрессирования до ТПН. Патогенетическая гипотензивная терапия при ХБП предусматривает жесткую коррекцию

солевого потребления и подавление РААС. При этом терапия диуретиками позволяет эффективно корректировать баланс натрия и объема жидкости совместно с иАПФ и БРА. Прямой ингибитор ренина алискирен (расилез) был эффективен и безопасен и может считаться средством первого выбора для лечения АГ при ХБП [2]. Начальные формы ХБП, по сведениям Kamper и др. (2015) [3], были выявлены примерно у 10% населения в Дании. Принципиально важно обнаружение ее признаков на доклинических стадиях, поскольку это нарушение функции почек является главным фактором риска развития атеросклеротических ССЗ и полиорганного поражения. В свою очередь и СН может вызвать нарушение функции почек. При хронической прогрессирующей нефропатии эффективное снижение АД имеет первостепенное значение, а иАПФ и БРА являются препаратами выбора такого лечения [3]. Основная часть исследований по диагностике доклинических поражений почек и оценке значимости применения нефрологических биомаркеров началась с их анализа при острых повреждениях почек (ОПП) и острой почечной недостаточности (ОПН). При таких патологических состояниях концентрация SCr может претерпевать быстрые, значительные и разнонаправленные изменения, в отличие от уровней биомаркеров, которые констатируют истинное повреждение почечной ткани и поэтому особенно информативны для выявления ОПП (Hsu et al., 2017) [9].

В клинических исследованиях и на экспериментальных моделях животных были идентифицированы различные биомаркеры нормального функционирования почечных канальцев связанные с клеточными структурами в определенных частях нефрона и представляющие различные механистические реакции в участках повреждения тканей почки [7,8]. Биомаркеры дают представление о неоднородности и сложности патогенеза повреждения почек, которая недостаточно отражена в современных подходах к характеристике и лечению заболеваний почек. В качестве прямых индикаторов патологии почек, эти биохимические структуры могут устранять

недостатки и ограничения использования в диагностике почечного повреждения уровней SCr. Наиболее хорошо изученные почечные биомаркеры были классифицированы по их клеточной локализации, механизмам повреждения и времени достижения максимальной концентрации в биологических средах [9]. В настоящее время маркеры повреждения почечных канальцев не используются рутинно для описания нормального функционирования почек и мало что известно о риске сердечно-сосудистых событий и летальных исходов, связанных с этими биомаркерами при различной патологии почек, в отличие от биохимических маркеров, характеризующих клубочковую фильтрацию (таких как SCr или альбуминурия) [7, 8].

Перспективным направлением для использования информации о маркерах почечного повреждения в диагностике и терапии, в последний период времени, становятся исследования факторов и причин развития и прогрессирования ХБП у населения в ряде стран современного мира. Эта форма полиорганной патологии в последнее время приобрела масштабы эпидемии, став основной причиной заболеваемости, инвалидизации населения и прогрессирования различных типов патологии почек до ТПН. В целом ряде современных эпидемиологических исследований было показано, что ХБП является важным фактором риска ССЗ и смерти во внебольничной популяции. ХБП является важным фактором, способствующим росту заболеваемости и смертности от всех причин в группе неинфекционных заболеваний, а также признана сильным и независимым фактором риска, развития ССЗ. Риск ССЗ увеличивается на всех стадиях ХБП. Наиболее частыми и распространенными ССЗ у пациентов с ХБП являются АГ, ИБС, СН, заболевание периферических артерий (ЗПА), цереброваскулярный инсульт и ГЛЖ [2].

ХБП распространена в мире и связана с повышенным риском ССЗ. Ее распространенность, динамика и масштабы угрозы здоровью населения были оценены в конце 20 и начале 21-го столетия в крупных национальных

исследованиях проведенных в США, Канаде, Великобритании и других странах. Распространенность и частота случаев ХБП, почечной недостаточности, в том числе лечаемой диализом и трансплантацией почек в Соединенных Штатах, за период с 1988 по 2004 год, были проанализированы в исследовании Coresh и др. (2007) [10]. Авторы отметили, что распространенность ХБП C1-C4 стадий увеличилась в США с 10 до 13%, как и показатели частоты выявления альбуминурии и снижения СКФ. Более высокая распространенность диагностированного диабета и АГ и более высокий индекс массы тела были связаны с ростом распространенности альбуминурии, но объясняли только часть роста показателей связанных со снижением СКФ. Оценка по SCr имела ограниченную точность, а изменения среднего уровня этого показателя объясняло только частично рост распространенности ХБП [10]. Независимая, градуированная связь между сниженной рСКФ, риском смерти, частотой сердечно-сосудистых событий и случаев госпитализации пациентов была отмечена Go и др. (2023) [11]. Исследователи подчеркивают клиническую и общественную важность проведения и совершенствования мероприятий по своевременной диагностике и терапии ХБП и хронической почечной недостаточности у населения. Выполненное когортное исследование, включающее измерение СКФ и протеинурии у более 920 тыс. взрослых пациентов с ХБП, у которых исходно не требовалось проведения заместительной почечной терапии, позволило установить, что смертность от всех причин, частота развития инфаркта миокарда и прогрессирования почечной недостаточности были связаны с исходным уровнем рСКФ и независимо увеличивались у пациентов с более высоким уровнем протеинурии (Hemmelgarn et al., 2010) [20]. Данные, полученные Matsushita и др. (2010) [21], позволили установить, что значения рСКФ (иСКФ, eGFR) менее 60 мл/мин/1,73 м² или значения отношения ACR более 1,1 мг/ммоль (10 мг/г) являются независимыми предикторами риска смертности в общей популяции. Данные исследования позволяют использовать эти почечные показатели, как для оценки риска смертности у

населения, так и для диагностики и классификации стадий ХБП [21]. По результатам исследований Hill и др. (2007) [22] было установлено, что все стадии ХБП связаны с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости, преждевременной смертности и/или снижением качества жизни. Авторами был сделан вывод, что ХБП является независимым фактором риска ССЗ [22]. В результате исследования Hill и др. (2007) [23] были получены результаты, согласно которым частота форм сердечно-сосудистой патологии и факторов риска по данным анализа составляла: АГ – 66%, нарушений липидного обмена – 48%, манифестных форм сахарного диабета – 31%. Суммарные значения частоты диагностированной застойной СН, ИБС, перенесенного инсульта были близки к уровню в 10%. Исследователями был сделан вывод, что раннее выявление и нефрологический мониторинг у пациентов с почечной недостаточностью позволяет проводить превентивную нефропротективную медикаментозную терапию препаратами, способными задержать прогрессирование почечной недостаточности и положительно влиять на факторы риска ССЗ. При исследовании профиля сердечно-сосудистых рисков у взрослого населения Италии были получены данные, которые свидетельствовали о более низкой распространенности ХБП, чем в США, Канаде и ряде европейских стран (De Nicola et al., 2023) [24]. Достоверно известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы являются следствием действия целого ряда патогенных и дегенеративных факторов риска. Они были предметом большого количества исследований, которые частично объяснили неблагоприятный сердечно-сосудистый исход (ССИ) у пациентов с ХБП. Распространенность ИБС и СН у пациентов с наиболее тяжелыми формами почечной недостаточности, проходящих лечение хроническим гемодиализом (ГД), по данным крупных клинических исследований в США составляла 36 и 39% соответственно, а частота диагностики ГЛЖ достигала 75% [25,26]. У пациентов с ТПН риск смерти от осложнений ССЗ в 20–30 раз был выше, чем у общей популяции [27].

Таким образом, частота ХБП СЗ–С5 стадий без диализа составляла у пациентов в Северной Америке и странах Европы от 10 до 21%, как и показатели частоты выявления альбуминурии и снижения СКФ, а доля выявленных поражений сердечно-сосудистой системы у гипертензивных пациентов с ХБП, проходящих лечение хроническим ГД, находится в пределах 36-39%.

1.2. Возможности использования биомаркеров почечного повреждения у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией в донозологической диагностике и прогнозировании развития сердечно-сосудистых осложнений

Важное значение, особенно на ранних стадиях почечной недостаточности у пациентов с клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин/1,73 м², когда профилактические меры наиболее эффективны, имеют исследования клинических и биогуморальных предикторов почечного повреждения. По сведениям Stopic и др. (2022) дополнительные возможности для оценки течения и прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП появляются в исследованиях с использованием биомаркеров повреждения почек [28]. До настоящего времени существует очень мало биомаркеров для мониторинга ХБП и необходим поиск новых.

По данным Romejko и др. (2023) биомаркер NGAL может представлять собой новый чувствительный индикатор функции почек у взрослых пациентов с ХБП [12]. NGAL – это белок 25 кДа, который секретируется в основном иммунными клетками, такими как нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки. NGAL известен в основном как маркер ОПП, выделяется после некроза канальцев и во время процессов регенерации почек. Уровень маркера также повышен у пациентов с хроническим заболеванием почек и на

гемодиализе. Предполагается, что он может играть роль предиктора прогрессирования снижения функции почек с осложнениями и смертностью из-за почечной недостаточности. Этот биомаркер также информативен в диагностике ССЗ. Белок активно экспрессируется клетками поврежденного миокарда и атеросклеротическими бляшками и его сывороточные концентрации коррелируют с тяжестью СН и ИБС. Он усиливает воспалительные изменения, а его уровень повышается при АГ, ожирении, диабете и метаболических осложнениях, таких как резистентность к инсулину, а также при канцерогенезе [12]. Известны данные оценки диагностической информативности использования биомаркера NGAL как высокочувствительного маркера нарушения функции почек и канальцевого повреждения в клинических исследованиях у взрослых пациентов с ХБП [29]. Авторы установили, что у пациентов без диабета с ХБП С2–С4 стадий концентрация мочевого NGAL коррелировала с возрастом, гемоглобином, гематокритом, SCr и eGFR. У здоровых добровольцев сывороточный NGAL коррелировал с возрастом, SCr, уровнем СКФ, количеством лейкоцитов и цистатином С. Исследователями был сделан вывод, что NGAL следует использовать как потенциальный ранний и чувствительный маркер повреждения почек. По данным другого клинического исследования у пациентов с ХБП уровень почечного биомаркера NGAL точно отражал степень нарушения функции почек и представлял собой сильный и независимый маркер риска оценки прогрессирования ХБП. Исследователи установили, что в исходном периоде уровни как сывороточного, так и мочевого NGAL были обратно пропорциональны, независимы и тесно связаны с показателями клубочковой фильтрации пациентов. Результаты одномерного, а затем и многомерного анализа регрессии рисков Кокса позволили авторам установить, что уровни мочевого и сывороточного NGAL имели прогностическое значение в оценке прогрессирования ХБП независимо от других значимых факторов, включая СКФ и возраст [30]. Уровень NGAL в моче у пациентов с ХБП был независимо связан с будущими

ишемическими атеросклеротическими событиями, но не с событиями СН или смертью [31].

Вопрос о том, связаны ли отдельные биомаркеры повреждения почек в моче с более высоким риском развития СН и смерти от осложнений сердечно-сосудистой патологии у лиц с ХБП изучался в исследовании Park и др. (2017) [13]. Ими определялись такие маркеры, как KIM-1, NGAL, белок печени связывающий жирные кислоты (L-FABP) и *N*-ацетил- β -*D*-глюкозаминидаза в моче в подгруппе исследованных с ХБП (CRIC). Исследователями проводился расчет пропорциональных рисков Кокса для изучения ассоциаций между этими биомаркерами, индексированными по мочевоому креатинину (UCr), и такими ССЗ, как СН, совокупностью атеросклеротических сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт или заболевание периферических артерий) и смертью по любой причине. Было установлено, что биомаркеры повреждения почек в моче были независимо связаны с более высоким риском СН, сердечно-сосудистых событий и смерти при ХПН. При этом из почечных биомаркеров только соотношение KIM-1 / UCr было связано с каждым из этих осложнений. Наличие сильной корреляционной связи между повышением уровней канальцевых биомаркеров NAG и KIM-1 и прогрессированием ХБП при ХСН было установлено в исследовании Jungbauer и др. (2016) [32]. Авторами была обоснована целесообразность и полезность использования этих тестов в качестве кардиоренальных маркеров для прогнозирования ухудшений течения заболевания и коррекции проводимой медикаментозной терапии. Мочевые биомаркеры повреждения канальцев оказались перспективным инструментом для выявления лиц с риском развития и прогрессирования ХБП в исследовании Peralta и др. (2012) [33], в котором была проведена оценка частоты случаев повышения уровня мочевых биомаркеров повреждения канальцев, в том числе NGAL и KIM-1 для прогнозирования риска возможных заболеваний почек. Авторы пришли к заключению, что уровень биомаркера KIM-1 в моче связан с будущим риском заболевания

почек, независимо от значений альбуминурии. Среди потенциальных предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода у больных с ХБП, по данным Stopic и др. (2022), были выделены биомаркеры ОПП (КИМ-1, NGAL и специфическая микроРНК-133а), маркеры воспаления (интерлейкин-18 (ИЛ-18)), а также маркеры окислительного стресса: альбумин, модифицированный ишемией (ИМА) и супероксиддисмутаза (СОД). С целью раннего выявления пациентов с высоким риском ССЗ новые биомаркеры кардиотоксичности были протестированы этими авторами в более раннем исследовании (Stopic et al., 2021), [34]. Среди них были маркеры воспаления, окислительного стресса, острого повреждения почек и микроРНК. В исследовании были проанализированы уровни биомаркеров у пациентов с недиализной (НДД; ХБП С3а–С4 стадий) и диализной (ДД) ХБП. Полученные с помощью регрессионного анализа Кокса данные подтвердили, что сывороточный альбумин, мочевины, толщина межжелудочковой перегородки сердца (ТМЖП), частота использования блокаторов кальциевых каналов и эритропоэз-стимулирующих препаратов являются значимыми предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода. Исследователи не выявили существенной разницы в уровнях биомаркеров воспаления, окислительного стресса, острого повреждения почек (ИЛ-18, СРБ, ферритин, ИМА, СОД, NGAL и КИМ-1 и miR-133a) в отношении наличия или отсутствия сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смерти и ГЛЖ. Авторами сделан вывод, что помимо изучения информативности уже известных факторов риска, необходимы новые исследования по оценке кардиотоксичности у пациентов с ХБП и разработка новых и более надежных биомаркеров. В другом исследовании была установлена целесообразность использования биомаркеров повреждения канальцев для улучшения прогнозирования при прогрессировании ХБП [9]. Авторами была определена концентрация КИМ-1, NGAL, N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и белка, связывающего жирные кислоты печени в стандартизированных условиях у более 2,4 тыс. участников проспективного

когортного исследования с критериями хронической почечной недостаточности. При оценке изменений рСКФ и соотношения альбумин / UCr в моче, авторы установили, что ни один из нормализованных биомаркеров не был независимо связан с прогрессированием ХБП. Однако исследователи пришли к заключению, что у пациентов с ХБП прогнозирование риска ее прогрессирования существенно не улучшается при добавлении к диагностике биомаркеров повреждения почечных канальцев. В более позднем исследовании эти авторы оценивали наличие независимой связи между ОПН и последующей динамикой функции почек у пациентов с ХБП [35]. Развитие ОПН определялось при увеличении уровня SCr в стационаре от надира до пика на 50% или более. Траектория функции почек оценивалась с использованием рСКФ на основе уровня SCr, измеренных значений СКФ (eGFRcr) или уровня цистатина С (eGFRcys), измеренного во время ежегодных визитов в рамках исследования. В течение среднего периода наблюдения 3,9 года, в когорте из более 430 участников, был по крайней мере один эпизод с развитием симптоматики ОПН. Более 90% обострений эпизодов были определены как С1 или С2 стадия ХБП. После учета случаев снижения значений СКФ до уровней ОПН, увеличения протеинурии и других сопутствующих факторов, установлено, что связь между легким или умеренным ОПН и последующим ухудшением функции почек у пациентов с ХБП оказалась незначительной [35].

Наряду с использованием NGAL, как чувствительного маркера нарушения функции почек и канальцевого повреждения у взрослых пациентов с ХБП, оценка СКФ, как критерия повреждения почечных клубочков, является неотъемлемой частью диагностики у пациентов с ХБП. По результатам своих исследований Hojs и др. (2008) [36] предложили использовать в качестве нового эндогенного маркера СКФ сывороточный цистатин С. Авторы сравнили SCr, клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта и Голта, и сывороточный цистатин С с клиренсом CrEDTA в когорте из более 250 пациентов с ХБП и СКФ <90 мл/мин/1,73 м².

Проведенный ими анализ корреляций и диагностической значимости различных маркеров СКФ позволил установить, что сывороточный цистатин С является более информативным маркером клубочковой функции и СКФ у пациентов с ХБП, чем SCr. Для использования в доклинических моделях нефротоксичности была предложена панель мочевых биомаркеров повреждения почек, которая включает KIM-1, альбумин, общий белок, цистатин С, кластерин, фактор трилистника 3 (Trefoil factor 3, TFF3) и $\alpha 1M$ (Альфа-1-микроглобулин в моче) [14, 15, 37]. В 2014 г. FDA одобрило маркетинг NephroCheck – первого лабораторного теста для определения вероятности развития у тяжелобольных пациентов умеренной или тяжелой степени ОПП. Тест способен определить вероятный риск повреждения почек в течение 12 часов путем обнаружения белка 7, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), и тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-2) в моче [38]. По данным Dieterle (2010) были квалифицированы семь биомаркеров повреждения почек для ограниченного использования в доклинической и клинической разработке лекарств и помощи в оценке лекарственной безопасности [15]. По данным сотрудников Сеченовского университета (Муслимова и др., 2021) [39] лекарственное поражение почек широко распространено и может составлять до 60% всех случаев ОПП среди госпитализированных пациентов. Поэтому раннее распознавание этого состояния и своевременное принятие мер по коррекции лечения могут уменьшить количество выявленных случаев почечного повреждения, развития ХБП и летальных исходов. По их сведениям, такие маркеры повреждения почек, как уровень SCr, объем выделяемой мочи, концентрация азота мочевины, экскреция натрия и микроскопия мочевого осадка ограничены в применении, в связи с тем, что они не отражают в полном объеме динамику и степень повреждения почек и не позволяют диагностировать развитие ОПП на ранних этапах. Авторы считают, что наиболее перспективными биомаркерами при этой форме почечных поражений могут быть в первую очередь KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL,

цистатин С, кластерин, β 2-микроглобулин, MCP-1, IGFBP7 и TIMP-2. Однако, до настоящего времени не разработаны точные алгоритмы оценки рисков развития, диагностики, мониторинга течения и терапии ОПП и ХБП, основанные на определении уровней данных маркеров в моче и/или в сыворотке крови при медикаментозных нефропатиях [39].

Таким образом, имеющаяся к настоящему времени стратегия раннего, доклинического обнаружения заболеваний почек, в целом, пока не соответствует сложности и неоднородности почечной патологии выявляющейся у населения в различных странах и регионах мира. Диагностика заболеваний почек в значительной степени сосредоточена на исследовании клубочковой фильтрации, в то время как оценка функции почечных канальцев проводится значительно реже. При заболеваниях почек, в том числе после некроза или обратимого повреждения, в клетках почечных канальцев запускается каскад клеточных реакций, которые приводят к образованию и накоплению низкомолекулярных белков в моче и системном кровотоке и могут выявляться при биохимической диагностике. В этом разделе обзора выделены наиболее перспективные биомаркеры здоровья почечных канальцев, которые имеют прочную основу в патофизиологии заболеваний почек. Перечисленные лабораторные диагностикумы уже применялись в различных конкретных клинических ситуациях в спектре от острых до хронических заболеваний почек, демонстрируя потенциал для улучшения диагностики и терапии пациентов с различными формами и стадиями почечных повреждений. Современные достижения в области молекулярного анализа и протеомики (метабономики) позволили идентифицировать и количественно определить те белки и гликопротеиды, которые можно применять в качестве биомаркеров для оценки и характеристики различных заболеваний почек [40, 41].

1.3. Артериальная гипертензия как патогенный фактор развития хронической болезни почек у пациентов в первичных и амбулаторных исследованиях

Артериальная гипертензия является основным независимым фактором риска развития ХБП и более быстрой потери почечной функции, а выбор антигипертензивных стратегий, обеспечивающих нефропротективный эффект, возможно имеет решающее значение для предотвращения прогрессирования этой патологии до терминальной стадии почечной недостаточности [16]. Сочетание сниженной функции почек и АГ может быть обусловлено нефросклерозом, вторичным по отношению к АГ, или первичным заболеванием почек со вторичной АГ. В рекомендациях Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению АГ подчеркивается важность оценки нарушений функции почек для стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) и улучшения прогноза у пациентов с этим заболеванием [42]. По сведениям Kamper и др. (2009) [19], начальные формы ХБП встречаются в популяции очень часто и диагностируются, примерно у 10% населения, а ХБП является значимым фактором риска АГ и атеросклеротических ССЗ. Многофакторные медикаментозные стратегии, включающие использование антигипертензивных, антипротеинурических, антиагрегантных и липидоснижающих препаратов могут улучшить сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с нефросклерозом и ХБП (Marín et al., 2005) [43]. По данным ряда современных законченных исследований (Grabysa R et al., 2008) частота развития ХБП при эссенциальной АГ в Европе была высокой и выявлялась в 40% случаев в когорте с контролируемой эссенциальной АГ [44]. Пациенты с ХБП были значительно старше и у них достоверно чаще выявлялись атерогенная дислипидемия и анамнез таких ССЗ как коронарная болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность. Исследователями был сделан вывод, что ХБП у пациентов с ЭГ связана с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

и ХПН. Эта группа пациентов требует применения комплексной терапевтической стратегии, включающей оптимальный контроль АД, оценку СКФ и других сердечно-сосудистых факторов в каждом случае АГ, особенно у пожилых пациентов [44]. В исследовании Redón (2006) [45] по диагностике ХБП у пациентов с АГ были выявлены ССЗ, у 20% электрокардиографические признаки ГЛЖ. В 28% случаев были выявлены признаки ХБП и значительного снижения СКФ. При множественном регрессионном анализе после корректировки по возрасту, полу, индексу массы тела, частоте курения табака, было отмечено что наличие ХБП и сниженная СКФ были связаны с более высокой распространенностью ГЛЖ. Авторами сделан вывод, что у пациентов с первичной АГ, находящихся под амбулаторным наблюдением, распространенность ССЗ обратно пропорциональна состоянию почечной функции. В исследовании Leoncini и др. (2010) [46] изучались распространенность микроальбуминурии, сниженной СКФ и ХБП, которые составили 27, 26 и 42% соответственно. Только у 11% пациентов наблюдались микроальбуминурия и сниженная СКФ. Пол, возраст, история ССЗ, уровень мочевого кислоты, абдоминальное ожирение и соотношение альбумина к креатинину были более тесно связаны со значениями СКФ, а наличие ХБП – с более пожилым возрастом, курением, более высокими уровнями систолического и пульсового давления, нарушением уровня глюкозы натощак, гиперурикемией и предшествующим ССЗ. Частота выявления признаков ХБП коррелировала не только с частым использованием ингибиторов РААС, гиполипидемических и антиагрегантных препаратов, но и с неадекватным контролем артериального давления. Авторы сделали вывод, что нарушения почечного азотовыделения обнаруживаются у значительного числа пациентов с АГ. ХБП чаще встречается у пожилых пациентов и у тех, у кого есть сопутствующие метаболические факторы риска. Эти результаты указывают на необходимость повышения осведомленности о роли повреждения почек, как компонента глобального риска и разработки соответствующих терапевтических стратегий для снижения заболеваемости и

смертности в этой конкретной группе пациентов. В другой части этого многоцентрового исследования оценивалась частота ХБП и риск сердечно-сосудистых повреждений [47]. Патологические изменения органов, сердца и сосудов оценивались с помощью ультразвукового сканирования. По результатам исследования было отмечено, что наличие признаков ГЛЖ или атеросклероза сонных артерий не оказывало такого влияния на стратификацию риска, как инструментальные данные о повреждении почек. В исследовании Buitrago и др. (2010) [48] была проведена оценка частоты ХБП и возможной связи ХПН с риском ССЗ у пациентов с АГ, которая выявила, что у пациентов с АГ скрытой ХПН наблюдалась более высокая частота сердечно-сосудистых событий, однако она не может считаться независимым фактором риска ССЗ [48]. В исследовании микроальбуминурии у пациентов с АГ оценивалась связь доклинических повреждений почек с ССЗ независимо от характера индивидуального профиля риска и было установлено, что выявление бессимптомного повреждения почек можно улучшить с помощью прогнозирования сердечно-сосудистого риска по широко используемым таблицам стратификации риска ССЗ [49].

Таким образом, данные немногочисленных исследований по уточнению частоты ХБП у пациентов с первичной неконтролируемой АГ у амбулаторных больных, основанные на оценке уровней SCr, СКФ и микроальбуминурии, позволили установить значения в пределах 13-42% и значимую связь ХБП с такими сердечно-сосудистыми поражениями, как атерогенная дислипидемия, ГЛЖ, атеросклероз сонных артерий и анамнезом ССЗ, в том числе коронарной болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. По данным отдельных наблюдений был сделан вывод, что у пациентов с АГ и субклиническими формами ХПН наблюдалась более высокая частота сердечно-сосудистых событий, однако она не может считаться независимым фактором риска ССЗ.

1.4. Характер и механизмы повреждения почек при артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек

Сложным и нерешенным до настоящего времени является вопрос о характере и механизмах повреждения почки при АГ. Высокий уровень АД является общепризнанной чертой хронического повреждения почек и нефросклероза, но возможность развития почечной недостаточности при легкой и умеренной АГ не доказаны и вызывают сомнения у патофизиологов и клиницистов [50]. Нефросклероз, доброкачественный нефросклероз и гипертоническая нефропатия – термины, которые нефропатологи часто используют, когда повреждение почек считается вторичным по отношению к эссенциальной гипертензии. Многие случаи терминальной стадии почечной недостаточности считаются формой доброкачественного нефросклероза. Предполагается, что первичное заболевание почек, поражающее прегломерулярную микроциркуляторную систему, может быть генетически опосредованным и этнически обусловленным. Установлено, что афроамериканцы страдают нефросклерозом чаще, чем пациенты европейского происхождения [51]. Нефросклероз, поражающий жителей Европы, возможно, имеет менее агрессивную природу. Риск терминальной стадии почечной недостаточности увеличивается, когда сосуществуют атеросклеротические поражения в крупных почечных артериях. Возраст, систолическое артериальное давление, микроальбуминурия и сопутствующие ССЗ являются общеизвестными факторами, способствующими развитию почечной недостаточности. Многофакторная стратегия, включающая антигипертензивные и антипротеинурические препараты, а также липидоснижающие и антиагрегантные средства, теоретически способна улучшать сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с нефросклерозом [43].

Механизмы развития гипертонического нефросклероза у пациентов с эссенциальной гипертензией до конца не изучены. В литературе доминирует

адренергическая концепция развития АГ и формирования нефросклеротического повреждения почек у человека и в эксперименте. Почка обильно иннервируется симпатическими нервами, играющими важную роль в регуляции гомеостаза артериального давления. По данным Hering и др. (2020) [52] активность почечных симпатических нервов (АСПН) модулируется периферическими механизмами, такими как рено-ренальный рефлекс, сложное взаимодействие между эфферентными симпатическими нервами, центральным механизмом и афферентными сенсорными нервами. При АГ АСПН увеличивается и, следовательно, имеет решающее значение для сохранения АГ и развития гипертензивного повреждения почек. Почечная симпатическая нейротрансмиссия регулируется не только АСПН, но и пресинаптическими α_2 -адренорецепторами. Пресинаптические α_2 -адренорецепторы служат ауторецепторами, которые при активации норадреналином ингибируют последующее высвобождение норадреналина, вызванное симпатическим нервным импульсом. В одном из исследований Hering и др. (2020) [53] сообщили, что повышенная активность почечных нервов вызывала развитие гипертензии и повреждение почек у экспериментальных животных. У мышей с химической инактивацией почечных α_2A -адренорецепторов наблюдалось более значительное повышение систолического АД и более обширное повреждение почек, чем у мышей дикого типа. Активация специфических натриевых транспортеров сопровождалась преувеличенной гипертензивной реакцией в почках с дефицитом α_2A -адренорецепторов. Эти эффекты зависели от активности почечных нервов, о чем свидетельствует снижение тяжести гипертензии, опосредованной ангиотензином II и улучшение функции почек, наблюдаемом у мышей с инактивированными α_2A -адренорецепторами после почечной денервации.

Основные патофизиологические механизмы при первичной АГ, согласно Kulkarni и др. (2024) включают катехоламин-индуцированную стимуляцию α_1 - и β_1 -адренорецепторов почек и активацию РААС,

приводящую к эндотелиальной дисфункции и повышенной реабсорбции натрия. Она, являясь одним из начальных триггеров эссенциальной гипертензии, приводит к повреждению почек и стойкому повышению АД. По этой причине блокаторы $\alpha 1$ -, агонисты $\alpha 2$ - и блокаторы β -адренорецепторов были одними из первых эффективных антигипертензивных средств.

В ряде других исследований разрабатывается макрофагально-воспалительная концепция этиопатогенеза ХБП при первичной АГ. В экспериментальных моделях нефрогенной АГ было показано, что важную роль в повреждении почек могут играть воспалительные клеточные реакции такие, как инфильтрация органа макрофагами. Однако при изучении гипертонического нефросклероза у человека было проведено мало исследований, изучавших роль воспаления гистологическими методами. В одном из них Imakiire и др. (2007) [55] исследовали динамику количества инфильтрирующих макрофагов при гипертоническом нефросклерозе у человека и влияние блокады РААС на клинические и гистологические результаты с помощью иммуногистохимии в образцах биопсии почек, полученных от 16 пациентов с гипертоническим нефросклерозом, 5 пациентов с IgA-нефропатией, 5 пациентов с мембранозной нефропатией и 5 пациентов с нефротическим синдромом и минимальными гистологическими изменениями. При этом количество инфильтрирующих макрофагов в клубочках было значительно больше у пациентов с гипертоническим нефросклерозом, чем у пациентов с нефротическим синдромом. Одновременно авторы исследовали влияние антигипертензивных препаратов на клинические данные, инфильтрацию макрофагов и экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1. Было установлено, что количество инфильтрирующих макрофагов и моноцитарных хемоаттрактантных клеток-1 в клубочках было значительно меньше у пациентов, получавших ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II типа 1, тогда как блокаторы кальциевых каналов не оказывали влияния на гистологические изменения. Исследователями был

сделан вывод, что макрофагальное воспаление связано с прогрессированием гипертонического нефросклероза, а воспалительный процесс может подавляться и путем блокирования РААС. Роль метаболической и фагоцитарной активности макрофагов была также показана в экспериментальном исследовании по моделированию ангиотензиновой АГ у животных, выполненном Kriska и др. (2022) [56]. Авторы установили, что макрофаги являются основным источником фермента липоксигеназы 12/15-LO среди иммунных клеток, а 12/15-LO играет решающую роль в развитии гипертензии, так как способствует артериальной вазоконстрикции, опосредованной Ang II у глобальных мышей с дефицитом фермента *Alox15* или макрофагов устойчивых к гипертонии, вызванной Ang II (ангиотензином II). Фермент 12/15-LO (12/15-липоксигеназа), кодируемая геном *Alox15*, метаболизирует арахидоновую кислоту с превращением в 12(S)-HETE (12-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту). Результаты исследования подтвердили гипотезу о том, что макрофаг 12(S)-HETE способствует артериальной вазоконстрикции, опосредованной Ang II и таким образом, развитию гипертензии. Эти результаты описывают механизм, в котором путь макрофагов 12/15-LO усиливает действие Ang II. 12(S)-HETE, действуя на BLT2 (рецептор лейкотриена B₄-2), способствует гипертензивному действию Ang II, отчасти за счет стимулирования эндотелиального синтеза агониста TR (рецептора тромбосана), полученного из супероксида [56].

Таким образом, ренальные механизмы развития АГ и нефросклероза, с повреждением канальцев у человека и в эксперименте, могут иметь в своей основе, как гуморальные симпатико-адреналовые и ренин-ангиотензиновые, так и клеточные макрофагальные механизмы, а воспалительный процесс может подавляться путем блокирования эффектов РААС. По этой причине блокаторы α 1-, агонисты α 2- и блокаторы β - адренорецепторов, иАПФ и сартаны могут быть не только эффективными антигипертензивными препаратами, но и средствами уменьшающими интенсивность

гипертонического нефросклероза и замедляющими прогрессирование ХБП до терминальных стадий почечной недостаточности.

1.5. Кардио-ренальный синдром как причина развития нефросклероза и хронической болезни почек и роль биомаркеров в диагностике почечной дисфункции

Почечная дисфункция и сердечная недостаточность часто сосуществуют, что в литературе называют кардиоренальным синдромом (КРС). Сочетание почечной и сердечной недостаточности представляет собой существенную клиническую проблему и связано с неблагоприятным прогнозом для жизни пациентов с АГ [57]. Частота развития КРС в Европе и США была оценена в мета-анализе Damman и др. (2015) [58]. Ими были проанализированы данные 57 исследований у более 1,05 тыс. пациентов страдавших ХБП и 28 исследований проведенных у более 50 тыс. пациентов с различными формами СН. Результаты этих рандомизированных контролируемых исследований показали, что более чем у 45% пациентов с СН имелись лабораторные признаки ХБП со значениями рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². Обратная зависимость и оценка частоты развития СН у пациентов с ХБП реже изучались в современных эпидемиологических исследованиях. В одном из них, Kottgen и др. (2007) [59] установили, что заболеваемость СН была в три раза выше у лиц с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и признаками ХБП, по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек. В Национальном реестре острой декомпенсированной сердечной недостаточности США (ADHERE) имеется информация, что примерно 30% пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной СН, страдают острым или хроническим заболеванием почек [60, 61]. Распространенность ХБП у населения в Нидерландах, по данным Hillege и др. (2006). [62], была выше у пациентов с острой СН (53%) по сравнению с пациентами с хронической СН (42%), а почечная недостаточность являлась

предиктором плохого прогноза у пациентов с СН и имела сильную корреляционную связь с худшими результатами стационарного лечения. По данным Damman, Testani (2015) [63] наличие ХБП было связано с более высоким риском смертности у пациентов с СН с коэффициентом риска (КР, HR), превышавшим в 2 раза показатели стационарных больных без почечного повреждения.

Характер повреждения почечных структур и его причины при сердечной недостаточности и ее прогрессировании стали предметом целого ряда исследований последнего периода, где использовалась диагностика с помощью биомаркеров. Согласно данным, полученным Emmens и др. (2016) [64], при изучении изменения маркеров повреждения почечных канальцев мочевого и плазменного KIM-1, мочевого AG, в сопоставлении с уровнем кардиомаркера (натриуретического пептида NT-proBNP) и параметрами инвазивной гемодинамики почек (клиренс ^{131}I гиппурана) и рСКФ у 120 пациентов с хронической СН было установлено, что при острой СН уровень плазменного KIM-1 коррелировал с частотой повторной 60-дневной госпитализации по поводу декомпенсации СН. После коррекции назначения сывороточной концентрации NT-proBNP, он не предсказывал такие ее исходы как 60- или 180-дневная смертность. Частота возможных канальцевых поражений у пациентов с СН с сохранной фракцией выброса была изучена Otaki и др. (2023) [65]. Авторы оценивали такие показатели, как отношение $\beta 2$ -микроглобулина к креатинину в моче (BM/KP, UBCR) и уровень N-ацетил- β -d-глюкозаминидазы (NAG). В исследовании было зарегистрировано более 2,5% событий, связанных с СН (HF), определенных как повторная госпитализация с декомпенсацией или смерть от СН, в течение медианного периода наблюдения 5,2 года. Частота выявления высоких значений отношения BM/KP (UBCR) увеличивалась с прогрессированием функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации и увеличением альбуминурии. Исследователями было установлено, что повреждение канальцев, оцененное по высокому

соотношению $\beta 2$ -микроглобулина к креатинину в моче (BM/KP, UBCR), может быть реальным биомаркером прогрессирования СН, так как было тесно связано с тяжестью и клиническими исходами СНсФВ и ХБП.

По данным исследования Brankovic и др. (2020) [66], биомаркеры повреждения канальцев являются более сильными предикторами последующих клинических событий, таких как госпитализация по поводу СН, сердечная смерть, установка устройства вспомогательного кровообращения левого желудочка и трансплантация сердца, чем изменения SCr. Результаты исследования Jungbauer и др. (2016) подчеркивают сильную связь канальцевых биомаркеров NAG и KIM-1 с прогрессированием ХБП при ХСН и предполагают целесообразность их использования в качестве кардиоренальных маркеров [67]. Возможность почечного повреждения и уровень биомаркера NGAL в сыворотке крови были изучены при ХСН, вызванной ИБС (Poniatowski et al., 2009) [68]. Почечная недостаточность часто выявлялась в исследовании у пациентов с ХСН. Уровень NGAL в моче коррелировал с возрастом, гемоглобином, гематокритом, уровнем SCr и СКФ. В множественном регрессионном анализе предикторами повышения сывороточного NGAL были класс NYHA, цистатин С и значения рСКФ (eGFR). Исследователями сделан вывод, что лица со сниженной СКФ были в большей степени подвержены риску сердечно-сосудистых осложнений и смерти от ССЗ, а ранняя и точная оценка функции почек важна для выбора подходящей стратегии снижения сердечно-сосудистого риска [68].

Характер дисфункции почечных канальцев при митральной регургитации (МР) у пациентов с СН изучался в исследовании Zhao и др. (2023) [69]. Известно, что СН при митральной регургитации имеет высокую распространенность и может усугублять перфузию почек с развитием дисфункции канальцев. В исследовании проводилась оценка прогностической значимости мочевой N-ацетил- β -d-глюкозаминидазы (uNAG) – биомаркера повреждения почечных канальцев у пациентов с СН и МР. Измеряли uNAG при поступлении (выраженным как мочевой NAG/мочевой креатинин) и как

минимум через 1 год последующего наблюдения. Авторами было установлено, что уровень uNAG коррелировал с тяжестью СН, с более высоким риском смерти или повторной госпитализации по поводу СН, но ассоциации между uNAG и плохим прогнозом были значимыми только у лиц моложе 65 лет и у пациентов без явных сопутствующих ССЗ [69].

Тубулоинтерстициальное повреждение почек часто встречается при СН, согласно данным приведенным в тематическом обзоре Giam и др. (2016), [57], т. к. эпителиальные клетки почечных канальцев высокочувствительны к гипоксии. Хроническая активация РААС и САС являются существенным звеном в патогенезе КРС и вместе со сниженной почечной перфузией, они негативно влияют на функцию органных митохондрий, увеличивая митохондриальный окислительный стресс и приводя к повреждению эпителиальных клеток и структур почек. По этой причине методы лечения КРС, включая иАПФ и новые методы лечения, ингибирующие почечные механизмы хронической активации почечной РАС, вероятно способны оказывать ренопротекторное действие [57].

Нейрорегуляторные нарушения и гипоксия почек рассматриваются патофизиологами как одна из основных причин развития почечного повреждения и нефросклероза при СН и КРС. Предполагается, что нарушенная нейромодуляция и активация почечных эфферентных путей может быть опосредована воспалительными продуктами и инициировать нейровоспаление в почке, способствуя развитию почечной дисфункции [70, 71]. Почечные сенсорные окончания человека и экспериментальных животных реагируют на различные стимулы, включая механическую деформацию, почечное интерстициальное давление, осмолярность, изменения pH и действие провоспалительных препаратов [72]. Почечные рефлексы регулируют как симпатическую активность и выделение нейротрансмиттеров, так и высвобождение ренина и секрецию вазопрессина [73]. Однако неясно, может ли активация почечных афферентов приводить к развитию ХБП в условиях ХСН [74]. В развитии КРС может быть

задействовано несколько механизмов, в том числе гемодинамические изменения, нейрогормональная дисрегуляция, воспалительная активация, фиброз, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз и сосудистое ремоделирование с изменением артериальной жесткости. Эти изменения по данным Junho и др. (2022) [75] способны запускать порочный круг с взаимным повреждением, приводящим к прогрессированию заболеваний как сердца, так и почек. Улучшение выживаемости пациентов, благодаря новым рекомендуемым препаратам при СН, ставит перед врачами задачу выбора оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с коморбидной патологией, особенно в случае сочетания с ХБП. Однако безопасное назначение этих препаратов пациентам с СН и ХБП часто является сложной задачей [76].

Таким образом, по данным цитируемых исследований, распространенность ХБП у больных с сердечной недостаточностью в Европе и Америке превышает 40% и она выше у пациентов с острой, а не хронической СН, при этом наличие сопутствующей почечной недостаточности является предиктором плохого прогноза у стационарных пациентов. Повышенные значения сывороточных и мочевых биомаркеров повреждения канальцев у больных с кардио-ренальным синдромом являются более сильными предикторами последующих клинических событий, таких как госпитализация при декомпенсации СН, сердечная смерть, установка устройства вспомогательного кровообращения левого желудочка и трансплантация сердца, чем изменения SCr. Выбор медикаментозной терапии для нефропротекции у пациентов с коморбидной патологией, особенно в случае сочетания ХБП с сердечной недостаточностью, часто является трудной задачей, несмотря на наличие целого арсенала современных препаратов.

1.6. Современные аспекты лечения и профилактики прогрессирования почечного повреждения у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью

Наличие АГ у пациентов с ХБП способствует прогрессированию заболевания почек до терминальной стадии ХПН, а также развитию сердечно-сосудистых осложнений. Альбуминурия у пациентов с АГ и ХБП увеличивает риск прогрессирования заболевания и сердечно-сосудистых событий. Фармакологическое вмешательство и снижение АД до целевых значений очевидно способно улучшить их жизненный прогноз. На первой линии у пациентов с альбуминурией более чем 200 мг/гUCr должны применяться иАПФ или БРА. Установлено, что терапия комбинацией этих групп антигипертензивных препаратов снижала уровень альбуминурии у пациентов с такой патологией. После первоначального назначения иАПФ, БРА к терапии рекомендуется добавление диуретика. Согласно данным аналитического обзора, представленного Toto и др. (2005) [17], для достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и ХБП возможно использование БАБ, БКК, блокаторов альфа-адренорецепторов, агонистов центральных альфа-2 адренорецепторов и вазодилататоров. БАБ являются еще одним краеугольным камнем медикаментозной терапии предлагаемым в Европейских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности GDMT 2021 года, из-за продемонстрированного снижения смертности и заболеваемости у пациентов с низкой фракцией выброса (HfrEF) [77]. Несмотря на отсутствие исследований на больших популяциях, они оказались безопасными и эффективными у пациентов с ХБП (СКД) [78, 79]. Было показано, что БАБ 3-го поколения карведилол полезен для пациентов с СН (HF) и ХБП (СКД) С5 стадии и снижает смертность у пациентов с СН на гемодиализе [80]. Исследователи предполагают, что его следует предпочесть из-за отсутствия диализного клиренса и сниженного риска гиперкалиемии, другим БАБ с вазодилатирующей активностью [81]. Пациентам с СН на

разных стадиях ХБП доступен широкий спектр фармацевтических и интервенционных средств, включая традиционные и новые методы лечения. С ними могут быть связаны измененные взаимодействия лекарств и частые побочные эффекты терапии, которые нередко приводят к почечному повреждению и плохой переносимости лечения. По этой причине лечение пациентов с СН и ХБП требует поэтапного подхода, основанного на оценке функции почек и анализе клинического фенотипа сердечной недостаточности [82]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять применимость этих вариантов лечения у пациентов с СН на разных стадиях ХБП.

Нарушенная гемодинамика, нейрогормональная активация, чрезмерная канальцевая реабсорбция натрия, воспаление, окислительный стресс, нарушение водного баланса и применение нефротоксичных препаратов являются важными факторами вредных кардиоренальных взаимодействий у пациентов ХБП с СН [83]. Анализ объема крови и мониторинг давления в легочной артерии могут быть надежными методами оценки объема жидкости при проведении противоотечной терапии, поскольку эффективность диуретиков снижается по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Вместе с тем, экстракорпоральная ультрафильтрация снижает число случаев декомпенсации сердечной недостаточности и может быть альтернативой диуретикам при ХБП [83].

Таким образом, прогрессирование ХБП у больных с АГ и различными формами СН требует применения широкого спектра фармакологических и интервенционных средств, включая традиционные и новые методы лечения. Эти обстоятельства создают условия для развития измененных взаимодействий лекарственных препаратов с частым развитием побочных эффектов, которые могут приводить к почечному повреждению и плохой переносимости. Лечение пациентов с СН и ХБП требует поэтапного подхода, основанного на мониторинге функции почек и оценке клинического фенотипа сердечной недостаточности.

1.7. Общие принципы и стратегия медикаментозной нефропротекции у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек различного генеза

Характер повреждения почек при ХБП является сложным и часто многофакторным [1]. Среди них называются факторы окружающей среды, включая метаболические, гемодинамические нарушения и лекарственные средства в сочетании с генетической восприимчивостью. Они могут способствовать активации прооксидантных, провоспалительных и профиброзных патофизиологических механизмов. При ХБП могут активироваться общие сигнальные пути, включая повышенные уровни активных форм кислорода, активация протеинкиназы $C\beta$, стимулирование трансформирующего фактора роста $\beta 1$, увеличение конечных продуктов гликирования и адипоцитокинов [3-5]. Процессы повреждения почечных структур при ХБП закономерно сопровождаются увеличением отложений внеклеточного матрикса, утолщением базальной мембраны клубочков вместе с мезангиальным расширением, активизируется гломерулярный склероз и усиливается тубуло-интерстициальный фиброз [6].

Современные ренопротективные стратегии у пациентов ХБП с выявленными и прогрессирующими почечными повреждениями базируются на представлениях, что основными повреждающими факторами в амбулаторных популяциях пациентов являются АГ, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, гемодинамические нарушения при СН и применение медикаментозных средств [79], а повышенный уровень альдостерона в плазме и активация РААС являются основными гормональными факторами повреждения почек. В контролируемых исследованиях различного периода было показано, что терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов (МР) [6] и ингибиторами

РААС, такими как БРА, оказывает ренопротекторное действие, снижая альбуминурию независимо от контроля АГ [84]. иАПФ и БРА – два класса антигипертензивных препаратов, которые подавляют активность РААС и рассматриваются как эффективные препараты для нефропротекции у больных ХБП с альбуминурией [85]. Согласно экспертному мнению Cravedi и др. (2010) максимальное ингибирование РААС должно быть направлено на оптимизацию ренопротекции у пациентов с АГ, ХБП и альбуминурией, а среди различных антигипертензивных препаратов ингибиторы РААС оказывают возрастающий нефропротективный эффект у пациентов с альбуминурией [16]. Выраженность альбуминурии оказывается одним из самых значимых факторов при выборе гипотензивной терапии и диетических мероприятий у больных с ХБП [18]. Протеинурия и альбуминурия указывают на прогрессирующее повреждение почек и являются факторами риска ТПН. Коррекция АД и альбуминурии снижает риск возникновения ССЗ и прогрессирования до ТПН. Антигипертензивная терапия при ХБП включает управление чувствительностью к соли и РААС. Диуретики более эффективно способствуют балансу натрия и объема воды при использовании с иАПФ и БРА. Прямой ингибитор ренина алискерен был эффективен и оказался перспективен в качестве средства первого выбора для лечения АГ при ХБП [18]. Согласно рекомендациям Toto и др. (2005) фармакологическим вмешательством первой линии у больных с АГ и ХБП должен быть иАПФ или БРА у пациентов с диабетом или недиабетиков, с альбуминурией более чем 200 мг /гУСг в разовом (произвольном) образце мочи [17]. Для пациентов без диабета, с менее чем 200 мг /гУСг в моче, ими не рекомендуется использование какого-либо конкретного препарата класса первой линии. После первоначальной дозировки иАПФ, БРА или другого препарата к режиму терапии при этом рекомендуется добавлять диуретик. Использование в такой терапии БАБ, БКК, блокаторов альфа-адренорецепторов и агонистов альфа-2-адренорецепторов (например, клонидина) целесообразно для достижения целевого уровня АД. При этом, комбинации иАПФ и БРА

эффективно уменьшают альбуминурию и могут дать эффект дополнительного снижения АД в случаях с медикаментозной резистентностью [17].

Согласно положениям Российских Национальных рекомендаций (Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению, 2012), целевой уровень АД и препараты выбора для коррекции АД у больных с ХБП должны определяться исходя из уровней альбуминурии (протеинурии), а при потере белка более 1 г/сут, не реагирующей на монотерапию иАПФ или БРА, оправдано комбинированное лечение несколькими препаратами, подавляющими РААС [86].

В рандомизированном открытом исследовании PROTECT-CKD Study Group, оценивалось какой из антигипертензивных препаратов может быть наиболее полезным для применения у пациентов с ХБП и АД, получающих лечение БРА. В исследовании не было выявлено существенных различий в динамике АД и переносимости препаратов между тремя группами пациентов получавших лозартан 50 мг плюс 5 мг БКК амлодипина, 5 мг иАПФ эналаприла или 12,5 мг тиазидного диуретика гидрохлоротиазида. Процентные изменения соотношения экскреции белка с мочой и креатинина (ЭБ/ЭКр, UPCR) через 12 месяцев после начала комбинированной терапии наиболее значительно снижались при лечении гидрохлоротиазидом и повышались в группе БКК, из чего исследователи сделали вывод, что добавление диуретиков, БКК или иАПФ к БРА было одинаково эффективно для контроля АД при ХБП, в то время как с точки зрения воздействия на экскрецию белка с мочой диуретики могут быть эффективнее, чем БКК [87].

В мета-анализе Соорег и др. (2023) была проведена оценка возможного благоприятного влияния иАПФ и БРА на результаты лечения не диабетических пациентов с патологией почек и выживаемость у лиц с С1–С3 стадиями ХБП [85]. Авторами было отмечено, что у таких пациентов иАПФ или БРА могут практически не влиять на смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с плацебо или отсутствием лечения у людей с диабетом и хроническими заболеваниями почек, но могут

предотвратить развитие почечной недостаточности [85]. По данным Natale и др. (2024), применение препаратов БРА позволяет предотвратить двойное снижение уровня СКФ и прогрессирование микроальбуминурии по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [88].

В многоцентровом исследовании DIABHYCAR Study Investigators, проводившемся в 16 странах Европы и Северной Африки, были проанализированы данные о лечении более 4,9 тыс. пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте более 50 лет, принимающих пероральные противодиабетические препараты, имеющих стойкую микроальбуминурию или протеинурию (экскреция альбумина с мочой 20 мг/л и SCr 150 мкмоль/л). По данным исследования иАПФ рамиприл был эффективен более чем у трети пациентов с альбуминурией и за 2 года терапии способствовал регрессу микроальбуминурии до нормального уровня у 39% участников, завершивших исследование [89].

По данным Cohuet и др. (2005) несколько классов антигипертензивных средств, таких как диуретики, АПФ, БРА, БАБ и БКК, предупреждают повреждение конечных органов, связанное с ремоделированием сердца или нефропатией [90].

Значительно реже в литературе встречаются данные плацебо-контролируемых исследований о недостаточном эффекте нефропротекции при лечении БРА. Так, в исследовании по лечению иберсартаном у пациентов с сахарным диабетом (с СД 2 типа), было отмечено прогрессирование диабетической нефропатии у пациентов, получавших лечение БРА, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в течение 2 лет. Более того, использование противодиабетических средств и БРА не обеспечили защиту функции почек [91].

Другим эффективным методом нефропротекции у больных с ХБП и АГ является блокада минералокортикоидных (МР) и альдостероновых рецепторов почек и надпочечников. Дисфункция почечного эндотелия, характеризующаяся воспалительной реакцией, нарушением вазодилатации и

фиброзом, может быть вызвана активацией МР. При МР-опосредованном гломерулосклерозе снижается капиллярное обеспечение тканей кислородом, что может сопровождаться ишемическими повреждениями почек [92]. Блокаторы МР (спиронолактон и эплеренон) способны препятствовать снижению СКФ и защищать почки от потенциальных ишемических повреждений и альбуминурии. Новые селективные нестероидные антагонисты МР (финеренон, эзаксеренон) продемонстрировали терапевтическую эффективность не только у пациентов с АГ, но и у пациентов с диабетом и микроальбуминурией, что делает эти препараты средствами выбора медикаментозной терапии у пациентов с ХБП, по сравнению со стероидными антагонистами МР [92-94].

Связь альдостерона с повреждением сердца и почек, была показана на модели кардиоренального повреждения у животных, вызванного метиловым эфиром N(ω)-нитро-L-аргинина (L-NAME) и ангиотензином II (Ang II), в исследовании Huang и др. (2023). [95]. Этот гормон непосредственно активирует минералокортикоидные рецепторы. Исследователи установили, что химическое повреждение повышает уровень KIM-1 в почках, а эплеренон и симвастатин оказывают нефропротекторное действие и смягчают повышение уровня этого биомаркера канальцевого повреждения [95]. В этой экспериментальной модели хроническое ингибирование синтазы оксида азота вызывает прогрессирующее повреждение почек и системную гипертензию у экспериментальных животных. Такое повреждение почек почти полностью подавлялось как блокатором рецепторов Ang II типа I, так и антагонистом альдостерона. Блокатор эффектов гормона также ингибировал системное повышение Ang II. Suehiro и др. (2015) [96] показали, что альдостерон, а не Ang II, играет центральную и прямую роль в патогенезе повреждения почек метиловым эфиром N(ω)-нитро-L-аргинина (L-NAME), через механизм воспаления, независимо от системных гемодинамических эффектов, а его медикаментозная блокада оказывала нефропротективное действие.

Почечные дисфункции и повреждения распространены у пациентов с сахарным диабетом и анализ данных Американского реестра этого заболевания показал, что более чем у 20% пациентов с сахарным диабетом диагностировалась ХБП [97]. Из препаратов используемых для снижения уровня сахара в крови у пациентов выраженным нефропротективным действием отличаются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). Исследования этих механизмов у пациентов СД с ХБП показали, что ингибиторы SGLT2 снижали риск ухудшения почечных исходов (постоянная потеря функции почек, снижение СКФ, ухудшение альбуминурии, новая ТПН и смерть от почечных причин) в дополнение к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий, по сравнению с назначением плацебо. Очевидно, что механизмы действия ингибиторов SGLT2 связаны со значительно более низким риском ухудшения функции почек у таких больных, в основном за счет снижения гломерулярной гипертензии и гиперфльтрации [98, 99].

Сочетание почечной и сердечной недостаточности представляет собой существенную клиническую проблему и связано с неблагоприятным прогнозом для жизни пациентов. Патогенез кардио-ренального синдрома (КРС) сложен, включает хроническую активацию РААС и симпатической нервной системы на фоне хронической гипоксии и сниженной почечной перфузии. Хроническая активация РААС при КРС может ухудшать функцию митохондрий и увеличивать митохондриальный окислительный стресс, что в свою очередь может привести к повреждению почек и нарушению функции водо- и электролитовыведения с задержкой экскреции натрия и воды. В том числе было показано, что экзогенный Ang II усиливает почечный митохондриальный окислительный стресс, снижает СКФ и вызывает развитие альбуминурии в эксперименте у крыс с сердечной недостаточностью [57]. Методы лечения, особенно те, которые могут воздействовать на почечные механизмы лежащие в основе хронической активации почечной РАС, вероятно, могут оказывать и ренопротективное

действие при КРС [57]. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и ХБП, по данным Wu и др. (2024), требует поэтапного подхода, основанного на оценке функции почек, при учете клинического фенотипа сердечной недостаточности [100]. Эту терапию часто бывает сложно выбрать из-за измененных взаимодействий фармакокинетики лекарств с различной степенью воздействия на функции почек и частых побочных эффектов терапии, которые приводят к плохой ее переносимости пациентами. Несмотря на большое количество клинических данных и руководств, которые предлагают различные варианты лечения пациентов с СН и ХБП, пациенты с повреждением почек с запущенной ХБП и ТПН по-прежнему недостаточно представлены в клинических испытаниях по изучению СН [100].

Таким образом, данные о характере и эффективности нефропротективной терапии у пациентов ХБП с выявленными и прогрессирующими почечными повреждениями базируются на представлениях, что основными повреждающими факторами в амбулаторных популяциях пациентов являются АГ, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, гемодинамические нарушения при СН и применение медикаментозных средств [79]. Ингибиторы АПФ или БРА могут практически не влиять на смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с плацебо или отсутствием лечения у людей с АГ, диабетом и хроническими заболеваниями почек, но могут предотвращать развитие почечной недостаточности. Максимальное ингибирование РААС должно быть направлено на оптимизацию ренопротекции у пациентов с АГ, ХБП и альбуминурией, а среди различных антигипертензивных препаратов ингибиторы РААС оказывают возрастающий нефропротективный эффект у пациентов с хронической альбуминурией. Применение препаратов БРА позволяет предотвратить двойное снижение уровня СКФ и прогрессирование микроальбуминурии до макроальбуминурии по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Однако у части лиц с СД 2 типа и ХБП лечение блокаторами рецепторов ангиотензина (иберсартаном) не смогло обеспечить

защиту функции почек в использованных дозах. Воздействие на альдостероновые механизмы повреждения почек при ХБП является эффективным методом нефропротекции, а блокаторы МР (спиронолактон и эплеренон) могут замедлять темпы снижения СКФ и уменьшать тяжесть гистопатологических поражений, что в конечном итоге приводит к защите пациентов от потенциальных ишемических повреждений почек и альбуминурии. Новые селективные нестероидные антагонисты МР (финеренон, эзаксеренон) уже продемонстрировали терапевтическую эффективность не только у пациентов с АГ, но и при диабете с микроальбуминурией. Новый класс препаратов гипогликемизирующего действия — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) способны снижать риск ухудшения почечных исходов (постоянной потери функции почек, снижения СКФ, прогрессирования альбуминурии, развития ТПН и смерти от почечных причин) в дополнение к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий.

1.8. Возможные аспекты медикаментозной нефропротекции при лечении пациентов артериальной гипертензией с хронической болезнью почек препаратами из группы БКК

Контроль АД считается основным механизмом предотвращения прогрессирования ХБП, а иАПФ и БРА играют дополнительную органопротекторную роль. В то же время, защитные эффекты БКК при заболеваниях почек изучены недостаточно [101]. В последний период были получены научные факты и доказательства демонстрирующие, что новые ДГП БКК (такие как лерканидипин или эфонидипин) могут влиять как на постгломерулярные, так и на прегломерулярные сосуды, что приводит к снижению фракции фильтрации и достижению нефропротекторного эффекта [102]. Последние достижения в области фундаментальной науки показали,

что новые ДГП могут ингибировать другие типы каналов Ca^{2+} , в том числе каналы Т-типа, нейронные каналы Р/Q-типа и каналы Ca^{2+} -N-типа [103]. Помимо высокой эффективности в подавлении активности каналов Ca^{2+} -L-типа, препараты последнего поколения ДГП оказывают дополнительное защитное действие на функцию почек. Эти эффекты, по-видимому, возникают независимо от долгосрочных антиремоделирующих эффектов, наблюдаемых при приёме ингибиторов АПФ или БРА. Для объяснения влияния ДГП третьего поколения на функцию клубочков было предположено наличие у них блокирующего действия и на Ca^{2+} -каналы Т-типа в почках [104-106]. В отличие от преимущественного афферентного артериолярного действия классических БКК (нифедипина, никардипина, амлодипина и дилтиазема), новые БКК ДГП, такие как манидипин, нилвадипин, бенидипин, эфонидипин и лерканидипин расширяют как афферентные, так и эфферентные артериолы и оказывают значительное влияние на внутрисочечную гемодинамику. Поэтому помимо защиты почек путем снижения системного АД, антигипертензивные препараты этого типа также могут оказывать прямое воздействие на внутрисочечные механизмы повреждения, такие как повышенное клубочковое давление и альбуминурию [102]. В то время как эффекты снижения АД являются общими для всех антигипертензивных препаратов, внутрисочечные эффекты различаются между отдельными препаратами в пределах определенных классов. Так и АПФ и БРА оказывают воздействие на альбуминурию и замедляют снижение функции почек, что, по-видимому, опосредовано факторами, дополнительными к их воздействию на АД. Поэтому ингибиторы РААС рекомендуются в качестве антигипертензивных препаратов первой линии у пациентов с ХБП. Добавление диуретиков и антагонистов кальциевых каналов к терапии ингибиторами РААС также считается рациональной стратегией снижения АД и сохранения функции почек [17].

БАБ представляют собой гетерогенный класс соединений, и, по-видимому, некоторые их разновидности больше подходят для использования

у пациентов с АГ и ХБП, чем другие. Препарат лерканидипин является представителем третьего поколения ДПП-БКК, это 1,4-ДПП БКК L- и T-типа и как таковой он обладает длительным эффектом, а также высокой сосудистой селективностью [107]. Исследования Cerbai и др. (2015) [108] показали, что БКК, которые ингибируют как L-, так и T-тип кальциевых каналов могут быть дифференцированы на основе их относительного сродства, а среди протестированных ДПП лерканидипин показал самую высокую селективность T/L. Соотношение селективности каналов Ca T-типа и каналов Ca L-типа по степени возрастания в ряду из лацидипина, амлодипина, мибефрадила и лерканидипина было максимальным у последнего. Такие БКК, как лерканидипин, улучшают функцию почек, снижают гломерулярную гипертензию и альбуминурию и оказывают общее положительное влияние на морфологию клубочков [109-111]. Одновременное воздействие препарата на кальциевые каналы L- и T-типа приводит не только к снижению АД, но и к уменьшению фракции клубочковой фильтрации, что позволяет новому поколению препаратов оказывать такое же нефропротекторное действие, как и препаратам, блокирующим РААС [112-114].

Лерканидипин является липофильным ДПП-БКК третьего поколения, с высокой сосудистой селективностью и стойкостью в мембранах гладкомышечных клеток. Он лишен свойства вызывать симпатическую активацию в отличие от препаратов первого и второго поколения ДПП-БКК, способен расширять как афферентные, так и эфферентные гломерулярные артерии, не изменяя при этом внутриклубочковое давление. Лерканидипин предотвращает повреждение почек, вызванное ангиотензином II, и обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антиатерогенными свойствами за счет повышения биодоступности эндотелиального оксида азота. В отличие от дигидропиридинов первого поколения, лерканидипин не вызывает рефлекторной тахикардии и гораздо реже – периферические отеки [115]. Последние данные свидетельствуют о том, что в дополнение к

снижению АД лерканидипин может обладать некоторыми почечными защитными свойствами [116]. В экспериментальных исследованиях было показано, что он уменьшает воспаление тканей и тубулоинтерстициальный фиброз, способствуя снижению альбуминурии у двойных трансгенных крыс [117]. Наличие у препарата выраженных нефропротекторных свойств возможно способно замедлять развитие и прогрессирование ХПН. Поэтому лерканидипин может применяться у больных с АГ, ХПН, диабетической и недиабетической нефропатией, способствовать нефропротекции, нейропротекции, достижению антиангинального эффекта и регресса ГЛЖ [118].

Таким образом, ДГП БКК 3-го поколения лерканидипин может предотвращать повреждение почек, вызванное ангиотензином II, обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антиатерогенными свойствами за счет повышения биодоступности эндотелиального оксида азота. Он лишен свойства вызывать симпатическую активацию, в отличие от препаратов первого и второго поколения ДГП-БКК, способен расширять как афферентные, так и эфферентные гломерулярные артерии, не изменяя при этом внутриклубочковое давление. В экспериментальных исследованиях было показано, что он уменьшает воспаление тканей и тубулоинтерстициальный фиброз, способствуя снижению альбуминурии. В отличие от ДГП первого поколения, лерканидипин не вызывает рефлекторной тахикардии и его действие гораздо реже сопровождается развитием периферических отеков у больных с АГ и ХБП.

1.9. Комбинированная гипотензивная терапия иАПФ и лерканидипином и ее клинические преимущества

Фиксированная комбинация лерканидипин/эналаприл была предложена для преодоления неудовлетворенных терапевтических потребностей, часто в качестве первоначального лечения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В обзоре Ferri и др. (2022) приведены данные

исследований, согласно которым лерканидипин можно рассматривать как антигипертензивный препарат выбора для пациентов с риском почечного повреждения и, возможно, как наиболее предпочтительный среди других ДПП-БКК, комбинируемых с иАПФ [109]. Большинству пациентов с АГ для достижения целевых показателей АД требуется более одного антигипертензивного препарата. Монотерапия может эффективно снижать АД только у 20–40% пациентов. В патогенезе АГ участвуют несколько механизмов, в том числе повышенное периферическое сосудистое сопротивление, повышенная нагрузка на сердце и гиперволемиа [119]. Влияние препаратов новых поколений ДПБКК на эластические свойства крупных артерий при лечении синдрома АГ исследовались лишь в единичных работах. В одной из них, в рандомизированном открытом исследовании Ghiadoni и др. (2015) [120], сравнивали влияние на эти гемодинамические параметры комбинированной терапии иАПФ в сочетании с БКК или тиазидным диуретиком у больных АГ неконтролируемой при монотерапии иАПФ и метаболическим синдромом. В ходе исследования было установлено, что терапия комбинацией препаратов с LER вызвала аналогичное снижение СРПВ по сравнению с лечением ГХТ, но большим было снижение AI_x у пациентов с АГ и метаболическим синдромом, не контролируемым только ЭП. Результаты указывают на положительный эффект комбинации ENA/LER при повышении центрального АД, что предполагает их потенциальную аддитивную роль в защите сердечно-сосудистой системы [120]. Оценка влияния БКК лерканидипина или барнидипина на эхокардиографические параметры и состояние трансмитрального кровотока (ТК) у 140 больных АГ и диабетом 2 типа с ГЛЖ до лечения и через 6 месяцев проводилась Derosa и др. (2015). Авторами сделан вывод, что комбинация барнидипин и лозартан обеспечивала более значимое улучшение эхокардиографических параметров у пациентов с СД 2 типа по сравнению с комбинацией с лерканидипином [121]. В другом исследовании этого авторского коллектива была проведена оценка воздействия комбинации гипотензивных препаратов эналаприла/

лерканидипина на маркеры стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ. В результате комбинация эналаприла/лерканидипина оказалась более эффективной в снижении АД, по сравнению с монотерапией. Все методы лечения увеличили уровни sRAGE и снизили sCD40 L и MPO, а комбинация эналаприла/лерканидипина была более эффективна, чем отдельные препараты. Концентрации TNF- α и Hs-CRP больше снижались комбинацией эналаприла/лерканидипина. Исследователи сделали вывод, что фиксированная комбинация эналаприла/лерканидипина была более эффективна, чем отдельные препараты и в снижении АД и в улучшении динамики маркеров стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ [122]. Влияние различных комбинаций комбинации БКК 2-го и 3-го поколений с иАПФ и БРА на выраженность синдрома альбуминурии у больных диабетом и АГ была изучена Fici и др. (2020). Результаты исследования показали, что частота случаев с нормоальбуминурией была значительно выше среди больных диабетом и АГ, получивших лечение несколькими комбинациями ингибиторов РААС с БКК, что позволило сделать вывод о высокой нефропротективной активности препаратов в перечисленных сочетаниях [123]. Влияние комбинации лерканидипина и эналаприла на выраженность альбуминурии при использовании у пациентов с АГ и альбуминурией было оценено Robles и др. (2016) [124]. По результатам наблюдения альбуминурия значительно снижалась по сравнению с исходными значениями при использовании комбинации лерканидипин + эналаприл в течение всего периода исследования на 3, 6 и 12-м месяце лечения. Такое улучшение не наблюдалось при использовании комбинации эналаприла и амлодипина. Другие параметры функции почек, такие как концентрация SCr и pСКФ не изменились в течение всего периода исследования и через год наблюдения [124]. В исследовании Schaab и др. (2020) оценивалось лекарственное взаимодействие комбинации БКК лерканидипина и БАБ карведилола, а также влияние сниженной функции почек на их фармакодинамику. В работу были включены пациенты с АГ как с сохранной функцией почек (группа контроля), так и с ХБП С3б–С5 стадий

(рСКФ 12–38 мл/мин/1,73 м²). Авторами был сделан вывод, что следует проводить титрование дозы карведилола у пациентов с ХБП со стадиями от С3б до С5, но у пациентов с нормальной функцией почек используется не более половины дозы препарата [125].

Таким образом, изучение эффективности использования лерканидипина для лечения АГ и оценка его возможной нефропротективной активности позволили установить, что при применении в комбинации с иАПФ он был наиболее предпочтительным среди других ДГП БКК. По результатам продолжительных наблюдений альбуминурия значительно снижалась у пациентов с АГ и ХБП, по сравнению с исходными значениями при использовании комбинации лерканидипин и эналаприл. Результаты исследований центральной гемодинамики у пациентов с АГ указывают на положительный эффект комбинации ENA/LER при повышении центрального АД и ремоделировании отделов сердца, а сочетание эналаприл/лерканидипин предполагает его потенциальную аддитивную роль в защите сердечно-сосудистой системы. Назначение комбинации лерканидипина с карведилолом сопровождается более высоким β -адренергическим ингибированием с урежением ЧСС у пациентов с АГ и ХБП.

1.10. Лечение БАБ 3-го поколения карведилолом больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией и его возможные нефропротекторные свойства

Препараты из группы БАБ 3-го поколения проявляют, по данным проведенных экспериментальных и фармако-терапевтических исследований, антиоксидантную, антипролиферативную, антигипертрофическую и антиапоптотическую активность. Среди других эффектов называется сосудорасширяющее действие, которое препараты оказывают блокируя α_1 -адренорецепторы и активируя β_3 -адренорецепторы. Известно действие препаратов на секрецию ренина в юстагломерулярных клетках почек [126]. БАБ по-прежнему играют значимую роль в лечении артериальной

гипертензии в качестве терапии второй или третьей линии, а иАПФ, БРА, БКК и тиазидоподобные диуретики в настоящее время считаются средствами первой очереди [127].

Наиболее изученный в клинике препарат 3-й генерации карведилол является неселективным БАБ, который не проявляет негативных эффектов традиционных β -блокаторов. Карведилол способен блокировать альфа 1-адренорецепторы и широко используется для лечения АГ и застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Gehrig и др. (1999) изучали фармакокинетику карведилола, R-карведилола и S-карведилола у пациентов с неосложненной АГ в сравнении с пациентами с повышенным АД и выраженной почечной недостаточностью, еще не находящихся на диализе [128], [130]. В результате проведенных исследований авторы пришли к выводу, что никакие изменения в рекомендациях по дозировке карведилола не оправданы у пациентов с умеренной/тяжелой почечной недостаточностью. Препарат карведилол был эффективен у пациентов с СН (HF) и ХБП (CKD) C5 стадии, уменьшал показатели летальности у пациентов со сниженной фракцией сердечного выброса на гемодиализе [75]. Сравнительный анализ двухлетних данных эхокардиографии показал значительное ослабление выраженности патологического ремоделирования сердца с уменьшением диаметра полостей и повышением фракции выброса в группе активного лечения, по сравнению с группой плацебо. Исследователями было отмечено снижение числа внезапных смертей от остановки сердца. Авторами рекомендуется применять препарат у диализных больных из-за отсутствия у него влияния на диализный клиренс и сниженного риска развития гиперкалиемии по сравнению с другими БАБ [75]. Результаты применения карведилола при дисфункции левого желудочка у пациентов после инфаркта миокарда, по контролю выживаемости, с постфакторным анализом по данным из двух американских многонациональных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований: CAPRICORN и COPENICUS (проспективное рандомизированное исследование кумулятивной выживаемости с применением карведилола) с ХБП не

требующей диализа, были изучены Wali и др. (2011) [129]. Исследователи установили, что в группе пациентов с ХБП лечение карведилолом снижало риски смертности от всех причин и комбинированную смертность от ССЗ, в том числе внезапную сердечную смерть. Частота транзиторного повышения уровня SCr, без необходимости проведения диализа, и электролитных изменений, у пациентов с ХБП была выше. Однако при анализе чувствительности среди пациентов с СН и $\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (ХБП стадия С3б), эффективность карведилола существенно не отличалась от плацебо. Этот анализ показывает, что эффективность от терапии карведилолом у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка с симптомами СН или без них сохраняется даже при наличии ХБП лёгкой или средней степени тяжести [129].

В исследовании BLOCADE Study Roberts и др. (2016) [130] была сделана попытка оценить возможности пациентов, находящихся на диализе достигать и удерживать целевую дозу карведилола и определения частоты побочных эффектов этого препарата. Однако это исследование показало, что проведение классических рандомизированных испытаний бета-блокаторов у пациентов на диализе сопряжено с серьезными трудностями, включая низкий набор участников и высокую частоту досрочного прекращения приема карведилола из-за брадикардии и гипотензии и было прекращено. [130].

Таким образом, лечение БАБ карведилолом диализных больных с АГ и дилатационной кардиомиопатией, эффективно и безопасно из-за отсутствия у этого препарата влияния на диализный клиренс и сниженный риск развития гиперкалиемии, по сравнению с другими БАБ. Частота интрадиализной гипотензии и брадикардии при повышении дозы препарата у карведилола не превышает их значений при использовании плацебо. Эффективность от терапии карведилолом у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка с симптомами СН или без них сохраняется даже при наличии ХБП лёгкой или средней степени тяжести. При этом перспективы применения препарата у больных с АГ и С2 стадией ХБП в латентном периоде для

гипотензивной терапии и с органосохраняющей целью до настоящего времени практически не исследовались.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

Всего в исследование было включено 194 пациента с нефрогенной или первичной АГ 2-3 степени, (67 мужчин и 127 женщин, в возрасте от 40 до 78 лет, в среднем $60,2 \pm 6,5$ года) и 15 нормотензивных пациентов, составивших контрольную группу, (6 мужчин и 9 женщин в возрасте от 27 до 52 лет, в среднем $40,7 \pm 9,5$ года). Все клинические исследования были проведены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

2.1.1. Клиническая характеристика пациентов в группе вмешательства из 121 больного, получавших в стационаре и амбулаторно различную комбинированную гипотензивную терапию, со сравнительной оценкой уровней биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче через 3 и 6 месяцев лечения

Из общего числа пациентов с эссенциальной и нефрогенной АГ и ХБП С2 и С3а стадий была выделена группа вмешательства из 121 человека (44 мужчины и 77 женщин, возраст от 35 до 78 лет) в которой все пациенты по характеру гипотензивной терапии были разделены на 4 группы. Группу 1 составили 22 пациента (9 мужчин и 13 женщин, возраст 40-78 лет), получавших карведилол в сочетаниях. В группу 2 сравнения вошли 22 пациента (11 мужчин и 11 женщин, возраст 45-78 лет), получавших гипотензивное лечение стандартными БАБ 2-го поколения и иАПФ 2-го и 3-го поколения. Группу 3 составили 38 пациентов (15 мужчин и 23 женщины, возраст 35-72 года), получавших лечение БКК 3-го поколения лерканидипином в сочетаниях и группу 4 – сравнения составили 39 пациентов (16 мужчин и 23 женщин в возрасте 40-67 лет), получавших БКК 2-го поколения в сочетаниях иАПФ 2-го и 3-го поколения. Исследование в

основной группе вмешательства включало сравнительную оценку уровней мочевых биомаркеров почечного повреждения NGAL и KIM-1 исходно через 3 и 6 месяцев гипотензивного лечения. Клиническая характеристика пациентов основной группы вмешательства приведена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Клиническая характеристика 121 пациента с первичной или нефрогенной АГ и ХБП, получавших в стационаре и амбулаторно различную комбинированную гипотензивную терапию, со сравнительной оценкой уровней биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче через 3 и 6 месяцев лечения

Показатели	Лечение карведилолом в сочетании Группа 1 (n=22)	Лечение БАБ 2-го пок. и иАПФ Группа 2 (n=22)	Лечение лерканидипином в сочетании Группа 3 (n=38)	Лечение БМК 2-го пок. и иАПФ Группа 4 (n=39)
0	1	2	3	4
Пол м/ж	9/13 (40,9/59,1%)	11/11 (50/50%)	15/23 (39,5/60,5%)	16/23 (41/59%)
Возраст	40-78 ср.56,3±6,2	45-78 ср.61,8±6,7	35-72 ср.57,7±9,9	40-7ср.58,8±4,8
АГ1 стадия	4 из 22 (18,2%)	4 из 22 (18,2%)	7 из 38 (18,4%)	24 из 39 61,5%)
АГ2 стадия	18 из 22 (81,8%)	18 из 22 (81,8%)	31 из 38 (81,6%)	15 из 39(38,5%)
АГ2 степень	9 из 22 (40,9%)	8 из 22 (36,4%)	20 из 38 (52,6%)	20 из 39 (50%)
АГ3 степень	13 из 22 (59,1%)	14 из 22 (63,5%)	18 из 38 (47,4%)	19 из 39 (30%)
ГК	8 из 22(36,3%)	7 из 22(31,8%)	14 из 38(36,8%)	19 из 39(48,7%)
Пиелонеф- рит	8 из22	7 из 22	14 из 38	19 из 39
Киста почки	1 из 8	1 из 7	3 из 14	1 из 19
МКБ	-	1 из 7	1 из 14	3 из 19
ХБПС2	13 из 22 (59%)	16 из 22 (72,7%)	23из 38 (60,5%)	24 из 39 61,5%)
ХБПС3а	7 из 22(31,8%)	6 из 22(27,3%)	12 из 38(31,6%)	12 из 39 30,8%)
ХБПС3б	2 из 22(9,1%)	-	3 из 38(7,9%)	3 из 39 (7,6%)
ХСН	22 из 22 (100%)	22 из 22 (100%)	29 из 38 (76,3%)	26 из39 (66,7%)
І ст.	12 из 22 (54,5%)	14 из 22 (63,6%)	16 из 29 (55,2%)	18из26 (69,2%)
II А ст.	10 из 22 (45,5%)	8 из 22 (36,4%)	13 из 29 (44,8%)	8 из 26 (30,8%)
ХСН ФК :	22 из 22 (100%)	22 из 22 (100%)	29 из 38 (76,3%)	26из39 (66,7%)
ФК І	14 из 22 (63,6%)	12 из 22 (54,5%)	14 из 29 (48,3%)	12из26 (46,1%)
ФК II	8 из 22 (36,4%)	10 из 22 (45,5%)	15 из 29 (51,8%)	14из26 (53,9%)
Рост СКФ в1,3-2,5 раза	5 из 22 (22,7%)	8 из 22 (36,3%)	11 из 38 (28,9%)	12 из39 (30,8%)
ИБС: ПИКС с КАГ	2 из 22 (9,1%)	-	2 из 38 (5,3%)	3 из 39 (7,7%)

Продолжение таблицы 2.1

0	1	2	3	4
ИБС	3 из 22 (13,6%)	7 из 22 (31,8%)	10 из 38 (26,3%)	4 из 39 (10,2%)
ИБС стенокардия II-III ФК	1 из 22 (9,1%)	3 из 22 (13,6%)	5 из 38 (13,1%)	8 из 39 (20,5%)
ФП парок- сизмальная форма	-	-	11 из 38 (28,9%)	4 из 39 (10,2%)
ФП постоян- ная форма; СССУ	5 из 22 (22,7%) -	8 из 22 (36,4%) -	3 из 38 (7,9%) 1 из 38 (2,6%)	- 2 из 39 (5,2%)
ГЛЖ	11 из 22 (50%)	5 из 22 (22,7%)	9 из 38 (23,7%)	8 из 39 (20,5%)
КПС	2 из 22 (9,1%)	3 из 22 (13,6%)	5 из 38 (13,1%)	2 из 39 (5,2%)
АК	1	1	2	1
МК	1	1	2	1
ТК	-	1	1	-
ЛА	-	1	-	-
ПМК	-	1 из 22 (4,5%)	3 из 38 (7,9%)	-
ЦВБ, ОНМК	1 из 22 (4,5%)	-	1 из 38 (2,6%)	-
ХрдЭП 1-2ст.	3 из 22 (13,6%)	2 из 22 (9,1%)	4 из 38 (10,5%)	7 из 39 (17,9%)
ВР острое	6 из 22 (27,3%) 12 из 22 (54,6%)	5 из 22 (22,7%) 16 из 22 (72,7%)	8 из 38 (21%) 21 из 38 (55,3%)	18 из 39 (46,1%) 4 из 39 (10,2%)
Склероз БЦА	1 из 22 (4,5%)	2 из 22 (9,1%)	2 из 38 (5,3%)	1 из 39 (2,6%)
ЛГ	2 из 22 (9,1%)	1 из 22 (4,5%)	3 из 38 (7,9%)	4 из 39 (10,2%)
Склероз аорты	-	3 из 22 (13,6%)	7 из 38 (18,4%)	-
ХВН	-	-	2 из 38 (5,2%)	3 из 39 (7,7%)
Ожирение				
1 ст.	2 из 22 (9,1%)	1 из 22 (4,5%)	3 из 38 (7,9%)	-
2 ст.	2 из 22 (9,1%)	1 из 22 (4,5%)	3 из 38 (7,9%)	-
Всего:	4 из 22 (18,2%)	2 из 22 (9,1%)	6 из 38 (15,8%)	-
Узловой зоб	1 из 22 (4,5%)	-	2 из 38 (5,3%)	3 из 39 (7,7%)
Дисгормональная кардиопатия	-	2 из 22 (9,1%)	4 из 38 (10,5%)	-
Хр. аутоиммунный тиреоидит	-	2 из 22 (9,1%)	4 из 38 (10,5%)	-
Аденома гипофиза	-	1 из 22 (4,5%)	1 из 38 (2,6%)	-
Климактерический синдром	-	1 из 22 (4,5%)	4 из 38 (10,5%)	-

Анализ клинических данных свидетельствует о том, что средний возраст в 4 группах пациентов существенно и достоверно не отличался, с колебаниями от 56,3 до 61,8 года, максимальное различие на 8,9%. По гендерному признаку различие в всех группах было не существенным и преобладание женщин не превышало 10,5%. Во всех 4 группах преобладали пациенты с АГ 2 стадии, доля которых составляла от 81,6 до 94,8%. Тяжесть

гипертензии по оценке ее степени варьировала широко от 63,5% с частотой по максимальной 3 степени до 30% в 4-й группе, с различием на 33,5% ($p < 0,001$). Частота нефрогенных АГ с верифицированным диагнозом хронического пиелонефрита была примерно сходной в 4 группах, составляя более трети всех случаев от 31,8 до 48,7% и самой высокой в четвертой с различием на грани статистической достоверности ($p > 0,05$). Доля пациентов с С2 и С3а стадиями ХБП была самой значительной в 4 группах исследованных, составляя в сумме от 71,8 до 89,8%, с различием между группами 1 и 4-й на 18%, ($p < 0,05$). Частота случаев гипертрофии и ремоделирования левых отделов сердца по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) в 4 группах варьировала от 20,5 до 50% и была самой высокой в 1-й группе с различием на 29,5% ($p < 0,02$).

Суммарная частота диагностики форм хронической ишемической (коронарной) болезни сердца, в том числе и с помощью коронарографии, составила в группах от 31,8 до 44,7%, максимально в 3-й группе, минимально в 1-й, различие не было статистически достоверным. Частота диагностики признаков ХСН была высокой во 2-й и 4-й группах и составляла от 66,7 до 95,4% с различием на 28,7% ($p < 0,02$). При этом во 2-й группе преобладала частота ХСН I стадии 52,4%, против показателя 5,5% — в 1-й с различием на 46,9%, ($p < 0,001$), а в 3 других группах суммарная частота ХСН IIА ст. составляла от 72,4 до 83,3%. Аналогично такой статистике, частота диагностики наиболее легкого I ФК (функционального класса ХСН) была самой высокой во 2-й и самой низкой в 1-й группах пациентов составляя 11,1 и 57,1% с различием на 46% ($p < 0,001$), и напротив частота диагностики ХСН II ФК была более высокой в 3-х других группах пациентов от 51,8 до 72,2%, чем во 2-й — 42,9%. То есть тяжесть ХСН была самой низкой во 2-й группе и самой значительной в 1-й группе больных с АГ.

Высокой в выделенных группах пациентов была частота такого постоянного нарушения сердечного ритма, как фибрилляция предсердий (ФП), составлявшая от 22,7 до 36,4% и являвшаяся второй по частоте

причиной госпитализации этих пациентов, после такой, как ухудшение течения резистентной к гипотензивной терапии АГ и развитие гипертонических кризов (ГК). Пароксизмальная форма ФП встречалась у пациентов 3-й и 4-й групп с частотой от 10,2 до 28,9%. По частоте гипертонических кризов существенных различий у пациентов в 4 группах не было, они диагностировались с частотой от 4,5 до 12,8%. Диагностированное при проведении трансторакальной ЭХО-КГ повышение давления в легочной артерии отмечалось в группах с частотой от 4,5 до 10,2%, без существенного различия показателей в них.

Одним из самых частых психо-неврологических нарушений у обследованных больных в стационаре были острые и хронические вегетативные расстройства, диагностированные в сумме у 56,3–95,4% пациентов и наиболее часто во 2-й и достоверно реже — в 4-й группе (различие на 39,1%, $p < 0,01$). Симптоматика дисциркуляторной энцефалопатии, цефалгии и вертебро-базилярной недостаточности выявлялась у 9,1–17,9%, с примерно сходной частотой в 4 группах.

В начальном периоде рандомизации и формирования выделенных групп, в анализ не включали пациентов с манифестными формами сахарного диабета и ожирением высоких степеней. Через 3 и 6 месяцев наблюдения и лечения число больных с сахарным диабетом составляло в 4 группах не более 4,5% (1 случай из 22 в 1-й группе), а случаи ожирения 1-2 степени — у 10,1% пациентов (12 из 121).

2.1.2. Особенности медикаментозной комбинированной гипотензивной терапии в выделенных группах пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек

В 1-й группе у 22 пациентов назначение карведилола в дозе от 12,25 до 25 мг/сут сочетали с иАПФ (эналаприлом в дозе от 5 до 50 мг/сут); у 5 пациентов с БРА лозартаном. Сочетание с диуретиками использовали у 11

больных, в т. ч. у 8 с верошпироном в дозе 25 мг/сут и у 3 пациентов с индапамидом в дозе 1,5 мг/сут. Комбинацию из 4 препаратов для достижения целевых значений АД использовали у 2 больных, из 3 – у 12 и из 2 препаратов – у 11 пациентов. Во 2-й группе назначался БАБ бисопролол у 11 больных в дозе 2,5–25 мг/сут, у 12 пациентов применяли метопролол в дозе 5–100 мг/сут и сочетали с иАПФ — у 22 больных, в том числе с эналаприлом у 16, в дозе 5–40 мг/сут, с лизиноприлом – у 4, с периндоприлом – у 2; с диуретиками – у 9, в т.ч. с индапамидом – у 6 в дозе 1,5 мг/сут и верошпироном – у 3 в дозе 25 мг/сут. Комбинации из 4 препаратов для достижения целевых значений АД применяли у 2 пациентов, из 3 – у 9 и из 2 препаратов – у 11 пациентов. В 3-й группе вмешательства БКК лерканидипин назначался в суточной дозе 5–12,5 мг/сут у 34 больных. В 10 случаях комбинировали с назначением БАБ (метопролол – у 6 пациентов в дозе 50–100 мг/сут, бисопролол – у 2 и конкор – в 2 случаях); в сочетании с иАПФ – у 8 больных, в том числе с эналаприлом в дозе от 5 до 30 мг/сут – у 4, с периндоприлом – у 4; с БРА – у 8 пациентов (лозартаном – у 3, валсартаном – у 2, лористой – у 1, телмисартаном – у 2); с диуретиком индапамидом – у 4 пациентов в дозе 1,5 мг/сут. Комбинации из 3 препаратов для достижения целевых значений АД применяли у 14 больных, из 2 препаратов – у 19 пациентов, в монотерапии препарат использовали в 2 случаях. В 4-й группе назначение БКК амлодипина в суточной дозе 2,5–10 мг сочетали с иАПФ у 10 больных с эналаприлом в дозе от 5 до 25 мг/сут; с БРА – у 7 пациентов (лозартаном, лористой, диротеном, эдарби). В 4-ой группе сочетание амлодипина с БАБ применяли у 13 пациентов (с бисопрололом – у 6, метопрололом – у 5, с небивололом и конкором – по 1 назначению); терапию диуретиками использовали у 9 пациентов, в т. ч. с верошпироном в дозе 25 мг/сут – у 1, индапамидом в дозе 1,5 мг/сут – у 5 пациентов, торасемидом в дозе 5 мг/сут. – у 1, эдарби и энапом Н – у 2 пациентов. Комбинацию из 4

препаратов для достижения целевых значений АД использовали у 2 пациентов, из 3 – у 8 и из 2 препаратов – у 19 пациентов.

Варианты медикаментозной терапии у больных АГ и ХБП, получавших лечение иАПФ, БРА и ДГП БКК, без препаратов подавляющих активность РААС (группа сравнения). По характеру гипотензивной терапии больные были разделены на 3 группы: 1-я группа из 28 пациентов (12 мужчин и 16 женщин, возраст от 40 до 82 лет, в среднем 62.3 ± 9.6 лет), которые получали терапию иАПФ 2 и 3 поколения в комбинации с БКК 2-го и 3-го поколений (группа иАПФ), в том числе эналаприлом (энап, энап Н) в дозе 2,5–10 мг/сут ($n=12$), периндоприлом (перинева, престариум) в дозе 4–8 мг/сут ($n=11$), фозиноприлом в дозе 5 мг/сут ($n=1$), лизиноприлом 5–20 мг/сут ($n=4$); в комбинации с БКК 2-го поколения – амлодипином в дозе 5–10 мг/сут ($n=17$), верапамилем 120 мг/сут ($n=1$); БКК 3-го поколения лерканидипином (леркамен) в дозе 5–10 мг/сут ($n=10$); в сочетании с БАБ ($n=9$): с беталокем 50 мг/сут ($n=2$), бисопролом 2,5–10 мг/сут ($n=2$), карведилолом 6,25–12,5 мг/сут ($n=4$), конкором – 5 мг/сут ($n=1$); с диуретиками ($n=9$): индапамидом (индапамид-ретард) 1,5–5 мг/сут ($n=7$), гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут ($n=1$), верошпироном 25 мг/сут ($n=1$). Сочетание 2 препаратов применялось – у 8 пациентов, 3 препаратов – у 17, а 4 – у 3 больных. Вторую группу составили 19 пациентов, 3 мужчин и 16 женщин, в возрасте от 56 до 80 лет (в среднем $65,1 \pm 6,1$ года), которые получали терапию БРА в сочетании с БКК (группа БРА), в том числе лозартаном в дозе 25–50 мг/сут ($n=8$), лозапом 25 мг/сут ($n=2$), лористой 12,5–50–100 мг/сут ($n=3$), азилсартаном (эдарби 80 мг/сут, $n=1$), валсартаном (валс 80–200 мг/сут, $n=2$), телмисартаном 5 мг/с ($n=1$), телзапом 80 мг/сут ($n=1$), телмистой 40 мг/сут ($n=1$). В комбинации использовались БКК амлодипин в дозе 5–10 мг/с у 8, лерканидипин (леркамен) 5–10 мг/сут у 11 пациентов. В комбинации использовались БАБ ($n=8$), в том числе бисопролол в дозе 5 мг/сут ($n=1$), беталок 25–100 мг/сут ($n=4$), конкор 5 мг/сут ($n=1$). Диуретики добавляли в 2

случаях: индапамид в дозе 2,5 мг/сут (п=1) и хлорталидон 12,5 мг/сут. Сочетание 2 препаратов использовали у 11, 3 препаратов – у 7 и 4 препаратов – у 1 пациента. Третью группу составили 24 пациента, в том числе 8 мужчин и 16 женщин в возрасте от 44 до 70 лет, в среднем 63,8±8,5 лет. (группа сравнения), в которой не назначались иАПФ и БРА, а проводилась терапия БКК 2-го и 3-го поколений, в том числе амлодипином в 11 случаях и лерканидипином (леркаменом) – у 13 пациентов (группа БКК). Частота применения БАБ в группе составила 12 случаев, в том числе бисопролола в дозе 5–10 мг/сут (п=6), небиволола в дозе 12,5 мг/сут (п=1), конкора – 5 мг/сут (п=1), метопролола – 50–100 мг/сут (п=3). Диуретики добавляли у 6 пациентов – верошпирон в дозе 25 мг/сут у 2, индапамид – 1,5 мг/сут у 3, торасемид 5 мг/сут у 1. Монотерапия была проведена у 2 пациентов, терапия двумя препаратами – у 13 и 3 – у 8.

Варианты медикаментозной терапии в группе пациентов получавших гипотензивную терапию и сердечные гликозиды (группа СГ с ХСН) и БАБ без СГ (группа сравнения БАБ с ХСН). В 1-й группе из 18 пациентов назначение дигоксина в дозе 0,125–0,25 мг/сут сочетали с иАПФ в 15 случаях (у 14 – эналаприлом в дозе от 5 до 25 мг/сут у 1-го – с престансом). С БРА – у 3 пациентов (лозапом, лозартаном, ко-диротеном). В первой группе сочетание с БАБ применяли у всех 18 пациентов (с бисопрололом – у 6, метопрололом – у 4, с карведилолом – у 8); терапию диуретиками использовали у 11 пациентов, в том числе с верошпироном в дозе 25 мг/сут – у 7, индапамидом в дозе 1,5 мг/сут – у 3 пациентов, торасемидом в дозе 5 мг/сут – у 1, гидрохлортиазидом по 12,5 мг/сут – у 1 пациента. Комбинацию из 4 препаратов для достижения целевых значений АД использовали у 4 пациентов, из 3 – у 8 и из 2 препаратов – у 6 пациентов. Во 2-й группе пациентов с ХСН гипотензивную терапию у 26 больных комбинировали с назначением БАБ в 25 случаях (метопролол – у 7 пациентов в дозе 50-100 мг/сут, бисопролол – у 4 и карведилол – в 14 случаях); в сочетании с иАПФ –

у 20 больных, в том числе с эналаприлом в дозе от 5 до 30 мг/сут – у 16, лизиноприлом – у 2 и с нолипрелом – у 2; с БРА – у 4 пациентов, с лозартаном – у 2, лористой – у 2; с диуретиками – у 13, индапамидом – у 8 пациентов (доза 1,5 мг/сут), верошпироном – у 4 и гидрохлортиазидом – у 1. Комбинации из 4 препаратов применяли у 1 больного, из 3 препаратов для достижения целевых значений АД применяли у 14 и из 2 препаратов – у 11 пациентов. Для анализа возможного влияния тяжести гемодинамических нарушений у больных с ХСН на функциональное состояние почек данные 39 пациентов с ХСН I-IIA стадий разделили по тяжести на две группы. Группу 1 (I стадия) составили 22 пациента (5 мужчин и 17 женщин, возраст от 45 до 74 лет). Группу 2 (IIA стадия) — 17 пациентов (7 мужчин и 10 женщин, возраст от 42 до 78 лет), (табл.1 и 2).

2.1.3. Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и С2 стадией хронической болезни почек, получавших гипотензивную терапию карведилолом и БАБ 2-го поколения, которым проводилась доплеровская оценка динамики трансмитрального кровотока до и после 6 месяцев лечения

Дополнительно у гипертензивных больных с С2 стадией ХБП в 1-й и 2-й группах, при лечении карведилолом и традиционными БАБ для оценки сердечно-сосудистых рисков и изучения влияния различных видов гипотензивной терапии было проведено исследование динамики трансмитрального кровотока. Обследовано 40 больных (13 мужчин и 27 женщин, средний возраст $59,0 \pm 8,32$) с эссенциальной и нефрогенной АГ, с С2 стадией ХБП (СКФ $68,2 \pm 4,65$ мл/мин/1,73 м²), с выделением групп пациентов получающих карведилол (n=22) или стандартные БАБ (n=18). Всем пациентам выполнялась ЭхоКГ в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования. Определяли фракцию выброса левого желудочка, скорость ранней (Em, см/с) и поздней (Am, см/с) фаз диастолы,

время изоволюмического расслабления (IVRT, мс) и отношение (E_m/A_m), исходно, через 3 месяца и через 6 месяцев лечения, с проведением статистической обработки данных.

2.1.4 . Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и хроническим пиелонефритом получавших иАПФ с исследованием активности нейтральной α -глюкозидазы и аланинаминопептидазы в моче до и после 30-дневной терапии

Определение активности ферментов почечных канальцев нейтральной α -глюкозидазы и аланинаминопептидазы в моче до и после 30-дневного лечения гипотензивными препаратами из группы иАПФ было проведено у 21 пациента обоего пола, средний возраст $51,7 \pm 3,2$ года, страдающих хроническим пиелонефритом и АГ 2–3-й степени (длительность заболевания 10–30 лет) [131]. Больным проведено комплексное нефроурологическое обследование с определением содержания в моче альбумина и активности почечных ферментов Н- α -Глю (КФ 3,2.1,20) и ААП (КФ 3,4.1,2) после госпитализации и спустя 30 дней после назначения иАПФ эналаприла (в дозе 10–20 мг/сут) или лизиноприла (в дозе 10 мг/сут).

2.1.5 Сравнительная оценка концентрации биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи в группе из 52 пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек с целью раннего выявления тубулоинтерстициального повреждения почек

Диагностическую оценку значения уровня в моче биомаркеров почечного повреждения NGAL и KIM-1 проводили у пациентов АГ с различными значениями СКФ и альбуминурией и у 15 нормотензивных лиц (6 мужчин и 9 женщин, возраст от 27 до 52 лет, в среднем $40,7 \pm 9,5$ года,

(группа контроля). в первой утренней порции мочи, которую после центрифугирования при 1500 об/мин хранили при температуре -70°C . Обследовано 52 пациента обоего пола (17 мужчин и 35 женщин), которые были госпитализированы в стационар по поводу дестабилизации АГ 2–3-й степени (средний возраст $60,2 \pm 6,54$ года). Больные с заболеваниями почек, СД и ожирением с индексом массы тела (ИМТ) $> 40 \text{ кг/м}^2$ исключались из исследования. Для более точной сравнительной оценки полученных результатов все пациенты были разделены по величине СКФ на 3 группы: 1-я – с сохраненной функцией почек (СКФ $> 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), 2-я – с легкой дисфункцией почек (СКФ $60 - 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), соответствующей С2 стадии ХБП, и 3-я – с нарушенной функцией почек (СКФ $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$). В отдельную группу больных были выделены пациенты с альбуминурией в диапазоне 10–29 мг/гUCr. Группу сравнения составили 15 практически здоровых лиц (6 мужчин и 9 женщин) с отсутствием повышения артериального давления в анамнезе и без явных признаков почечных, сердечно-сосудистых и других заболеваний, по данным стандартных методов обследования [133, 134].

2.1.6. Методология фрагмента экспериментального исследования по оценке влияния ингибитора простагландиновой системы индометацина и ингибитора калликреин-кининовой системы апротинина на формирование сосудистого и канальцевого нефропротективных эффектов дигоксина в почках крыс

В рамках клинико-экспериментального фармакологического исследования был выполнен экспериментальный фрагмент по оценке влияния ингибитора простагландиновой системы (ПГС) индометацина и ингибитора калликреин-кининовой системы (ККС) апротинина на формирование сосудистого и канальцевого нефропротективного эффектов дигоксина в почках крыс [135]. Работа выполнена на 60 наркотизированных крысах-самцах с катетеризированными задней полую веной и мочевым

пузырем для введения растворов и сбора мочи. В ходе опыта на фоне в/в инфузии со скоростью 0,05 мл/мин 0,9 % раствора NaCl, содержащего 0,25 % инулина, из мочевого пузыря собирали 10-минутные порции мочи и в течение 90 мин оценивали динамику диуреза, выделения электролитов, клиренса инулина и другие показатели ионорегулирующей функции почек. Объемную скорость локального кровотока изучали полярографическим методом по величине клиренса водорода с помощью платиновых электродов открытого типа, которые вводились во внутреннюю зону коры и наружную зону мозгового вещества. Дигоксин вводился в/в в дозе 0,1 мг/кг, которая вызывала у крыс умеренную диуретическую реакцию. Ингибитор циклооксигеназы индометацин назначался животным per os в дозе 3 мг/кг/сут в течение 5 дней до постановки эксперимента. Ингибитор калликрейна апротинин назначался в/м в дозе 6000 АТрЕ/кг за 30 мин до введения дигоксина. Каждый опыт ставился на одном животном. Всего выполнено 6 серий экспериментов (60 опытов). Опыты проведены в соответствии с международными этическими стандартами. После окончания острого эксперимента животные подвергались эфтаназии с помощью передозировки наркоза. Полученные данные были статистически обработаны с использованием программы Statistica 6,0 (STatSoft, СШФ). Достоверность результатов оценивалась с помощью параметрического критерия Вилкоксона [132].

2.2. Характеристика методов исследования

В стационаре всем пациентам проводились следующие лабораторные, биохимические и инструментальные исследования: клинический анализ мочи (ОАМ), посев мочи на микрофлору (ПМ), биохимическое определение альбуминурии, оценка экскреции креатинина с мочой за сутки и расчет показателей скорости клубочковой фильтрации, определение в первой утренней порции мочи уровней креатинина, альбумина и биомаркеров NGAL и KIM-1, клинический (общий) анализ крови (ОАК), биохимический анализ

крови с определением концентрации мочевины, мочевой кислоты и электролитов, ультразвуковое сканирование почек и органов мочевыделительной системы (УЗИ-почек), суточное мониторирование ЭКГ, рентгенография легких и органов грудной клетки (или КТ по показаниям), трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ), звуковое и осцилометрическое измерение значений «офисного» АД при поступлении в стационар и его оценку в динамике через 30 дней, 3 и 6 месяцев проведения гипотензивной терапии.

2.2.1. Методы оценки функции почек

Наличие у пациентов признаков ХБП диагностировали согласно критериям Национальных российских рекомендаций по выявленным значениям СКФ [86]. (табл. 2.2).

Таблица 2. 2. Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ [86].

Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин/1,73 м ²)	Обозначения стадии	Характеристика	Уровень СКФ
	C 1	Высокая или оптимальная	>90
	C2	Незначительно сниженная	60–89
	C3a	Умеренно сниженная	45–59
	C3б	Существенно сниженная	30–44
	C4	Резко сниженная	15–29
	C5	Терминальная недостаточность	<15

Концентрацию SCr и моче и альбуминов в моче определяли с использованием фирменных реагентов на автоматическом биохимическом анализаторе «BioSystems А-25» (фирма «BioSystems», Испания). Концентрацию креатинина в моче и крови определяли кинетическим методом с наборами реагентов фирмы «DiaSys», Германия. Для определения альбуминурии использовали набор реагентов «ИФА-Микроальбумин».

Исследования проводились на программируемом фотометре «СтатФАКС», США и спектрофотометре СФ-103 (Россия). Для определения ранних признаков поражения почек на разных стадиях ХБП другими авторами ранее было установлено, что при расчете клиренса креатина по формуле Кокрофта–Гаулта значения показателей СКФ значительно выше, чем по формулам MDRD и CKD EPI [136, 137]. В данном исследовании проводился расчет СКФ по формулам MDRD и CKD-EPI, а также распределение всех случаев в соответствии со стадиями ХБП по KDIGO [138], (http://www.nephro.ru/content/files/standards/KDIGO_GN_AKI_anemia.pdf).

Одновременно оценивали выраженность альбуминурии, которая часто является единственным признаком почечного повреждения [86]. Согласно предложению авторов национальных рекомендаций каждую стадию ХБП индексировали в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии (Таблица 2.3).

Таблица 2.3. Классификация степеней альбуминурии, как признака выраженности почечного повреждения [86].

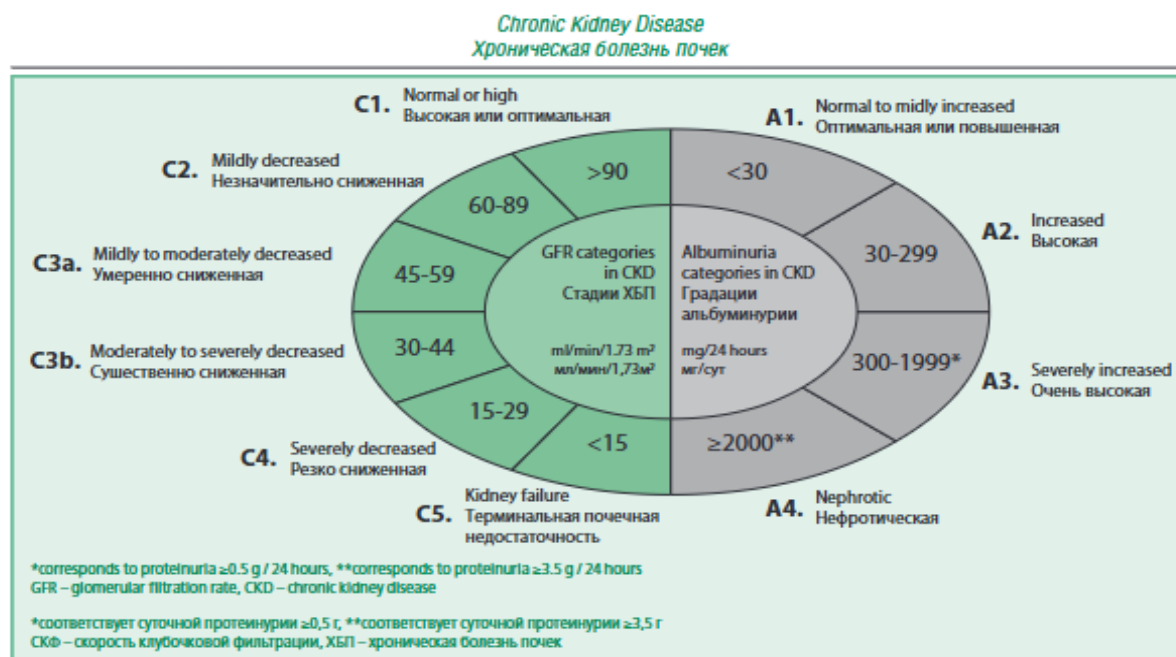


Figure 1. Glomerular filtration rate and albuminuria categories in chronic kidney disease [adapted from 17]

Рисунок 1. Категории СКФ и альбуминурии при ХБП [адаптировано из 17]

В случаях развития признаков ОПП его оценивали как внебольничное, если оно развивалось в первые 48 часов госпитализации в стационаре и госпитальное, если оно диагностировалось через 48 часов и более пребывания в стационаре [139]. Диагностика и оценка тяжести ОПП проводились в соответствии с данными об изменении концентрации SCr и степени снижения диуреза согласно критериям KDIGO 2012 [140] (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Стадии ОПП по классификации KDIGO (2013), [140]

ОПП	Динамика сывороточного креатинина	Объем диуреза
1ст	В 1,5-1,9 раза исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/ч за 6-12 ч
2ст	В 2,0-2,9 раз выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч за ≥ 12 -24 ч
3ст	В 3 раза выше исх.;или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л); начало ЗПТ, или у больных < 18 лет снижение р СКФ до < 35 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	$< 0,3$ мл/кг/ч за ≥ 24 ч или анурия в течение ≥ 12 ч

Восстановление исходной азотовыделительной функции почек оценивали по положительной динамике значений концентрации SCr к моменту выписки из стационара. При анализе данных принимали во внимание, что в рекомендациях KDIGO отдельно выделяются ситуации, при которых возникают ошибки определения СКФ и отдельно оговаривается, что определение СКФ у больных с ОПП нежелательно. У данного контингента пациентов лучше проводить комплексный анализ значений концентрации сывороточного креатинина и динамику его изменения, а также показателей водно-электролитного обмена и параметров кислотно-щелочного баланса, оценивать некоторые клинические данные (почасовой диурез, явления уремической энцефалопатии и т.д.).

Маркерами почечного повреждения считаются по крайней мере один из следующих признаков: альбуминурия, которая определяется как скорость экскреции альбумина, превышающая или равная 30 мг/24 часа, или соотношение альбумина к креатинину, превышающее или равное 3 мг/ммоль

(30 мг/г), аномальный по цитозу осадок мочи, нарушения электролитного баланса, гистологические изменения почек, структурные аномалии при визуализации или перенесённая ранее трансплантация почки [141, 142].

2.2.2. Метод исследования концентрации альбумина в моче

Для определения альбуминурии использовался иммуноферментный метод и набор реагентов «ИФА-Микроальбумин» произведенный в институте биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск. Он предназначен для количественного определения альбумина в моче человека методом конкурентного иммуноферментного анализа с целью диагностики микроальбуминурии. Разработанный набор реактивов «ИФА-Микроальбумин» позволяет проводить измерения в широком диапазоне концентраций 0,5–300 мг/л. Набор характеризуется хорошей воспроизводимостью результатов измерений (коэффициент вариации не превышает 10 %) и высокой аналитической чувствительностью (0,3 мг/л). Процент «открытия» альбумина в исследуемых пробах и «линейность» измерения находятся в диапазоне 85–115 %. Не требуется предварительного разведения исследуемых проб. Необходимый объем образца для постановки анализа составляет 40 мкл. Продолжительность анализа 80 проб мочи не превышает 1,5 ч. По результатам сравнительных исследований установлена высокая корреляция измерения альбумина ($r = 0,97$) при применении набора «ИФА-Микроальбумин» и импортных аналогов. Измерение концентрации альбумина в моче имеет диагностическое, клиническое и прогностическое значение для диагностики ранних стадий поражения почек у пациентов с ССЗ и сахарным диабетом. Микроальбуминурия является маркером эндотелиальной дисфункции и предиктором неблагоприятного прогноза заболеваний у данной категории пациентов и устанавливается при содержании белка в моче 20-200 мг/мин или 30-300 мг/сут. В разработанном наборе использован конкурентный вариант твердофазного иммуноферментного анализа, для реализации которого применяется микропланшет с иммобилизованным альбумином. При внесении в лунки

микропланшета калибровочных, контрольной или исследуемых проб и очищенных антиген-аффинной хроматографией антител к альбумину, меченных пероксидазой, происходит конкурентное распределение конъюгата между альбумином, адсорбированным на твердой фазе, и альбумином, находящимся в растворе. Количество связавшегося с твердой фазой конъюгата выявляется с помощью хромоген-субстратного раствора. Интенсивность окраски обратно пропорциональна концентрации альбумина в пробах. Оптическая плотность растворов в лунках измеряется при длине волны 450 нм и строится калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации альбумина в калибровочных пробах, по которой рассчитывается концентрация белка в контрольной и исследуемых пробах. В состав набора входят 7 компонентов, среди которых базовые компоненты: иммуносорбент, калибровочные и контрольная пробы и конъюгат. Вспомогательными компонентами набора являются: раствор для разведения конъюгата, концентрат промывочного раствора, хромоген-субстратный раствор и стоп-реагент. Использовали референсные значения для образцов мочи здоровых доноров 7-16,5 мг/ 1 гUCr. Всего в работе было проведено 268 исследований концентрации альбумина в моче.

2.2.3. Метод исследования концентрации биомаркера почечного повреждения липокалина ассоциированного с нейтрофильной желатиназой в моче

NGAL – белок м.в. 25 кДа, который секретируется в основном иммунными клетками, такими как нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки. Его выработка стимулируется в ответ на воспаление. Концентрации NGAL можно измерить в плазме, моче и биологических жидкостях. NGAL известен в основном как биомаркер острого повреждения почек и выделяется после повреждения канальцев и во время процессов регенерации почек. Уровень NGAL также повышен у пациентов с хроническим заболеванием почек и на диализе. Он может играть роль предиктора прогрессирования снижения функции почек с осложнениями и смертностью из-за почечной

недостаточности. Исследование NGAL также показано в диагностических целях при ССЗ. Он высоко экспрессируется в поврежденной сердечной ткани и атеросклеротических бляшках; его сывороточные концентрации коррелируют с тяжестью СН и ИБС. NGAL усиливает воспалительные состояния, а его уровень повышается при АГ, ожирении, диабете и метаболических осложнениях, таких как резистентность к инсулину. Липокалин 2 также участвует в канцерогенезе. NGAL принадлежит к суперсемейству липокалинов, небольших внеклеточных белков, характеризующихся своей способностью связывать малые гидрофобные молекулы, такие как ретинол. Более того, липокалины могут связываться со специфическим рецептором клеточной поверхности. Они могут быть использованы как биохимические маркеры при различных заболеваниях, таких как воспалительные заболевания, рак, нарушения липидного обмена, изменения функции печени и почек. NGAL был идентифицирован как белок, переносящий железо при нефрогенезе. Установлено, что NGAL играет важную роль в формировании эпителия почки. Кроме того, считается, что NGAL обладает бактерицидными свойствами и играет роль в регуляции процессов воспаления и роста клеток. NGAL обычно экспрессируется в очень низких концентрациях во многих человеческих тканях, включая почки, трахею, легкие, желудок и кишечник. Высокая экспрессия NGAL наблюдается при аденоме кишечника, аденокарциноме молочной железы и уротелиальной карциноме. Из-за небольшого размера NGAL легко секретируется и может быть измерен в моче, что делает NGAL ранним маркером различных форм патологии почек. Лучше всего экспрессия NGAL изучена как биомаркер патологий почек, но многие другие заболевания ассоциированы с повышенным уровнем NGAL в моче или плазме. Установлено, что результаты определения уровня NGAL при других заболеваниях, в том числе, инфекциях, необходимо интерпретировать с осторожностью, так как наблюдаемые неопластические процессы или сами по себе нарушения функции почек приводят к повышению уровня NGAL и,

таким образом, могут искажать интерпретацию анализа [12]. Концентрацию NGAL в моче определяли с помощью набора реагентов для ИФА Lipocalin-2/NGAL Human ELISA Kit, производитель Thermo Fisher Scientific, Химмед, 96 тестов. Кат. №: EHLCN2. Образцы мочи для исследования собирали асептически, используя стандартную методику. Центрифугировали мочу для удаления взвеси (1500xg при 4 °C в течение 15 минут), затем переносили мочу в чистые полипропиленовые пробирки. Образцы хранили при температуре -70°C в полипропиленовых пробирках, так как хранение проб при температуре -20°C может повлиять на полноту извлечение человеческого NGAL из проб. Использовали образцы в течение 24 часов после оттаивания, не допуская повторных циклов замораживания/оттаивания, которые могут привести к потере активности NGAL и получению ошибочных результатов. Перед проведением анализа образцы доводили до комнатной температуры (18 – 25°C) и тщательно перемешивали, избегая образования пены. Человеческий NGAL может быть точно измерен в образцах мочи только при их разведении перед проведением исследования не менее, чем в 20 раз поставляемым в наборе буфером. Извлечение человеческого NGAL в неразведенных образцах не составляет 100% и может варьировать от образца к образцу. Минимальная измеряемая концентрация составляла 0,4 нг/мл. Измеряемый диапазон белка находился в пределах 0,4 – 100 нг/мл. Объем образца составлял 100 мкл на лунку. Набор Hbt human NGAL ELISA основан на «сэндвич» методе твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (рис. 2.1). Рациональный формат набора, включающего микропланшет, состоящий из двенадцати 8-луночных стрипов позволяет выбрать необходимое количество лунок для постановки анализа. Образцы и стандарты инкубировали в лунках микропланшета, покрытых антителами к человеческому NGAL. В лунки вносили биотинилированные антитела (трейсер) к человеческому NGAL, затем конъюгат стрептавидин-пероксидазу, который специфически взаимодействует с субстратом тетраметилбензидином (ТМБ).

Ферментативную реакцию при анализе останавливали, добавляя щавелевую кислоту. С помощью спектрофотометра измеряли абсорбцию при 450 нм.

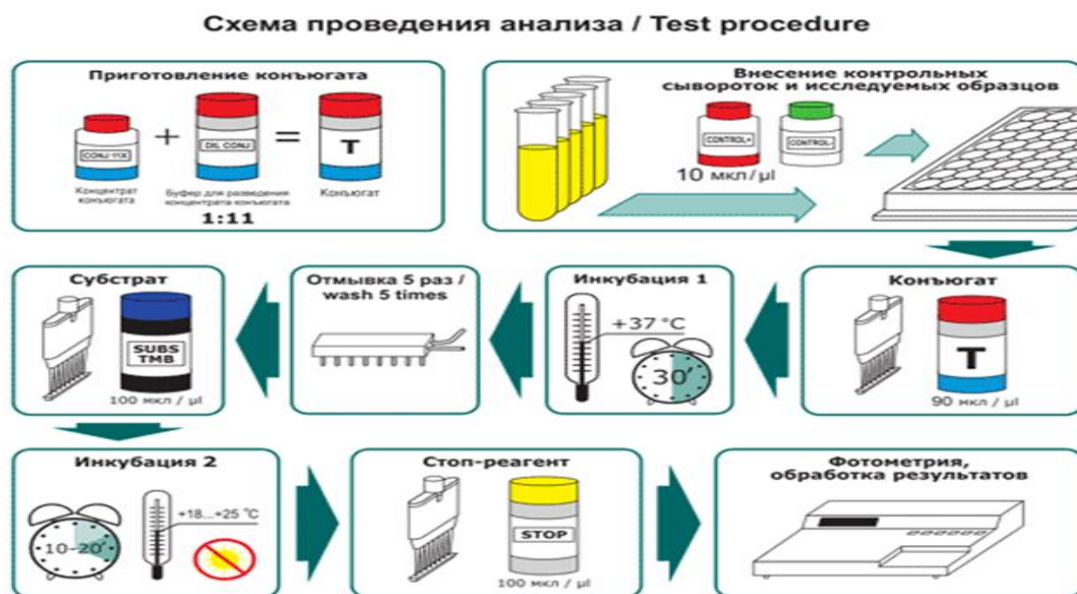


Рисунок — 2.1. Основные этапы «сэндвич» метода твердофазного ИФА

Исследования проводились на программируемом фотометре «СтатФАКС», США и спектрофотометре СФ-103, Россия. Калибровочную кривую получали путем построения графика зависимости оптической плотности (линейная ось) от соответствующих концентраций известных стандартов (log). Концентрацию NGAL в образцах с неизвестным содержанием определяли по калибровочной кривой. Рассчитывали средние значения абсорбции (A_{450}) для дублей каждого из стандартов, образцов и контрольных образцов калибровочной кривой. Если индивидуальное значение абсорбции отличались более чем на 15% от соответствующего среднего значения, результат считали сомнительным и образец тестировали. Среднее значение абсорбции для нулевого стандарта было ниже 0,3. Для каждого набора реагентов выстраивали калибровочную кривую с использованием соответствующего программного обеспечения и соответствующего метода аппроксимации для построения качественной калибровочной кривой. В случаях разведения образца, концентрацию, полученную по калибровочной кривой, умножали на коэффициент разведения. Использовали референсные значения для образцов мочи

здоровых доноров: 0,7-9,8 нг/мл. В случае патологии, уровень маркера по данным литературы, может повышаться до 40 мкг/мл. Производитель информирует, что NGAL может секретироваться в виде мономера, а также в виде комплекса с желатиназой нейтрофилов В (ММР-9, 92 кДа), гетеродимера с м.м. ~125 кДа. Всего было выполнено 428 исследований образцов мочи.

2.2.4. Метод исследования концентрации биомаркера почечного повреждения молекулы повреждения почек-1 в моче

KIM-1 представляет собой транс-мембранный белок типа 1 с доменом иммуноглобулина и муцина, экспрессия которого заметно повышается в проксимальном канальце постишемической почки крысы. Эктодомен KIM-1 выделяется из клеток. Текущие исследования KIM-1 в моче были проведены у больных с ОПП для диагностики острого повреждения почечных канальцев (Han et al., 2002) [143]. Для определения концентрации в моче этого биомаркера использовали наборы реактивов «Human KIM-1 Immunoassay Elisa» (фирма «R&D Systems», США) и ИФА набор Human TIM-1/KIM-1/HAVER Quantikine ELISA Kitc, © НПО «Иммунотэкс». Для проведения автоматической промывки проб применялся прибор «Wacher Bio-RAD PW 40», а для фотометрии образцов - ридер «Microplate reader Bio-RAD 680», фирма-производитель «Bio-Rad Laboratories, Inc..» (США). Набор для количественного ИФА определения человеческого мочевого TIM-1/KIM-1/HAVER представляет собой твердофазный сэндвич-ИФА, позволяющий количественно определять человеческий TIM-1/KIM-1/HAVER в моче, в пробе объемом 50 мкл. Он содержит NS0-экспрессированный рекомбинантный TIM-1 человека и антитела, выработанные против рекомбинантного фактора. Чувствительность анализа 0,046 нг/мл. Стандарты 0,156-10 нг/мл. Иммуноферментный анализ сэндвич-типа выполнялся в работе на пластинах покрытых антителами-захватчиками; к которым добавлялся образец, или любой присутствующий антиген, который связывался с антителами-захватчиками. Далее в реагирующую смесь вносили детектирующее антитело, которое связывалось с антигеном, затем вторичное

антитело, связанное с ферментом, вступало в реакцию с детектирующим антителом, после чего добавлялся субстрат, который ферментативно превращался в детектируемую форму образца или стандарта. По сведениям производителя набора человеческого TIM-1/KIM-1/HAVER в моче, для детекции антигена в образце при использовании «сэндвич»-ИФА, необходимо проведение последовательных этапов исследования: подготовка поверхности микропланшета с нанесением известного количества захватывающего антитела и блокирования неспецифических участков их связывания на поверхности. Образец, содержащий антиген, наносился на планшет и захватывался антителами. Пластинку промывали для удаления несвязавшегося антигена. Затем добавлялось специфическое антитело, которое связывалось с антигеном (отсюда и название «сэндвич», когда антиген находится между двумя антителами). В качестве детектирующих антител в наборе реагентов использовались вторичные антитела, связанные с ферментами, которые специфически связывались с Fc-областью (неспецифической) антител. Пластинку промывали для удаления несвязанных конъюгатов антитело-фермент и добавляли химическое вещество, которое ферментативно преобразовалось в цветовой, флуоресцентный или электрохимический объект исследования. Для определения наличия и количества антигена измерялось поглощение, флуоресценция или электрохимический сигнал в лунках планшета с помощью ридера (фотометра). Использовали референсные значения для образцов мочи здоровых доноров: 2,1-4,3 нг/мл. По данной технологии были проведены исследования биомаркера КИМ-1 в 453 пробах мочи.

2.2.5. Определение активности ферментов почечных канальцев нейтральной α -глюкозидазы и аланинаминопептидазы в моче

Активность биомаркера канальцевого повреждения H- α -Глю измеряли в пробах мочи по скорости образования глюкозы из мальтозы и выражали в мкмоль распавшейся мальтозы за 1 час, по методике описанной в работах Лукомской и др. (1983,1986) [144, 145]. Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом (набор реагентов «Глюкоза ФС», производитель

«Диакон-ДС», Россия). Растворимая форма фермента α -глюкозидазы 1 коркового слоя почек человека образуется из мембраносвязанной формы этого фермента щеточной каймы. Мочевые биомаркеры нейтральная мембраносвязанная и растворимая α -глюкозидаза 1 в почке человека были ранее идентифицированы и получены в высокоочищенном и гомогенном состоянии. Оба, как растворимый, так и мембраносвязанный фермент, представляют собой гликопротеины. По биохимическим характеристикам оба фермента имеют одинаковые оптимумы pH, термостабильность, практически не отличаются по электрофоретической подвижности в полиакриламидном геле в присутствии DS-Na после удаления гидрофобного «якоря» от мембраносвязанного фермента. Мембраносвязанная нейтральная α -глюкозидаза 1 является сialiрированным ферментом, а растворимый фермент либо совсем не содержит остатков нейраминовой кислоты, либо содержит их в крайне незначительных количествах. Растворимая и мембраносвязанная нейтральная α -глюкозидазы почек человека являются близкими формами фермента, отличающимися по степени сialiрирования и наличием гидрофобного «якоря» у мембраносвязанной формы фермента. Синтез обеих форм фермента кодируется, вероятно, общим структурным геном. Перспективно применение этого почечного биомаркера для профилактики и оценки почечного повреждения у детей с сахарным диабетом при развитии диабетического нефросклероза [146,147].

Определение фермента ААП мочи проводили кинетическим фотометрическим методом с использованием реактивов «Сигма», США. Исследования проводили на программируемом фотометре «Стат-ФАКС», США и спектрофотометре СФ-103, Россия. Определение активности ферментов в моче, имеющих различную локализацию в нефроцитах, таких как: N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы, бета-глюкуронидазы, гамма-глутамилтранспептидазы, аланинаминопептидазы, щелочной фосфатазы позволяет определить не только наличие, локализацию, но и глубину повреждения канальцевого эпителия. При незначительном повреждении почечной ткани в моче повышается активность ферментов щеточной каймы (нейтральная α -глюкозидаза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза). При выраженном повреждении повышается активность

цитоплазматических и лизосомальных ферментов. Повышение активности митохондриальных ферментов указывает на некроз клеток [148]. Активность ААП в моче при нарушении аммиониогенеза в 1,5 раза выше по сравнению с этим показателем у больных с сохраненным аммиониогенезом. Уровень активности Н-α-Глю мочи и ГГТ при нарушении аммиониогенеза повышен [147, 148]. Определение активности канальцевых почечных ферментов Н-α-Глю и ААП в пробах мочи было выполнено в проведенном исследовании у 21 пациента.

Согласно современным литературным данным, биомаркеры ОПП подразделяются на маркеры повреждения канальцев, (табл.2.5). включая KIM-1 и NGAL, которые вырабатываются проксимальными канальцевыми клетками вскоре после повреждения почки, и на белки характеризующие функции канальцев, включая L-FABP, CysC и α1M, которые накапливаются в моче из-за дисфункции канальцев [9]. К биомаркерам воспаления относят интерлейкины IL-6, IL-10, IL-18 и MCP-1.

Таблица 2.5. Основные типы биомаркеров острого повреждения почек и их связь с тканями и структурами органа по классификации экспертов консорциума университета Сан-Франциско (США) [9, 149]

Таблица 1. Классификация почечных биомаркеров (патофизиологическая, топическая и рабочая классификация)

Патофизиологическая классификация		
1	Биомаркеры почечной функции	Креатинин, клиренс креатинина, мочевины, цистатин С, Mg^{2+} , ангиотензин-ноген мочи
2	Биомаркеры оксидативного стресса	Продукты перекисного окисления липидов (8(A2)-изопростан, 4-OH-2-ноненал), продукты деградации поврежденной ДНК (8-OH-dG), конечные продукты гликилирования AGE (пентозидин)
3	Биомаркеры структурного и клеточного повреждения	Маркеры повреждения подоцитов (подоцитурия, нефрин, подоцин, подокаликсин), маркеры повреждения тубулоинтерстиция (NGAL, NAG, KIM-1, L-FABP), экскреция альбумина с мочой
4	Маркеры иммунного ответа	Иммуноглобулины (IgG, экскреция IgA, IgM с мочой), компоненты комплемента (C3d, C4d), хемокины (MCP-1, IP-10, CXCL 16, MIF), противовоспалительные медиаторы (VCAM-1, IL-18, TNFR-1)
5	Маркеры фиброза	TGF-β, CTGF, Big-H3, коллаген IV типа
6	Маркеры апоптоза	Аннексин V
Топическая классификация		
1	Клубочек	Альбумин, цистатин С сыворотки, α ₁ -микроглобулин, β ₂ -микроглобулин и др.
2	Проксимальный каналец	NAG, NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин С мочи, IL-18 и др.
3	Дистальный каналец	GST, NGAL
4	Собираательная трубка	Калибиндин D28
5	Петля Генле	Остеопонтин, NHE-3
Рабочая классификация		
1	Белки, экспрессия которых повышается	NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18
2	Функциональные маркеры	Цистатин С сыворотки
3	Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи, α ₁ -микроглобулин, β ₂ -микроглобулин
4	Внутриклеточные ферменты	NAG, GST-α, GST-p, ГГТП, ЩФ

Примечания: NGAL — нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин, KIM-1 — молекула почечного повреждения, IL-18 — интерлейкин-18, L-FABP — печеночный белок, связывающий жирные кислоты, GST — глутатион-S-трансфераза, NHE-3 — натрий-водородный обменник 3, TGF-β₁ — фактор роста опухолей β₁, CTGF — фактор роста соединительной ткани, NAG — N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ — щелочная фосфатаза.

2.2.6. Клинический анализ мочи

Исследование выполняли в динамике 7–18 раз всем пациентам на автоматическом мочевом анализаторе URIT1600Medical.Electronic.Co.,Ltd (URIT. Medical. Electronic.Co. Ltd, China). Проводили определение макроскопических (объем, цвет, прозрачность, плотность), микроскопических (эритроциты, лейкоциты, цилиндры, бактерии) и биохимических показателей (белок, глюкоза, кетоновые тела). Производительность анализатора до 300 тестов в час, объем встроенной памяти — 300 тыс. тестов.

2.2.7 Бактериологические методы исследования мочи

Забор проб мочи осуществлялся сразу после сна. Использовалась только средняя утренняя моча, первая порция биологической жидкости, выходящей в первые две секунды, в количестве около 50 мл, не собиралась, забиралась последующая моча. Собранный материал направлялся в лабораторию максимально в течение 1 — 2 часов. Количественную оценку загрязнения (бактериального обсеменения) мочи осуществляли путём посева по Гоулду. Посев проводили мазком-штрихом, т.к. это позволяет исследовать малые количества мочи. Колонии, выросшие на плотной питательной среде, отсеивали в пробирки с агаром, идентифицировали выделенную чистую культуру и определяли её чувствительность к антибиотикам. Это давало возможность по количеству выросших колоний в последних 2 секторах чашки Петри судить о степени бактериурии. При истинной бактериурии, имеющей диагностическое значение при многих заболеваниях почек и мочевыводящих путей, в 1 мл мочи обнаруживают более 50×10^3 бактерий. Меньшее их количество расценивается как ложная бактериурия, которая нередко встречается даже у здоровых людей. При оценке степени бактериурии больше или равно 10^5 микробных клеток в 1 мл мочи характеризуется как наличие воспалительного процесса [150].

2.2.8 Ультразвуковое сканирование почек

Ультразвуковое исследование почек (УЗИ) выполняли на сканерах Samsung HS-40-RUS и Sono Scape 8000 pro производитель компания Samsung Medison (Корея) в В-режиме и реальном масштабе времени, транслюмбальным и трансабдоминальным доступами, секторальными фазированными датчиками 3,5 МГц и конвексивными датчиками 5 МГц и CF 17 FD МГц. Оценивали размеры, положение почек, их подвижность, структуру мозгового и коркового вещества и состояние их чашечно-лоханочной системы. Толщину паренхимы почек измеряли в средней трети почек на границе коркового и мозгового слоев по методике Глазун (2014) [151]. Критерием патологических изменений размеров почек считали отклонение от нормальных величин продольного размера 90–120 мм (правая меньше на 10–15 мм) и толщины паренхимы (норма 15–22 мм) на 15%. Для оценки нефроптоза применяли ортостатическую пробу. При интерпретации результатов УЗИ почек и органов мочевыводящей системы нормой считали размер почки (для взрослого и ребенка): длина – в пределах 10–12 см, ширина – около 5–6 см, толщина – 4–5 см. Нормальные надпочечники не всегда визуализируются из-за акустических помех. Их размеры составляют около $30 \times 30 \times 5$ мм. При расшифровке УЗИ почек стоит учитывать, что между правым и левым органом могут быть небольшие различия. Почки находятся в капсуле, которая во время сканирования определяется как гиперэхогенная линия. Паренхима при УЗИ-визуализации нормальных, здоровых почек состоит из четко дифференцирующегося коркового вещества, почечного синуса и пирамидок. Увеличение размеров органа отмечается при патологии из-за токсических нарушений, амилоидоза, пиелонефрита, диабетического нефросклероза, поликистоза либо, напротив, уменьшение, которое чаще диагностируется при хронической форме гломерулонефрита. Мочекаменная болезнь диагностируется в виде гиперэхогенных структур, которые образуются в просвете лоханок. Наиболее информативны изменения

во внутренней структуре органов: различные отклонения от нормы свидетельствуют о разных нарушениях [152]. Всего исследование было проведено у 193 больных основной группы и у 12 больных в группе сравнения.

2.2.9 Метод трансторакальной эхокардиографии

Эхокардиографию у больных с АГ проводили на приборах «Toshiba Aplio 300», Япония, «Philips CX 50» (Германия), «Esaote mylab X8» (Италия) "Acuson-128XP" компании "Acuson Corporation" (USA) в двухмерном и М-модальном режимах, конвексивными датчиками 2,8-4,4 МГц. Позиция пациента при исследовании — в положении лежа. Проводится визуализация акустического окна в положении лежа на левом боку, а в супрастернальной и субкостальной позициях — в положении лежа на спине. Пациента просили отвести левую руку за голову, чтобы расширить межреберные промежутки левой половины грудной клетки. При выполнении УЗИ сердца необходимо выведение на экран ультразвукового аппарата кривой ЭКГ в одном из стандартных отведений, чтобы отчетливо регистрировался зубец R для контроля за ЧСС, правильной интерпретацией гемодинамических феноменов, фаз систолы и диастолы и распознавания эктопических сокращений (экстрасистол). Стандартными ЭхоКГ позициями при исследовании являются — левый парастернальный доступ — в 3–4 межреберье слева от грудины; апикальный — в области верхушечного толчка — в 5–6 межреберье по средней ключичной линии; субкостальный — под мечевидным отростком грудины и супрастернальный — яремная ямка. Исследование ЛЖ проводится начиная из парастернальной позиции по длинной оси, в В-режиме и М-режиме. Выполняются измерения конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР, мм), конечно-систолического размера ЛЖ (КСР, мм), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), толщины задней стенки (ТЗСЛЖ, мм). Проводили оценку систолической функции левого желудочка в В-

режиме по методу Simpson (1995). Рассчитывали такие показатели насосной функции ЛЖ, как ударный объем левого желудочка (УО) в мл, с его пересчетом на 1 квадратный метр поверхности тела – сердечный индекс (СИ) в мл/м², показатель минутного объема (МО) сердца, используя частоту сердечных сокращений и значения средне-гемодинамического АД, расчетным методом, по формулам вычислялась величина общего периферического сосудистого сопротивления кровотоку (ОПСС) в дин/сек/см-5, его величину соотносили с поверхностью тела исследованного вычисляя как произведение ОПСС на площадь поверхности тела в м² – величину удельного периферического сосудистого сопротивления кровотоку (УПСС). Проводили измерение размеров левого предсердия (ЛП) и левого желудочка в см, оценивали систолическое давление в легочной артерии [153]. Для вычисления показателя массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) требовалась правильная идентификация границы "кровь-эндокард", а также границы "эпикард-перикард". В рекомендациях американского эхокардиографического общества (ASE) для оценки ММЛЖ рекомендуется использование формулы, основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения: $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм (Lang, RM. и др.) [154]. Данная формула может быть применена у пациентов без существенного изменения геометрии ЛЖ. Для более точной оценки применялось соотношение данных относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) и ММЛЖ. Показатель нормальной масса левого желудочка составлял у мужчин 50–102 г/м², у женщин – 44–88 г/м².

В проведенном исследовании для изучения динамики трансмитрального кровотока у гипертензивных больных с С2 стадией ХБП при лечении карведилолом и традиционными БАБ и для оценки сердечно-сосудистых рисков было обследовано 40 больных (13 мужчин и 27 женщин, средний возраст 59,0±8,32) с эссенциальной и нефрогенной АГ, с С2 стадией ХБП (СКФ 68,2±4,65 мл/мин/1,73 м²), с выделением групп пациентов

получавших карведилол (n=22) или традиционные БАБ (n=18). Всем пациентам выполнялась ЭхоКГ в режиме импульсноволнового доплеровского исследования. Определялись фракция выброса левого желудочка, скорость ранней (E_m , см/с) и поздней (A_m , см/с) диастолы, время изоволюмического расслабления (IVRT, мс) и отношение E_m/A_m в начале, через 3 месяца и через 6 месяцев лечения, с проведением статистической обработки. Трансторакальная эхокардиография была выполнена у 184 больных с АГ и у 12 пациентов в группе контроля.

2.2.10. Дизайн исследования

Первый этап. Определение сывороточного креатинина и рСКФ и разделение больных по стадиям тяжести ХБП. Оценка уровней мочевого экскреции биомаркеров канальцевого повреждения у больных АГ с различными стадиями ХБП и альбуминурией.

Второй этап. Выбор препаратов с нефропротективными свойствами для проведения продолжительной гипотензивной терапии у больных с С2 и С3а стадиями ХБП.

Третий этап. Амбулаторный мониторинг уровней мочевых биомаркеров в период продолжительной терапии гипотензивными препаратами с нефропротективными свойствами у пациентов с первичной и нефрогенной гипертензией с целью выявления наиболее эффективных и безопасных медикаментозных сочетаний.

2.2.11 Критерии исключения

В выборку не включали данные пациентов с декомпенсированными формами сердечной и дыхательной недостаточности, астмой, сахарным диабетом, АГ 3-й стадии, терминальными стадиями злокачественных опухолей, гепатитами и циррозами печени, перенесших нефрэктомия, ХБП

С4 и С5 стадий, гломерулонефритом, ожирением 2-3-й степени. Случаи смерти больных за период наблюдения не были включены в основную статистику исследования.

2.2.12 Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе методов вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических критериев, используя пакет компьютерных программ Word 98, Excel 98, Access 2000, Statgraf. StatSoft, США и SPSS v. 17.0 [132]. Числовые данные представлены в абсолютных цифрах и %. Нормальность распределения признаков оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка для малых выборок. Показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $M \pm SD$ (M – средняя, SD – стандартное квадратическое отклонение). Поскольку характер распределения большинства описываемых признаков отличался от нормального, значения таких количественных переменных представлены в формате медианы и квартилей в виде $Me (Q25-Q75)$. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат. Для оценки значимости различий между независимыми группами признаков использовался тест Манна–Уитни. Оценка взаимосвязи между признаками определялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность различий между средними величинами определяли по t -критерию Стьюдента. При проверке гипотез критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Для характеристики диагностической значимости NGAL и KIM-1 мочи был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). С этой целью рассчитывали AUC (площадь под ROC-кривой) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) и определяли чувствительность и специфичность каждого биомаркера [155, 156]. ROC-

кривая – это график истинно положительного уровня (чувствительность) в зависимости от ложноположительного уровня (100-специфичность) для различных точек отсечения параметра. Каждая точка на ROC-кривой представляет пару чувствительность/специфичность, соответствующую определенному порогу принятия решения. Площадь под ROC-кривой (AUC) — это мера того, насколько хорошо параметр может различать две диагностические группы (больной/нормальный). MedCalc создает полный отчет о чувствительности/специфичности. ROC-кривая является основополагающим инструментом для оценки диагностических тестов. Тест с идеальной дискриминацией (отсутствие перекрытия двух распределений) имеет кривую ROC, проходящую через верхний левый угол (100% чувствительность, 100% специфичность), чем ближе кривая ROC к верхнему левому углу, тем выше общая точность теста [157, 158].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка эффективности использования мочевых биомаркеров канальцевого повреждения и экскреции альбумина с мочой в диагностике ранних признаков повреждения почек у недиабетических больных артериальной гипертензией с компенсированными стадиями хронической болезни почек

Всем пациентам с АГ после поступления в стационар было проведено комплексное нефроурологическое обследование, измерение значений «офисного» АД, определение в первой утренней порции мочи креатинина, альбумина и биомаркеров NGAL и KIM-1.

Сравнительный анализ информативности определения NGAL и KIM-1 мочи в оценке повреждения почечных канальцев и интерстициальной ткани почек был проведен в 3 группах пациентов с АГ, включая лиц с сохраненной почечной функцией (ХБП С1 средняя СКФ $95,2 \pm 8,03$ мл/мин/1,73 м²), легкой дисфункцией почек (ХБП С2 с СКФ $67,7 \pm 4,92$ мл/мин/1,73 м²) и почечной недостаточностью (ХБП С3а с СКФ $55,8 \pm 4,44$ мл/мин/1,73 м²) (табл.3.1.)

Таблица 3.1.Общая характеристика больных АГ и ХБП в группах сравнения

Показатель	Общая группа пациентов n = 52	Пациенты, разделенные по величине СКФ, мл/мин/1,73 м ²			Пациенты с альбуминурией <10 мг/г UCr n = 12
		> 90 n = 19	60–90 n = 21	< 60 n = 12	
0	1	2	3	4	5
Средний возраст	60,2 ± 6,54	61,0 ± 6,97	59,5 ± 6,38	60,5 ± 6,79	59,5 ± 7,23
Пол (муж/жен) n	17/35	5/14	7/14	5/7	4/8

Продолжение таблицы 3.1

0	1	2	3	4	5
ИМТ, кг/м ²	31,0 ± 5,18	29,3 ± 4,51	31,9 ± 5,77	31,6 ± 4,76	34,1 ± 5,38
Длительность АГ, годы	12,0 ± 8,54	14,3 ± 9,43	12,3 ± 8,59	8,08 ± 5,68	12,1 ± 9,72
Степень АГ (2/3), п	43/9	17/2	18/3	8/4	9/3
САД, мм рт. ст.	175,9 ± 10,9	177,9 ± 9,82	174,3 ± 11,9	175,4 ± 11,3	172,7 ± 8,65
ДАД, мм рт. ст.	106,1 ± 7,54	106,8 ± 6,23	105,6 ± 5,36	105,7 ± 7,14	107,2 ± 5,34
SCr, мкмоль/л	89,4 ± 22,3	74,8 ± 9,30	91,8 ± 23,3	108,6 ± 19,8	94,5 ± 26,5
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,1 ± 17,2	95,2 ± 8,03	67,9 ± 5,34	55,8 ± 4,44	68,2 ± 12,9
Альбуминурия мг/г UCr	6,88 (4,60–14,0)	5,90 (3,94–8,85)	6,58 (3,90–14,0)	7,13 (4,85–15,1)	23,4 (18,0–36,4)
NGAL мочи, нг/мл	4,35 (2,08–7,20)	2,56 (1,33–3,86)	4,35 (2,00–7,20)	4,98 (2,83–10,5)	4,23 (2,04–5,42)
KIM-1 мочи, нг/мл	1,71 (0,52–3,01)	0,92 (0,23–2,85)	1,71 (0,40–3,25)	2,08 (1,64–2,95)	2,12 (1,41–2,78)

Предварительная оценка функции почек в общей группе больных АГ показала, что у 12 из 52 (23,1%) выявляется повышенный по сравнению с контролем уровень альбуминурии, превышающий 10 мг/г UCr. В связи с этим дополнительно была выделена группа пациентов с альбуминурией в диапазоне 10–29 мг/г UCr, который соответствует верхним значениям альбуминурии A1 и является маркером повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности. При оценке величины альбуминурии и содержания NGAL и KIM-1 в моче исследованных пациентов с АГ в 3 выделенных группах, средние значения концентрации обоих биомаркеров в моче у пациентов с сохраненной функцией почек существенно не изменились по сравнению с их контрольным уровнем, что указывает на отсутствие достаточно выраженного тубулоинтерстициального повреждения почек в этой группе пациентов. Результаты, полученные при анализе содержания NGAL и KIM-1 в моче больных с легкой дисфункцией почек у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², оказались неоднозначными. В моче пациентов с ХБП С2 и С3а стадий

отмечен нарастающий прирост концентрации NGAL соответственно в 3,43 раза ($p < 0,05$) и 3,92 раза ($p < 0,05$), в то время как содержание KIM-1 в моче больных с легкой дисфункцией почек значимо не изменилось, хотя и имело тенденцию к увеличению, а в группе пациентов с ХБП С3а стадии возросло в 2,06 раза ($p < 0,05$). (рис. 3.1)

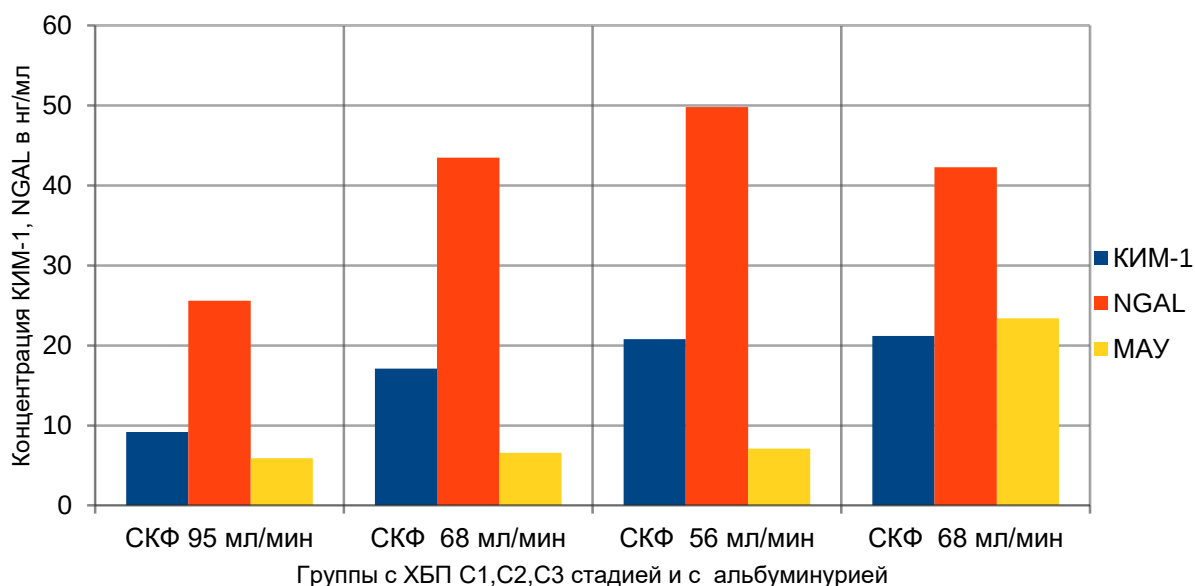


Рисунок 3.1.– Концентрация биомаркеров KIM-1, NGAL и альбумина в моче больных АГ в группах с ХБП C1-C3 и с альбуминурией

Для уточнения диагностической ценности биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи при раннем выявлении тубулоинтерстициального повреждения почек у больных АГ с ХБП C2 стадии дополнительно был проведен ROC-анализ (рис. 3.2). Количественная интерпретация ROC даёт показатель AUC (Area Under Curve) — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. AUC для содержания NGAL в моче этой группы пациентов составила 0,78 (95 % ДИ: 0,70–0,86; $p < 0,001$), специфичность 89,6 %, чувствительность 66,7 %. Аналогичные показатели для KIM-1 AUC — 0,72 (95 % ДИ: 0,64–0,80; $p < 0,001$), специфичность 85,3 %, чувствительность — 16,7 %.

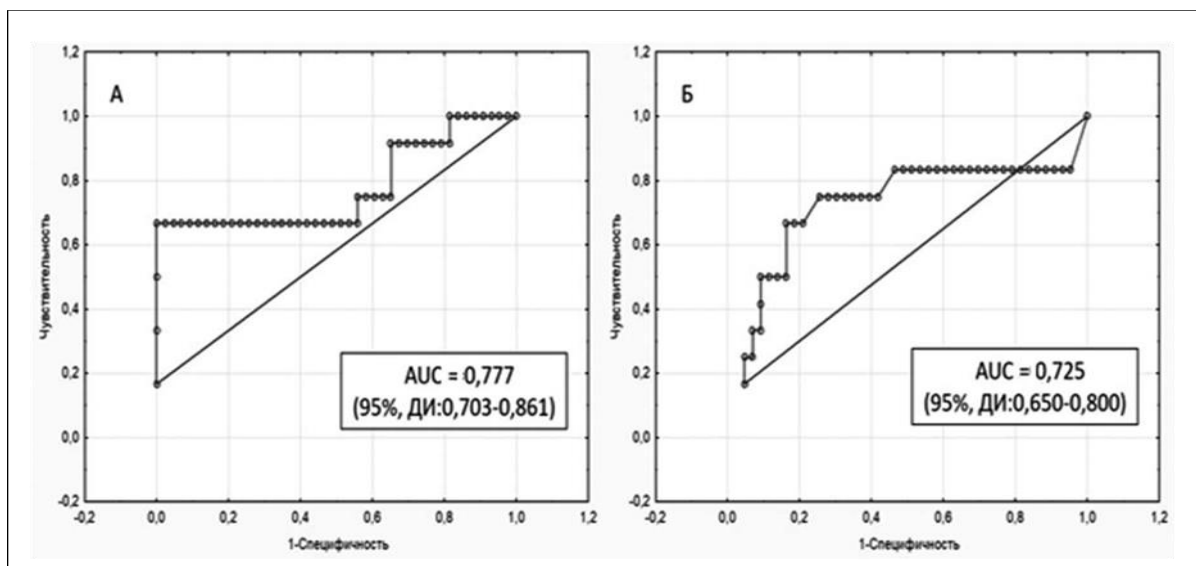


Рисунок 3.2 — Диагностическая ценность определения NGAL(А) и KIM-1 (Б) в моче для выявления тубуло-интерстициального повреждения почек у больных АГ с ХБП С2 стадии

Данные, полученные в выделенной группе больных АГ с повышенным уровнем альбуминурии А1, косвенно подтверждают более высокую, по сравнению с KIM-1, диагностическую значимость NGAL мочи для идентификации повреждения почечного тубулоинтерстиция на ранних этапах формирования гипертонической нефропатии. В этой группе пациентов с уровнем альбуминурии $26,8 \pm 17,4$ мг/г UCr и величиной СКФ $68,2 \pm 12,9$ мл/мин/1,73 м², соответствующей С2 стадии ХБП, прирост концентрации NGAL в моче составил 3,33 раза ($p < 0,05$), в то время как содержание KIM-1 в моче этих же больных возросло только в 2,10 раза ($p < 0,05$) (табл. 3.2.). Расчет коэффициента корреляции Пирсона выявил связь NGAL и KIM-1 мочи с показателями, характеризующими степень тяжести АГ, ее длительность и функциональное состояние почек. В общей группе больных АГ с нарушенной функцией почек было подтверждено наличие связи обоих биомаркеров с уровнем SCr и величиной СКФ. Значения коэффициента корреляции «r» для NGAL составили при этом соответственно $r = 0,36$ ($p = 0,036$) и $r = -0,46$ ($p = 0,006$), а аналогичные показатели для KIM-1 — $r = 0,33$ ($p = 0,045$) и $r = 0,48$ ($p = 0,004$). В группе больных АГ с С2 стадией ХБП уровень NGAL мочи тесно коррелировал с тяжестью АГ ($r = 0,89$, $p < 0,001$) и ее

длительностью ($r = 0,89$, $p < 0,001$). Результаты исследования показывают, что уровни NGAL и KIM-1 мочи в группе больных АГ с сохраненной функцией почек (СКФ $95,2 \pm 8,03$ мл/мин/1,73 м²) не отличаются от аналогичных показателей лиц контрольной группы, что прямо указывает на отсутствие достаточно выраженного повреждения почечных канальцев и тубулоинтерстиция почек в этой категории пациентов. Ранее похожие результаты были получены нами при изучении диагностической ценности NGAL и KIM-1 мочи в аналогичной по составу группе больных АГ с СКФ $90,2 \pm 15,4$ мл/мин/1,73 м², разделенных на подгруппы по степени тяжести АГ [133], и у недиабетических больных АГ с сохраненной функцией почек [134]. Выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у больных АГ на ранней С2 стадии ХБП может быть дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором, который не только ухудшает прогноз течения ХБП, но и указывает на возможное повышение риска инфаркта миокарда и других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, характерных для легкой дисфункции почек. Исходя из этого, мы сравнили диагностические возможности NGAL и KIM-1 в этой категории пациентов. При оценке изменения уровней этих биомаркеров в моче установлено, что содержание NGAL в группе лиц с С2 стадией ХБП возрастает по сравнению с контролем в 3,43 ($p < 0,05$), в то время как концентрация KIM-1 не изменяется, хотя и имеет тенденцию к увеличению (табл. 3.2.). Проведенный в исследовании ROC-анализ подтвердил, что NGAL обладает по сравнению с KIM-1 значительно более высокой диагностической ценностью для выявления тубулоинтерстициального повреждения почек у больных АГ с С2 стадией ХБП, превосходя KIM-1 как по величине AUC, так и особенно — по степени чувствительности, отражающей прогностическую ценность положительных результатов лабораторного исследования (66,7 % против 16,7 %). В этой же группе пациентов отмечена тесная корреляция концентрации NGAL в моче с тяжестью АГ и ее длительностью, что косвенно свидетельствует о ведущей

роли повышения АД в формировании повреждения тубулоинтерстиция у больных АГ без сопутствующего СД или заболевания почек.

Таблица 3.2. Показатели альбуминурии и концентрация в моче биомаркеров NGAL и KIM1 у больных АГ и ХБП различной тяжести

Показатели	Группа контроля n = 15	Пациенты, разделенные по величине СКФ, мл/мин/1,73 м ²			Пациенты с альбуминурией > 10 мг/г Сг n = 12
		> 90 n = 19	60–90 n = 21	< 60 n = 12	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	111,3 ± 7,36	95,2 ± 8,03*	67,9 ± 5,34*	55,8 ± 4,44*	68,2 ± 12,9*
Альбуминурия, мг/г UCr	2,27 (1,75–3,12)	5,90 (3,94–8,85)*	6,58 (3,90–4,0)*	7,13 (4,85–5,1)*	23,4 (18,0–36,4)*
NGAL мочи, нг/мл	1,27 (1,12–2,40)	2,56 (1,33–3,86)	4,35 (2,00–7,20)*	4,98 (2,83–0,5)*	4,23 (2,04–5,42)*
KIM-1 мочи, нг/мл	1,01 (0,64–1,64)	0,92 (0,23–2,85)	1,71 (0,40–3,25)	2,08 (1,64–,95)*	2,12 (1,41–2,78)*

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что NGAL мочи является чувствительным биомаркером, который идентифицирует тубулоинтерстициальное повреждение у больных АГ без СД и заболевания почек на ранней стадии дисфункции почек. KIM-1 мочи представляет собой более инертный биомаркер, который выявляет тубулоинтерстициальное повреждение у пациентов с АГ без СД и заболевания почек при более выраженной дисфункции почек.

3.2. Влияние терапии карведилолом и БАБ 2-го поколения на альбуминурию и мочевую экскрецию биомаркеров канальцевого повреждения почек у недиабетических больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек

Лечение было проведено у 44 больных (20 мужчин и 24 женщины, возраст от 40 до 78, средний возраст $57,0 \pm 9,9$ года) с эссенциальной и нефрогенной АГ, которые по уровню СКФ были разделены на группы с С2 стадией ХБП (п = 29) и С3а стадией ХБП (п = 15). Для сравнения нефропротективного действия БАБ двух поколений в каждой из этих категорий были выделены группы больных, которым в дополнении к лекарственной терапии назначались карведилол (группа 1) или метопролол и бисопролол (группа 2). Влияние препаратов на тубулоинтерстициальное и клубочковое повреждение почек оценивали по изменению содержания в моче биомаркеров NGAL, KIM-1 и альбумина по стандартным методикам, исходно и спустя 3 и 6 месяцев гипотензивного лечения. Средние исходные, значения СКФ в двух группах пациентов были сопоставимы и мало отличались, как и число больных с ХБП С2 и С3а стадии (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Динамика показателей азотовыделительной функции и стадий ХБП через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии карведилолом и БАБ 2-го поколения у больных первичной и нефрогенной АГ

Показатели	Терапия карведилолом в комбинации Группа 1 (п=22)	Терапия БАБ 2-го поколения в комбинации Группа 2 (п=22)	Различие в %. p1-2
0	1	2	3
СКФ (в мл/мин/1,73 м ²) исх.	68,66 (38,24–114,52)	69,18 (49,9–114,36)	1,5%; p>0,5
СКФ ч/з 3 мес. % от исх.	80,63 (59,37–97,25) +14,9%	81,91 (65,13–114) + 15,6%	1,4%; p>0,5 -
СКФ ч/з 6 мес. % от исх	81,37 (50,34–95,25) +15,1% .	81,72 (43,32–115,35) + 15,4%	1,4%; p>0,2 -

Продолжение таблицы 3.3

0	1	2	3
SCr. мкмоль/л, исх.	92,53 (64,36–130,21)	96,77 (65,63–148,89)	4,2%; $p>0,3$
SCr. ч/з 3 мес. % от исх.	79,9 (57,2–124,3) - 13,6%	84,6 (44,5–120,1) - 12,5%.	14,7%; $p>0,1$ -
SCr. через 6 мес. % от исх.	77,24 (56,73–104,26) - 16,5%	82,57 (64,62–118,71) - 14,7%	5,3%; $p>0,3$ -
C2 исх.п	13 из 22 (59,1%)	16 из 22 (72,7%)	9,1%; $p>0,$
C3a исх. п	9 из 22 (41 %)	6 из 22 (27,3%)	9,1%; $p>0,2$
C2 ч/з 6 мес.п	15 из 22 (68,2%)	15 из 22 (68,2%)	-
C3a ч/з 6 мес.п	6 из 22 (27,3%)	6 из 22 (27,3%)	-
Снижение стадии ХБП п	16 из 21 (76,2%)	13 из 21 (61,9%)	14,3%; $p>0,1$
Увеличение стадии ХБП п	4 из 21 (19%)	8 из 21 (38,1%)	19,1%; $p<0,05$
Без динамики стадии ХБП п	1 из 21 (4,8%)	-	-
ОПП исх.,п	-	-	-
ОПП ч/з 3 мес.,п	2 из 15 (13,3%)	1 из 12 (8,3%)	5%; $p>0,3$
ОПП ч/з 6 мес.,п	1 из 17 (5,9%)	1 из 18 (5,5%)	1,4%; $p>0,5$

Число случаев острого повреждения почек через 3 и 6 мес. лечения в обеих группах не превысило 3 случаев (13,3%). Концентрация SCr под влиянием терапии снижалась в обеих группах более чем на 12% за 3 мес. наблюдения, а через 6 мес. это снижение в группе карведилола составило 16,5% и было на грани статистической достоверности ($p=0,05$). Динамика снижения тяжести ХБП была более выражена в 1-ой группе, а во 2-й группе у пациентов, получавших терапию БАБ 2-го поколения показатель увеличения тяжести и стадии заболевания увеличивался на 19,1%, ($p < 0,05$) от исходного уровня.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженном снижении уровня SCr в группе больных, получавших карведилол за период гипотензивного лечения свыше 6 мес.

Исходно, до начала гипотензивной терапии мочевая экскреция альбумина была значительно большей в 1-й группе, в среднем на 45,4%, ($p < 0,001$), в то же время доля больных с патологически высокими значениями альбумина (15 мг/на 1 г UCr) была примерно одинаковой в двух группах (22,7 и 19%), что может свидетельствовать об исходно более тяжелом

повреждении базальной мембраны и гломерулярного фильтра у пациентов получавших терапию карведилолом (табл. 3.4). Аналогичное различие сохранялось и при лечении через 3 и 6 мес. наблюдения, что свидетельствует об анатомических, а не функциональных причинах альбуминурии и малом влиянии комбинированной гипотензивной терапии различными поколениями БАБ и иАПФ на этот симптом хронического повреждения почек при АГ.

Таблица 3.4. Динамика показателей альбуминурии и экскреции с мочой биомаркеров КИМ-1 и NGAL через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии карведилолом и БАБ 2-го поколения у больных первичной и нефрогенной АГ и ХБП.

Показатели	Терапия карведилолом в комбинации Группа 1(п=22)	Терапия БАБ 2-го пок. в комбинации Группа 2(п=22)	Различие в %. p1-2
0	1	2	3
МАУ.(мг/1г UCr)исх	17,64 (1,27–45,16)	9,58 (1,47–33,35)	45,4%; p<0,001
1 мг и менее	2 из 22 (9,1%)	1 из 22 (4,7%)	4,4%; p>0,5
15 мг и более	5 из 22 (22,7%)	4 из 22 (19%)	3,7%; p>0,5
МАУ ч/з 3 мес.	17,87 (0,81–21,63)	7,33 (2,84–9,67)	58,9%; p < 0,001
1мг и менее	2 из 15 (13,3%)	-	-
15 мг и более	4 из 15 (26,7%)	1 из 13 (7,7%)	19%; p<0,05
% от исх.	+ 1,1%; p>0,5	-23,5%; p<0,03	24,6%; p<0,03
Увеличение	8 из 15 (53,3%)	6 из 12 (50%)	3,3%; p>0,5
Снижение	7 из 15 (46,7%)	5 из 12 (41,7%)	5,0%; p>0,5
МАУ ч/з 6 мес.	21,26 (1,37–43,36)	12,92 (2,63–23,74)	39,1%; p<0,001
1 мг и менее	1 из 16 (6,2%)	-	-
15 мг и более	5 из 16 (31,2%)	6 из 18 (33,3%)	1,9%; p>0,5
% от исх.	+ 19,0%; p=0,05	+ 25,7%; p<0,02	8,8%; p>0,3
Увеличение	8 из 16 (50%)	9 из 17 (53%)	3%; p>0,5
Снижение	8 из 16 (50%)	8 из 17 (47%)	3%; p>0,5
КИМ 1(нг/мл)исх.	2,53 (0,59–8,24)	3,04 (0,39–6,86)	16,8%; p=0,05
4,3 нг/мл и более	1 из 22 (4,5%)	5 из 22 (23,8%)	18,8%; p<0,05
КИМ 1, ч/з 3 мес.	1,14 (0,06–4,25)	1,65 (0,21–5,68)	33,3%; p<0,01
4,3 нг/мл и более	-	1 из 12 (8,3%)	-
% от исх.	- 56,5% ; p<0,001	- 45,6%; p<0,001	10,9%; p>0,2
Увеличение	3 из 14 (21,5%)	1 из 12 (8,3%)	13,2%; p>0,2
Снижение	11 из 14 (78,5%)	11 из 12 (91,7%)	13,2%; p>0,2

Продолжение таблицы 3.4

0	1	2	3
КИМ 1, ч/з 6 мес. 4,3 нг/мл и более % от исх. Увеличение Снижение	1,23 (0,06–5,47) 1 из 15 (6,7%) - 51,4%; $p < 0,001$ 2 из 15 (13,3%) 13 из 15 (86,7%)	1,25 (0,19–4,83) 1 из 19 (5,3%) - 59,1%; $p < 0,001$ 3 из 19 (15,8%) 16 из 19 (84,2%)	1,5%; $p > 0,5$ 1,4%; $p > 0,5$ 7,7%; $p > 0,3$ 2,7%; $p > 0,5$ 2,5%; $p > 0,5$
NGAL, нг/мл. исх. 9,8 нг/мл и более	8,07 (0,18–18,17) 3 из 22 (14,4%)	3,15 (0,26–6,34) -	60,7%; $p < 0,001$ -
NGAL, ч/з 3 мес. 9,8 нг/мл и более % от исх. Увеличение Снижение	3,33 (0,17–7,92) - - 59,1%; $p < 0,001$ 5 из 12 (41,7%) 7 из 12 (58,3%)	6,14 (0,84–12,4) 2 из 13 (15,4%) + 48,7%; $p < 0,001$ 8 из 13 (61,5%) 5 из 13 (38,5%)	46,2%; $p < 0,001$ - 107,8%; $p < 0,001$ 20,2%; $p < 0,03$ 35,2%; $p < 0,001$
NGAL, ч/з 6 мес. 9,8 нг/мл и более % от исх. Увеличение Снижение	2,52 (0,13–3,52) 1 из 16 (6,2%) - 68,8%; $p < 0,001$ 1 из 16 (6,2%) 14 из 16 (87,6%)	3,51 (0,42–7,37) 1 из 19 (5,3%) + 10,2%; $p > 0,2$ 6 из 19 (31,6%) 13 из 19 (68,4%)	28,2%; $p < 0,02$ 0,9%; $p > 0,5$ 79%; $p < 0,001$ 25,4%; $p < 0,02$ 22,5%; $p < 0,03$

Через 3 мес. непрерывной гипотензивной терапии, при стабильном достижении целевых значений АД (не выше 140/80 мм рт.ст.) у всех без исключения пациентов в двух группах, динамика альбуминурии была различной. Так у пациентов, получавших карведилол в сочетании с другими гипотензивными средствами, средний уровень альбуминурии не снижался по сравнению с исходным, а во второй группе пациентов, получавших БАБ второй генерации, снизился почти на четверть, и различия в группах составляли 24,6% ($p < 0,03$). Через 6 мес. гипотензивной терапии различия по степени прироста средних значений альбуминурии в группах пациентов оказались минимальными и не превышали 8,8% ($p > 0,3$). Во 2-й группе пациентов средний исходный уровень концентрации в моче КИМ-1 был выше на 16,8% ($p = 0,05$). При этом число пациентов с аномально высокими значениями показателя достоверно превышало их количество в 1-й группе, на 18,8% ($p < 0,05$), что может отражать более тяжелое повреждение эпителия проксимальных канальцев у больных с ХБП в этой группе. Через 3 мес. гипотензивной терапии с применением БАБ в 1-й группе уровень этого показателя почечной патологии снизился более чем на 56,5%, ($p < 0,001$). Во

второй группе снижение уровня КИМ-1 было не менее значимым, а степень различия между группами не превысила 10,9% ($p > 0,2$). Эта тенденция сохранялась и через 6 мес. лечения. Такие данные, позволяют считать, что нефропротективный эффект препарата в проксимальных канальцах почек сохраняется и не снижается при продолжительном его приеме, без признаков развития медикаментозной толерантности.

Исходный уровень NGAL был в 2,5 раза выше в 1-й группе на 60,7% ($p < 0,001$), что свидетельствует о преобладании воспалительных процессов в механизмах повреждения почечных структур у пациентов, получавших карведилол. Через 3 мес. гипотензивной терапии карведилолом в сочетании, средние значения этого биомаркера снизились достоверно на 59,1% ($p < 0,001$), в то время, как во 2-й группе пациентов, получавших терапию БАБ 2-го поколения в сочетании, отмечалось достоверное увеличение средних значений показателя в 1,94 раза ($p < 0,001$). Через 6 мес. эта тенденция сохранилась в 1-й группе, а снижение концентрации NGAL от исходного составило 68,8% ($p < 0,001$) (рис.3.3.). Во 2-й группе показатель в среднем увеличился на 10,2%, а суммарное различие в его динамике от исходных уровней между группами составило 79%, ($p < 0,001$).

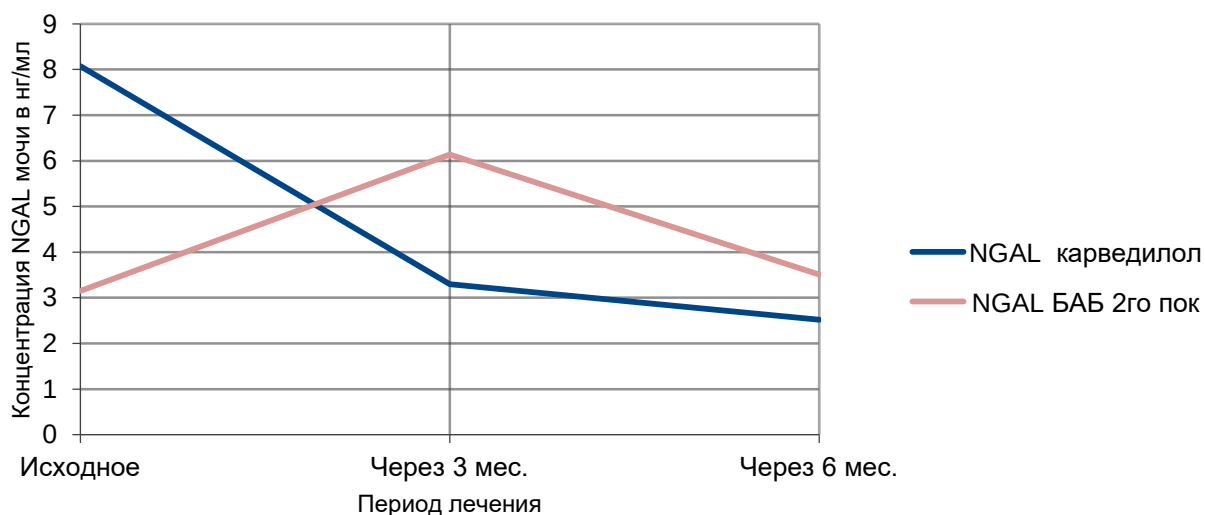


Рисунок 3.3 — Динамика мочевого экскреции биомаркера NGAL в группах больных АГ и ХБП получавших терапию карведилолом и БАБ 2-го поколения

Тем самым, полученные данные свидетельствуют о том, что применение карведилола в сочетанной гипотензивной терапии сопровождалось у пациентов с АГ и ХБП значимым снижением уровня биомаркера повреждения проксимальных и дистальных почечных канальцев NGAL, что не наблюдалось при сходной по длительности сочетанной гипотензивной терапии препаратами БАБ 2-го поколения во 2-й группе пациентов.

Следующий вопрос, который мы изучили по материалам данного исследования, заключался в том, как была связана эффективность нефропротективной гипотензивной терапии карведилолом и препаратами БАБ 2-го поколения с исходной степенью тяжести ХБП у исследуемых пациентов. Для этого по значениям СКФ больных разделили на две группы: с легким снижением СКФ с ХБП С2 стадии (группа 1) и с умеренным нарушением азотовыведения, соответствующим С3а стадии ХБП (группа 2) (рис. 3.4).

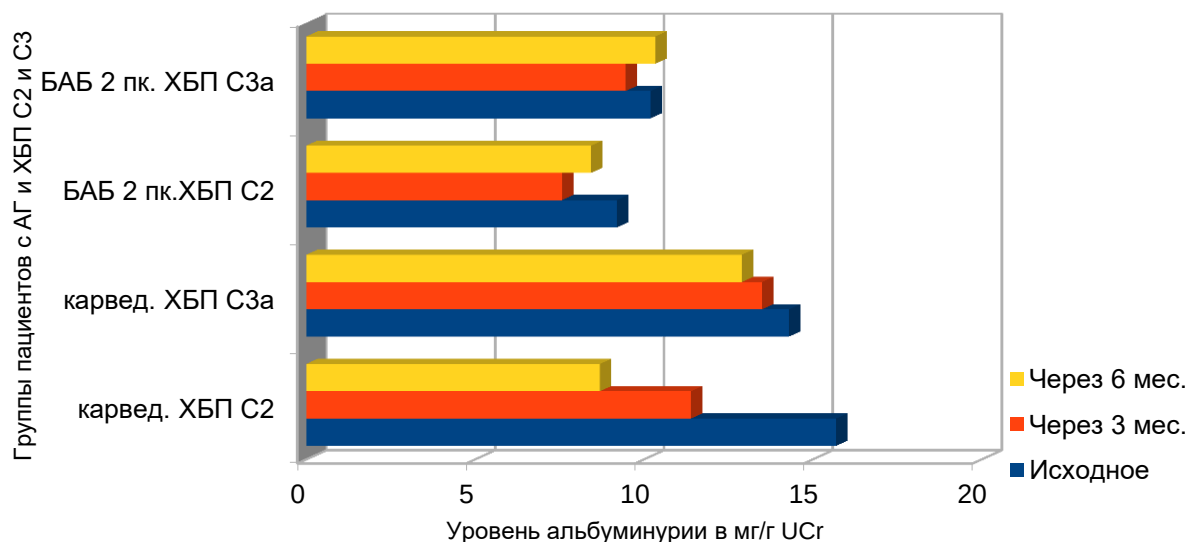


Рисунок 3.4 — Динамика альбуминурии в группах пациентов с АГ и различной тяжестью ХБП получавших гипотензивную терапию карведилолом или БАБ 2-го поколения через 3 и 6 мес. лечения

Под влиянием гипотензивной терапии карведилолом в 1-й группе пациентов уровень альбуминурии значимо снижался через 3 и 6 мес. лечения

на 31,7% ($p < 0,05$) и 57,4 % ($p < 0,05$) соответственно от исходных значений, а во 2-й группе достоверной динамики альбуминурии не наблюдалось. В обеих группах больных, принимавших препараты БАБ 2-го поколения, значимых изменений в динамике альбуминурии также не отмечалось.

Исходный уровень концентрации в моче биомаркера канальцевого повреждения КИМ-1 до начала терапии был в 1,8 раза достоверно выше у пациентов 2-й группы, с более тяжелым течением ХБП, и снижался через 3 и 6 мес. на 63 и 46% от исходного уровня соответственно (табл. 3.5).

Таблица 3.5. Динамика показателей альбуминурии и экскреции с мочой биомаркеров КИМ-1 и NGAL через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии карведилолом у больных АГ и ХБП С2 и С3а стадии

Показатели	Терапия карведилолом в комбинации Группа 1 с ХБП С2 (n=14)	Терапия карведилолом в комбинации Группа 2 с ХБП С3 а (n=11)	Различие в %. p1-2
МАУ(мг/г UCr) исх	15,7 (5,21–61,74)	13,8 (1,2–26,19)	2,8%; $p>0,5$
МАУ через 3 мес. % от исх..	11,4 (3,34–31,71) - 31,7%; $p<0,05$	14,6 (1,25–33,23) + 5,6%; $p>0,05$;	36,5%; $p<0,01$ 24,6%; $p<0,03$
МАУ через 6 мес. % от исх.	8,7 (1,93–43,82) - 57,4%; $p<0,03$	16,3 (1,24–30,17) 16,6%; $p<0,001$	16,6%; $p=0,05$ 63,5%; $p<0,001$
КИМ 1 (нг/мл) исх.	1,96 (0,27–3,83)	3,48 (1,29–9,47)	45,4%; $p<0,001$
КИМ 1, ч/з 3 мес. % от исх.	1,03 (0,13–4,12) - 45,8%; $p<0,001$.	1,28 (0,06–2,97) - 63,2%; $p<0,001$	19,5%; $p < 0,05$ 17,4%; $p<0,05$
КИМ 1, ч/з 6 мес % от исх.	0,65 (0,13–1,36) - 65,8%; $p<0,001$	1,87 (0,02–4,74) - 46,3%; $p<0,001$	65,2%; $p< 0,001$ 19,5%; $p<0,05$
NGAL (нг/мл.)исх.,	8,88 (1,87–27,19)	4,79 (3,24–7,32)	46,0%; $p<0,001$
NGAL, ч/з 3 мес. % от исх.	3,44 (0,17–9,14) - 61,7%; $p<0,001$	2,86 (2,02–3,58) - 41,5%; $p<0,001$	17,6%; $p<0,05$ 20,2%; $p<0,03$
NGAL, через 6 мес % от исх.	2,47 (0,13–4,53) - 72,2%; $p<0,001$	2,68 (1,82–4,24) -45,7%; $p<0,001$	5%; $p>0,5$ 26,5%; $p<0,02$

В первой группе снижение уровня КИМ-1 было однонаправленным и сходным по величине с показателями 2-й группы, что свидетельствует о положительном влиянии карведилола и других компонентов сочетанной гипотензивной терапии на состояние и функцию проксимальных канальцев

нефронов у этих пациентов, независимо от степени нарушения азотовыделительной функции почки. В 1-й группе пациентов средние исходные значения концентрации в моче NGAL, были выше в 1,85 раза (на 46,0%; $p < 0,001$), имевших менее выраженные нарушения экскреции почками SCr. Под влиянием сочетанной гипотензивной терапии карведилолом через 3 и 6 мес. наблюдалось достоверное и существенное снижение этого показателя у пациентов в обеих группах, которое было более выражено у больных с ХБП С2 стадии. Эти данные позволяют предполагать, что положительное влияние карведилола на состояние канальцевой функции почек, при продолжительной комплексной гипотензивной терапии у больных с разными механизмами и причинами АГ, реализуется как при умеренном, так и значительно сниженном уровне азотовыделительной функции почек и СКФ. Сравнение в группах пациентов с АГ и разными стадиями ХБП, получавших сочетанную гипотензивную терапию препаратами БАБ-2-го поколения позволило установить, что через 3 мес. лечения наблюдалось умеренное снижение альбуминурии у больных с начальными стадиями ХБП (группа 1), не более 18% от исходного уровня, а через 6 мес. лечения этот эффект существенно снижался. Таким образом, улучшение почечного азотовыведения в группах больных с ХБП С3а стадии было выраженным и достоверным, превышая исходный уровень на 40% через 3 и 6 мес. терапии. При этом антиальбуминурический эффект этих препаратов был связан с исходным состоянием азотовыделительной функции почек и возрастал у пациентов 2-й группы в процессе гипотензивного лечения. Сочетанная гипотензивная терапия БАБ 2-го поколения положительно влияла на функцию проксимальных почечных канальцев и уровень мочевого концентрации биомаркера КИМ-1 в 1-й группе пациентов через 3 и 6 мес. лечения снижался более чем на 60% от исходного уровня (табл. 3.6).

Таблица 3.6. Динамика показателей альбуминурии и экскреции с мочой биомаркеров KIM-1 и NGAL через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии БАБ 2-го поколения в двух группах больных АГ и ХБП С2 и С3а стадии.

Показатели	Терапия БАБ 2-го поколения в комбинации. Группа 1, с ХБП С2 (n=13)	Терапия БАБ 2-го поколения в комбинации. Группа 2, с ХБП С3а (n=10)	Различие в %. p1-2
МАУ(мг/гUCr)исх	9,3 (1,27–17,53)	10,2 (2,44–23,73)	22,99%; p>0,3
МАУ ч/р 3 мес. % от исх.	7,57 (2,58–13,63) -21,4%; p>0,05	9,5 (2,67–9,74) -7,2%; p>0,05	31%; p<0,01 31,1%; p<0,01
МАУ ч/з 6 мес. % от исх.	8,44 (2,62–21,31) - 10,2%; p>0,3	10,3 (2,52–12,37) 1,0%; p>0,05	27,6%; p<0,02 31,7%; p<0,01
KIM 1 (нг/мл) исх.	3,39 (0,52–7,08)	2,05 (0,39–6,59)	33,8%; p<0,01
KIM 1, ч/з 3 мес. % от исх.	1,33 (0,21–3,39) - 60,8%; p<0,001	3,38 (1,81–5,56) + 37,8%; p<0,001	59,7%;p<0,001 98,6%;p<0,001
KIM 1, ч/з 6 мес. % от исх.	1,24 (0,03–4,83) - 63,4%; p<0,001	1,26 (0,71–2,67) - 38,5%; p<0,001	1,6%; p>0,5 24,9%; p<0,03
NGAL(нг/мл).исх	2,89 (0,24–6,38)	3,66 (1,16–5,42)	21%; p<0,03
NGAL, ч/з 3 мес. % от исх.	5,61 (1,26–11,96) + 48,5%; p<0,001	7,93 (0,84–12,16) + 53,8%; p<0,001	29,2%; p<0,02 5,3%; p>0,3
NGAL, ч/з 6 мес. % от исх.	2,33 (0,42–5,92) - 19,4%; p<0,05	6,05 (1,26–14,37) + 39,5%; p<0,001	61,5%; p<0,001 58,9%; p<0,001

Напротив, устойчивое, однонаправленное, достоверное повышение уровня NGAL, в наблюдаемых периодах этой терапии, имело место у пациентов 2-й группы, на 53 и 39% от исходного значения соответственно, что позволяет предполагать наличие у них нефротоксичности и избыточности дозировок использованных гипотензивных препаратов и их сочетаний в условиях сниженной экскреторной функции почек. Лечение карведилолом пациентов с АГ и ХБП, получавших и сочетанную гипотензивную терапию, сопровождалось положительным влиянием препарата на функцию проксимальных и дистальных канальцев, оцениваемую по уровню мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL, но не на

показатели альбуминурии. Лечение БАБ 2-го поколения характеризовалось не снижением, а достоверным приростом уровня экскреции биомаркера канальцевого повреждения почек NGAL и через 3 и 6 мес. терапии у таких больных, что свидетельствует о выраженных различиях в нефропротективных свойствах у препаратов этих двух классов.

3.3. Сравнительная оценка динамики трансмитрального кровотока у больных артериальной гипертензией с С2 стадией хронической болезни почек с сохранной фракцией выброса левого желудочка сердца получавших лечение карведилолом и БАБ 2 -го поколения

В данном разделе анализируются результаты исследования 40 больных (13 мужчин и 27 женщин, средний возраст $59,0 \pm 8,32$) с эссенциальной и нефрогенной АГ, с С2 стадией ХБП (СКФ $68,2 \pm 4,65$ мл/мин/1,73 м²), с выделением групп пациентов получающих карведилол (n=22) или традиционные БАБ 2 поколения (n=18). Всем пациентам выполнялась ЭхоКГ в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования. Определяли фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), его структурно-функциональные показатели, оценивалась диастолическая функция сердца по кривой трансмитрального притока: пик Е – максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ; пик А – максимальная скорость позднего предсердного наполнения ЛЖ; DT – время замедления раннего диастолического наполнения, т.е. время от пика скорости Е до конца Е-волны; IVRT – время изоволюмического расслабления; соотношение Е/А, вначале, через 3 месяца и через 6 мес. лечения с проведением статистической обработки. В группе больных АГ с ХБП С2 стадии, принимавших карведилол в течение 6 месяцев наблюдалась тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка на 7,4%, что сопровождалось достоверными изменениями ранней Е (м/с) и поздней А (м/с) диастолы, времени изоволюмического расслабления (IVRT, мс) и отношения Е/А (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Эхокардиографические показатели внутрисердечной гемодинамики и трансмитрального кровотока у больных АГ и ХБП, получавших гипотензивную терапию карведилолом и БАБ 2-го поколения в течении 6 мес.

Показатели	Исходные значения n=22	Ч/з 6 мес. терапии карведилолом n=22	Исходные значения n=18	Ч/з 6 мес. терапии БАБ 2го пок n=18	Различия в % p1-2	Различия в % p3-4
0	1	2	3	4	5	6
Em, м/с	0,49 ± 0,07 (0,31-0,68)	0,63 ± 0,08 (0,47-0,85)	0,68 ± 0,09 (0,53-0,92)	0,72 ± 0,12 (0,58-0,96)	+22,2% p<0,03	+5,6% p>0,3
Am, м/с	0,77 ± 0,05 (0,58-0,89)	0,65 ± 0,07 (0,44-0,87)	0,83 ± 0,08 (0,69-0,97)	0,87 ± 0,09 (0,59-0,97)	-15,6% p>0,1	+4,5% p>0,3
Соотношение E/A	0,64 ± 0,06 (0,37-0,83)	0,97 ± 0,09 (0,80-1,16)	0,82 ± 0,08 (0,64-0,87)	0,85 ± 0,07 (0,67-0,97)	+34,0% p<0,01	+3,5% p>0,5
IVRT, мс	138 ± 2,0 (110-175)	109 ± 1,3 (93-126)	144 ± 2,2 (124-179)	135 ± 2,1 (117-158)	-21,0% p<0,03	-6,3% p>0,3
DT, мс	223 ± 4,2 (184-263)	178 ± 2,3 (147-194)	196 ± 3,1 (172-231)	182 ± 2,4 (170-224)	-20,2% P<0,03	-7,1% p>0,3
ИММЛЖ, г/м ² ПТ	182 ± 19,2 (148-203)	163 ± 13,7 (138-186)	171 ± 16,8 (139-193)	168 ± 15,5 (134-189)	-10,4% p>0,3	-1,8% p>0,5
ТЗСЛЖ, мм	14,2 ± 1,15 (11,3-16,7)	12,6 ± 0,72 (10,6-15,6)	13,4 ± 1,07 (11,7-16,1)	12,9 ± 0,98 (10,8-16,7)	-11,3% p>0,2	-3,7% p>0,5
ТМЖП, мм	13,8 ± 1,04 (12,3-16,8)	12,2 ± 0,68 (9,8-14,5)	13,1 ± 0,98 (11,2-15,8)	12,6 ± 0,77 (10,2-16,4)	-11,6% p>0,2	-3,5% p>0,5
ФВ ЛЖ, в %	54,5 ± 2,6 (48-63)	58,9 ± 3,5 (51-66)	58,3 ± 2,8 (52-65)	59,0 ± 3,2 (54-72)	+7,4% p>0,3	+1,2% p>0,5
КДР ЛЖ, см	5,52 ± 0,58 (4,73-6,88)	5,47 ± 0,43 (4,66-6,08)	5,12 ± 0,38 (4,57-6,83)	5,27 ± 0,47 (4,63-5,92)	-0,9% p>0,5	+2,8% p>0,5
КСР ЛЖ, см	3,72 ± 0,52 (2,79-3,11)	3,64 ± 0,46 (3,08-4,56)	3,88 ± 0,68 (3,21-4,90)	3,75 ± 0,59 (3,39-4,58)	-2,1% p>0,5	-3,3% p>0,5
КДО ЛЖ, мл	142 ± 6,2 (127-173)	13 ± 3,8 (116-172)	140 ± 4,9 (126-169)	144 ± 5,7 (130-167)	-2,0% p>0,5	-2,8% p>0,5
КСО ЛЖ мл	48,2 ± 6,9 (33,7-68,4)	47,7 ± 4,2 (36,9-62,1)	46,8 ± 5,5 (35,4-48,6)	45,9 ± 4,8 (39,2-59,5)	-1,0% p>0,5	-1,9% p>0,5

В группе пациентов получавших карведилол наблюдалось увеличение средних значений показателя максимальной скорости раннего быстрого наполнения ЛЖ (Em) на 22,2% (p < 0,03) и соотношения E/A на 34% (p < 0,03) (Рис. 3.5).

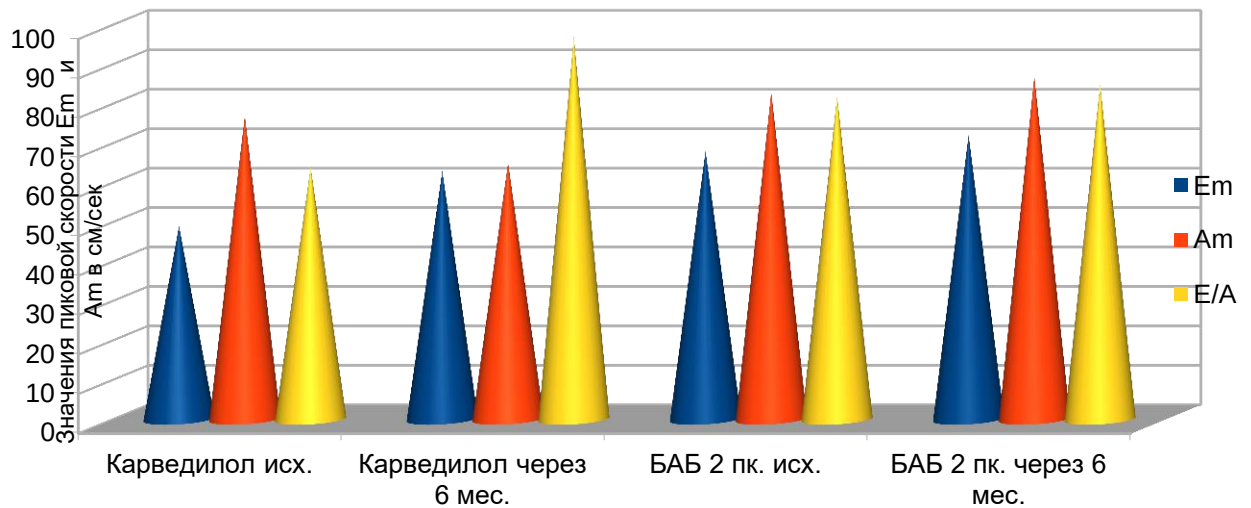


Рисунок 3.5. Динамика показателей трансмитрального кровотока через 6 мес. гипотензивной терапии карведилолом и БАБ 2-го поколения в у больных АГ и ХБП С2 стадии

У больных, получавших карведилол наблюдалось также снижение значений показателей DT и IVRT – на 20,2% ($p < 0,03$) и 21% ($p < 0,03$) соответственно. Наиболее существенными изменениями показателей внутрисердечной гемодинамики ЛЖ в группе больных, получавших лечение карведилолом, были снижение толщины миокарда и индекса массы миокарда (ИММЛЖ), который имел тенденцию к уменьшению на 10,4% ($p > 0,2$) за период лечения. В группе больных АГ с ХБП С2 стадии, получавших лечение БАБ метопрололом и атенололом в течение 6 месяцев, не было выявлено достоверных изменений в динамике вышеуказанных показателей. (рис. 3. 6)

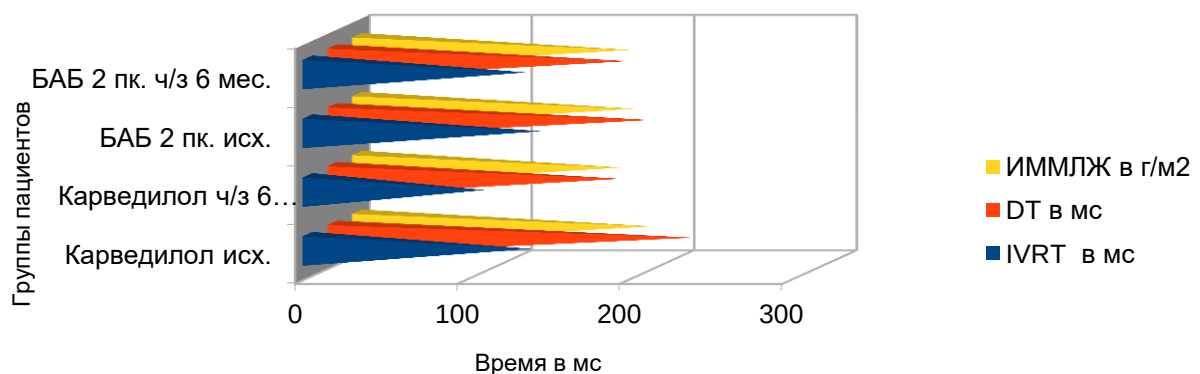


Рисунок 3.6.—Динамика изменений показателей IVRT, DT, ИММЛЖ при терапии карведилолом и БАБ 2-го поколения больных АГ и ХБП С2 стадии.

Нарушения диастолической функции левого желудочка сердца (ДФЛЖ) до начала гипотензивной терапии БАБ диагностировались на 24,7% ($p < 0,03$) чаще у пациентов, получавших лечение карведилолом (табл. 3. 8).

Таблица 3.8. Соотношение различных типов диастолической дисфункции (ДДЛЖ) у больных АГ и ХБП, получавших гипотензивную терапию карведилолом и БАБ 2-го поколения через 6 мес. лечения.

Типы ДДЛЖ	Исходные значения (n=22)	Ч/з 6 мес. терапии карведилолом (n=22)	Различия в %, p1-2	Исходные значения (n=18)	Ч/з 6 мес. терапии БАБ 2-го пок. (n=18)	Различия в %, p4-5
Нормальная ДФЛЖ, n(%)	7 (31,8%)	15 (68,2%)	+36,4% $p < 0,01$	10 (55,5%)	12 (66,7%)	+11,2% $p > 0,2$
«гипертрофический» тип ДДЛЖ, n(%)	10 (45,4%)	4 (18,2%)	-27,2% $p < 0,02$	5 (27,8%)	4 (22,2%)	-5,6% $p > 0,3p$
«псевдонормальный» тип ДДЛЖ, n(%)	5 (22,7%)	3 (13,6%)	-9,1% $p > 0,3$	3 (16,7%)	2 (11,1%)	5,6% $p > 0,3$

Различия в группах были связаны с частотой встречаемости «гипертрофического» типа диастолической дисфункции, которая на 17,6% чаще выявлялась в группе пациентов получавших карведилол. После 6 мес. курса гипотензивной терапии частота выявления этих случаев в группе снизилась почти в 2,5 раза, с различием на 27,2% ($p < 0,02$), уменьшение числа вариантов с «псевдонормальным» вариантом ДДЛЖ не было таким значимым. Эти результаты свидетельствуют о нормализации диастолической функции ЛЖ под влиянием карведилола, в первую очередь, за счет влияния на мышечную нагрузку и замедление процессов гипертрофии этого желудочка сердца у пациентов с АГ и ХБП.

Полученные данные несомненно свидетельствуют об улучшении трансмитрального кровотока у группы больных, получавших карведилол, что вероятно связано с его способностью вызывать вазодилатацию, снижать

периферическое сопротивление сосудов и улучшать внутрисердечную гемодинамику у больных АГ, в отличие от препаратов БАБ 2-го поколения не обладающих вазодилатирующей активностью.

Таким образом, в группе больных АГ с ХБП С2 стадии, получавших лечение карведилолом в течение 6 мес. наблюдалось улучшение трансмитрального кровотока и диастолической функции левого желудочка сердца, что указывает на возможность снижения у них сердечно-сосудистого риска.

3.4. Динамика показателей азотовыделительной функции почек, альбуминурии и биомаркеров канальцевого повреждения у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек при лечении дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов амлодипином и лерканидипином

Всего было обследовано 63 пациента (17 мужчин и 46 женщин, возраст от 40 до 78, средний возраст $57,0 \pm 9,9$ года) с эссенциальной и нефрогенной АГ, которые по уровню исходной СКФ были разделены на группы с С2 стадией ХБП (СКФ $66,8 \pm 4,27$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $n = 38$) и С3а стадией ХБП (СКФ $45,9 \pm 6,83$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $n = 25$). Для сравнения нефропротективного действия БКК двух поколений в каждой из этих категорий были выделены группы больных, которым в качестве основной гипотензивной лекарственной терапии назначались амлодипин (группа 1) или лерканидипин (леркамен) (группа 2). Влияние препаратов на тубулоинтерстициальное и клубочковое повреждение почек оценивали по изменению содержания в моче биомаркеров NGAL, KIM-1 и альбумина по стандартным методикам, с использованием коммерческих наборов реактивов для ИФА-диагностики, исходно и спустя 3 и 6 мес. гипотензивного лечения.

Средние исходные значения СКФ, до начала продолжительной гипотензивной терапии, в двух группах были сопоставимы у пациентов

получавших в последующем гипотензивную терапию БКК 2-го поколения амлодипином и БКК 3-го поколения лерканидипином с незначительным различием в 6,4%. В обеих группах через 3 и 6 мес. терапии отмечался умеренный прирост показателя составивший от 3,4 до 10,8% к уровню средних исходных значений (табл. 3.9).

Таблица 3.9. Динамика показателей азотовыделительной функции почек и стадии ХБП через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии амлодипином и лерканидипином в комбинации у больных первичной и нефрогенной АГ.

Показатели	Терапия амлодипином в комбинации Группа 1 (n=29)	Терапия лерканидипином в комбинации Группа 2 (n=34)	Различие в %. p1-2
СКФ(мл/мин/м ²)исх	61,5 (17,26–102,21)	67,9 (22,14–96,43)	6,4%; p>0,3
СКФ ч/з 3 мес. увеличение без динамики снижение % от исх.	66,5 (24,26–92,32) 9 из 19 (47,3%) 8 из 19 (42,2%) 2 из 19 (10,5%) +7,5%;(p>0,3	70,3 (65,1–104,11) 1 из 9 (11,1%) 6 из 9 (66,7%) 2 из 9 (22,2%) + 3,4%; p>0,5	6,6%; p>0,3 36,2%; p<0,01 24,5%; p<0,03 11,7%; p>0,2 4,1%; p>0,5
СКФ ч/з 6 мес. увеличение без динамики снижение % от исх.в	69,0 (28,31–98,75) 12 из 29 (41,4%) 12 из 29 (41,4%) 5 из 29 (17,2%) +10,9%; p>0,5	72,6 (26,13–114,22) 14 из 34 (41,2%) 10 из 34 (29,4%) 10 из 34 (29,4%) + 6,5%; p>0,3	3,6%; p>0,5 0,2%; p>0,5 12,0%;p>0,2 12,2%;p>0,2 4,3%;p>0,5
SCr. мкмоль/л, исх.	106,76 (64,22–266,13)	87,97 (58,24–127,12)	17,8%; p<0,05
SCr.ч/з 3 мес. % от исх.	99,9 (63,21–153,25) - 6,4%; p>0,3	82,8 (59,24–125,11) - 5,6%; p>0,3	17,1%;p<0,05 0,8%;p>0,5
SCr.ч/з 6 мес. % от исх.	92,2 (56,61–104,25) - 13,6% ;p>0,2	82,6 (64,13118,33) - 5,8% ;p>0,3	10,4%; p>0,2 7,8%;p>0,3
ХБПС2 исх	17 из 29 (58,6%)	21 из 34 (61,8%)	5,4%- p>0,5-
ХБПС3а исх	12 из 29 (41,4%)	13 из 34 (38,2%)	5,2%;p>0,5-
ХБП С2 ч/з 6мес.	15 из 29 (48,1%)	23 из 34 (67,7%)	40,5%; p<0,05
ХБП С3а ч/з 6мес.	4 из 29 (13,7%)	5 из 34 (14,7%)	1%; p>0,5
Увеличение стадии ХБП	4 из 29 (13,8%)	4 из 34 (11,7%)	2,1%; p>0,5
Уменьшение стадии ХБП	11 из 29 (37,9%)	7 из 34 (20,6%)	17,3%;p<0,05
ОПП ч/з 6 мес. п	1 из 29 (3,4%)	-	-

При попарном сравнении индивидуальных показателей, их увеличение в среднем на 36,2% ($p < 0,01$) через 3 мес. терапии чаще отмечалось в 1-й группе по сравнению с показателем 2-й группы, получавших лечение лерканидипином, но через 6 мес. лечения это различие было несущественным, а увеличение показателя отмечалось более чем у 40% исследованных пациентов. Исходная концентрация SCr была достоверно более высокой в 1-й группе пациентов, чем во 2-й, в среднем на 17,8% ($p < 0,05$), эти различия сохранялись и через 3 мес. лечения БКК, а через 6 мес. уменьшались до 10,4% ($p > 0,2$) за счет более выраженного уменьшения показателя у пациентов получавших терапию амлодипином, что свидетельствует о более тяжелом течении ХБП в первой группе. Действительно, до начала терапии в 1-й группе у пациентов преобладала С3а стадия ХБП и составляла 44,8% от общего числа больных, в то время как во 2-й группе доля пациентов с этой стадией была достоверно ниже – 23,5% ($p < 0,05$). Через 6 мес. гипотензивной терапии БКК в 1-й группе отмечалось достоверное снижение числа пациентов с более тяжелой стадией ХБП – на 17,3% ($p < 0,05$). Доля больных с ХБП С3а снизилась на 23,2% ($p < 0,03$), а с С2 стадией увеличилась на 18,8% ($p < 0,05$). На фоне проводимой гипотензивной терапии БКК двух поколений был зарегистрирован только 1 случай (3,4%) развития ОПП. Частота диагностики ХБП С2 и С3а стадий была выше на 17,4 и 17,9%, соответственно ($p < 0,05$). в группе больных, получавших амлодипин.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии гипотензивной терапии БКК на азотовыделительную функцию пациентов с АГ и ХБП за период гипотензивного лечения продолжительностью свыше 6 мес. Экскреция альбумина с мочой в период до начала гипотензивной терапии БКК была в среднем на 35,3%, ($p < 0,001$) выше в первой группе пациентов, чем во второй, но доля больных с патологически высокими значениями альбуминурии (15 мг/на 1 г UCr) была примерно одинаковой в двух группах

(24,1 и 23,5% соответственно), что может свидетельствовать об изначально более тяжелом повреждении базальной мембраны и гломерулярного фильтра у пациентов, получавших терапию амлодипином (табл. 3.10, рис. 3.7). Это различие сохранялось через 3 и 6 мес. лечения, что может указывать на возникновение функциональных нарушений в нефронах почек, приводящих к развитию альбуминурии, на уровень которой комбинированная гипотензивная терапия различными генерациями препаратов из класса БКК оказывала незначительное влияние.

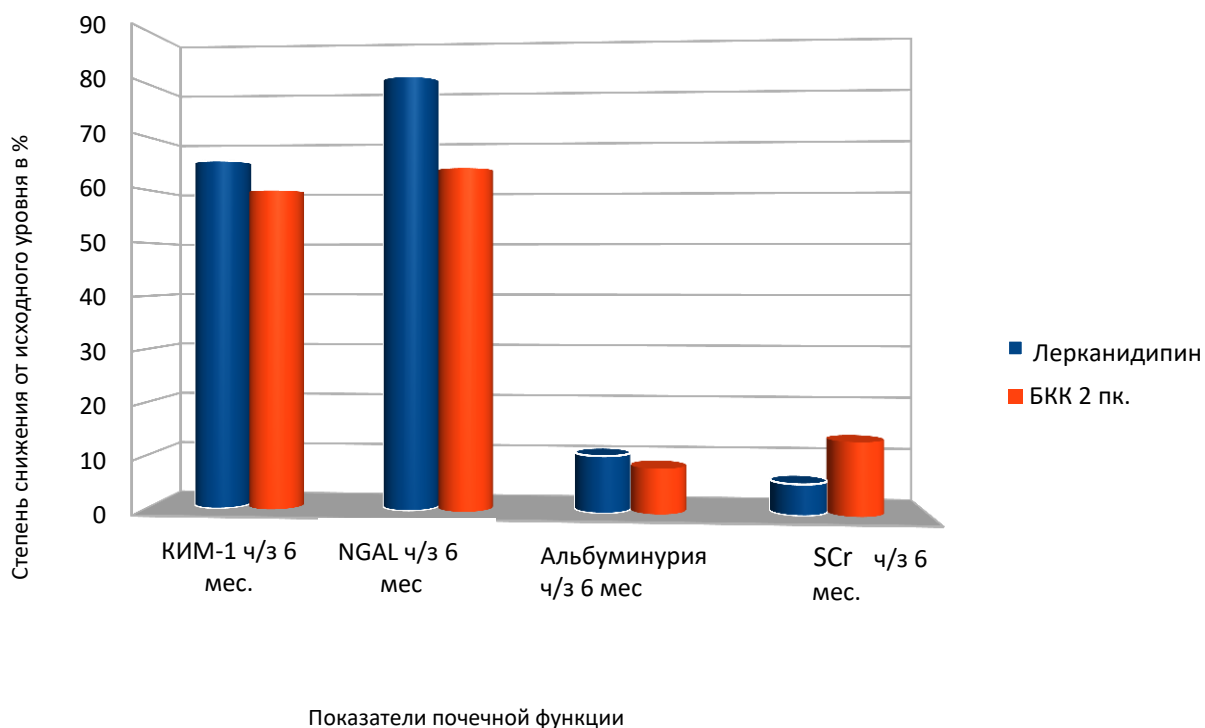


Рисунок 3.7 — Степень снижения мочевого концентрации биомаркеров канальцевого повреждения, альбуминурии и креатинина в крови больных АГ и ХБП в группах, получавших лерканидипин и БКК 2-го поколения через 6 мес. терапии.

Через 3 мес. терапии положительное влияние лечения лерканидипином на альбуминурию было более выраженным, чем амлодипина. Так снижение средних значений альбуминурии во 2-й группе составило 18,6% от исходного уровня ($p < 0,05$). Одновременно в 1-й группе наблюдалось увеличение потерь альбумина с мочой с средним на 44,3% (достоверно, $p < 0,01$). Через 6 мес. лечения различия между группами по выраженности альбуминурии

практически нивелировались, а число пациентов со снижением и увеличением экскреции белка с мочой, при индивидуальном анализе изменений этого патологического мочевого симптома, сравнивалось, составляя от 41,4 до 47,1% в группах.

Оценка уровня мочевой концентрации биомаркеров канальцевого повреждения в двух группах пациентов с АГ и ХБП исходно, позволила отметить, что средние значения КИМ-1 достоверно не различались, отличие средних составляло 8% ($p > 0,3$), несмотря на то, что в 1-й группе был достоверно более высоким уровень SCr и более низкими средние значения СКФ. Через 6 мес. гипотензивной терапии БКК в обеих группах пациентов наблюдалось снижение концентрации в моче биомаркера КИМ-1 на 59,8% ($p < 0,001$) и 65,5% ($p < 0,001$) от исходного уровня соответственно, что может свидетельствовать о высокой нефропротективной активности лерканидипина.

Концентрация NGAL была исходно выше в моче у пациентов 2-й группы в среднем на 60,7% ($p < 0,001$) в основном за счет различия в патологических показателях, превышающих 9,8 нг/мл. Во 2-й группе их было выявлено у 10 из 34 пациентов и составляло 29,4% ($p < 0,02$). В группе больных, получавших лечение амодипином таких значений NGAL не было отмечено. После 6 мес. гипотензивной терапии БКК в сочетании, значения концентрации биомаркера снижались у всех пациентов в 1-й группе в среднем на 63,8% ($p < 0,001$) и во 2-й группе на 81% ($p < 0,001$). Различие в степени снижения концентрации NGAL между группами на 17,2%, ($p < 0,05$) было более значимым при терапии лерканидипином. Эти данные могут свидетельствовать о преобладании воспалительных процессов в механизмах повреждения почечных структур (проксимальных и дистальных почечных канальцев) у пациентов получавших терапию БКК 3-го поколения (табл. 3.10.). Действительно, во 2-й группе диагноз хронического пиелонефрита был поставлен у 17 из 34 пациентов (в 50%), а в 1-ой у 5 из 29 (в 17,2%) с различием на 22,8% ($p < 0,03$).

Таблица 3.10. Динамика показателей альбуминурии и экскреции с мочой биомаркеров КИМ-1 и NGAL через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии амлодипином и лерканидипином в комбинации у больных первичной и нефрогенной АГ и ХБП.

Показатели	Терапия амлодипином в комбинации Группа 1 (n=29)	Терапия лерканидипином в комбинации Группа 2 (n=34)	Различие в %. p1-2
МАУ(мг/ г UCr) исх.	17,8 (1,05–33,22)	11,3 (0,62–32,34)	36,5%;p<0,01
1 мг и менее	-	2 из 34 (5,9%)	-
15 мг и более	7 из 29 (24,1%)	8 из 34 (23,5%)	0,6%; p > 0,5
МАУч/з 3 мес.	32,0 (0,79–78,25)	9,2 (0,29–18,61)	71,2%;p <0,001
1 мг и менее	1 из 18 (5,5%)	2 из 13 (15,4%)	9,9%; p>0,2
15 мг и более	6 из 18 (33,3%)	3 из 13 (23,1%)	10,2%; p>0,2
% от исх.	+ 44,3%; p<0,01	- 18,6%; p<0,05	62,9%;p<0,001
Увеличение	11 из 18 (61,1%)	7 из 13 (53,8%)	7,3%; p>0,3
Снижение	5 из 18 (27,8%)	5 из 13 (38,5%)	10,7%; p>0,2
Без динамики	2 из 18 (11,1%)	1 из 13 (7,7%)	3,4%; p>0,5
МАУ ч/з 6 мес.	16,3 (7,83–32,14)	10,1 (5,32–37,23)	38,0%;p<0,01
1 мг и менее	2 из 27 (7,4%)	2 из 34 (5,9%)	1,5%; p>0,5
15 мг и более	7 из 27 (25,9%)	8 из 34 (23,5%)	2,4%; p>0,5
% от исх.	- 8,4%; p>,3	-10,6%; p>0,2	2,2%; p>0,5
Увеличение	12 из 29 (41,4%)	15 из 34 (44,1%)	2,7%; p>0,5
Снижение	13 из 29 (44,8%)	16 из 34 (47,1%)	2,3%; p>0,5
Без динамики	4 из 29(13,8%)	3 из 34 (8,8%)	5,0%;p>0,3
КИМ 1 (нг/мл) исх.	3,31 (0,78–8,68)	3,67 (0,29–9,49)	8%; p>0,3
4,3 нг/мл и боле	5 из 29 (17,2%)	8 из 34 (23,5%)	6,3%; p>0,3
КИМ 1 ч/з 6 мес.	1,33 (0,13–4,96)	1,24 (0,83–6,43)	6,7%; p>0,3
4,3 нг/мл и более	1 из 29 (3,4%)	2 из 39 (5,3%)	1,9%; p>0,5
% от исх.	- 59,8% ;p<0,001	- 65,5%; p<0,001	4,3%; p>0,3
Увеличение	1 из 29 (3,4%)	-	-
Снижение	27 из 29 (93,1%)	31 из 34 (91,2%)	1,9%; p>0,5
Без динамики	2 из 29 (3,4%)	3 из 34 (8,8%)	5,4%; p>0,3
NGAL (нг/мл) исх.	3,29 (0,66–7,42)	12,59 (0,79–23,49)	60,7%; p<0,001
9,8 нг/мл и более	-	10 из 34 (29,4%)	29,4%;p< 0,02
NGALч/з 6 мес.	1,19 (0,20–3,1)	2,37 (0,05–9,35)	49,8%; p<0,001
9,8 нг/мл и более	-	3 из 34 (8,8%)	-
% от исх.	- 63,8%; p<0,001	- 81%; p<0,001	8,8%; p>0,3
Снижение	29 из 29 (100%)	33 из 34 (97,1%)	17,2%;p<0,05
Без динамики	-	1 из 34 (2,9%)	-

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение лерканидипина в сочетанной гипотензивной терапии сопровождалось у пациентов с АГ и ХБП более значимым снижением

уровней NGAL и КИМ-1, а следовательно о целесообразности его применения у пациентов с АГ при высоких концентрациях в моче этих биомаркеров канальцевого повреждения.

Одной из задач исследования было изучение вопроса о том как была связана эффективность разных видов гипотензивной терапии с динамикой показателей азотовыделительной функции почек, альбуминурии и мочевой экскрецией биомаркеров канальцевого повреждения почек в зависимости от исходной степени тяжести АГ у исследуемых пациентов (рис. 3.8.).

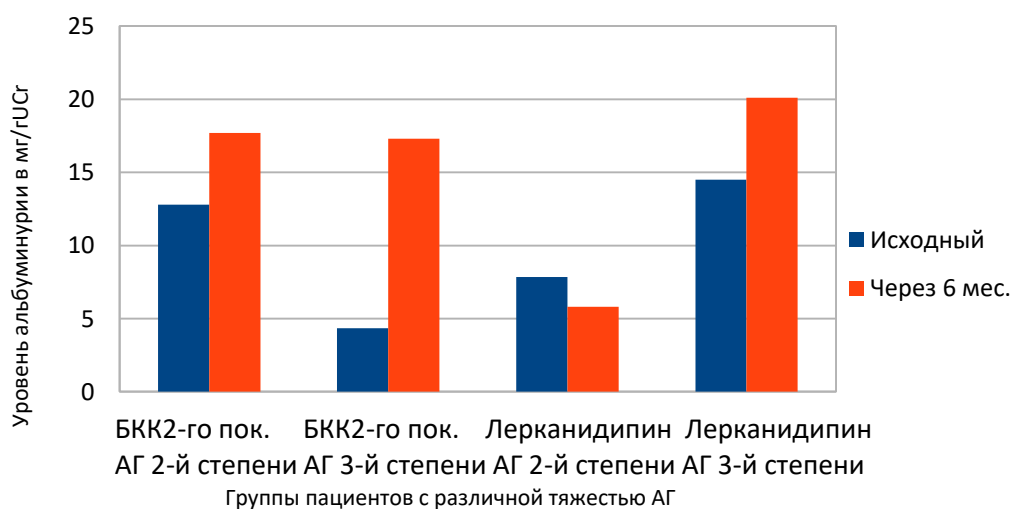


Рисунок 3.8 — Динамика альбуминурии у больных с различной степенью тяжести АГ и ХБП в группах больных, получавших БКК 2-го поколения и лерканидипин через 6 мес.

Через 6 мес. комбинированной гипотензивной терапии амодипином и лерканидипином снижение АД до целевых значений (не выше 132/84 мм рт.ст.) было достигнуто во всех случаях. Данные всех пациентов о динамике показателей азотовыделительной функции и мочевых маркеров повреждения почек разделили по критерию тяжести АГ на две группы: с САД до начала курсового лечения не выше 180 мм рт.ст. (АГ 2 -ой степени тяжести, группа 1) и с САД выше 180 мм рт.ст (АГ 3-й степени тяжести, 2 группа) (рис. 3.8, табл. 3.11.). Различия по уровню САД в группах до начала гипотензивной терапии составили в среднем 10,6% ($p > 0,2$), ДАД 12,4% ($p > 0,2$). Средняя СКФ была на 5,8% ($p > 0,3$) выше в 1-й группе, по сравнению с показателем во 2-й группы.

Таблица 3.11. Динамика показателей альбуминурии и экскреции с мочой биомаркеров КИМ-1 и NGAL через 6 месяцев гипотензивной терапии амлодипином в двух группах больных с АГ разной степени тяжести.

Показатели	Терапия амлодипином в комбинации АГ 2-й степени Группа 1 (n=14)	Терапия амлодипином в комбинации АГ-3-й степени Группа 2 (n=15)	Различие в %. p1-2
САД (мм рт.ст.) исх.	160,7 ± 7,6	179,1 ± 5,7	10,6%; p>0,2
ДАД (мм рт.ст.) исх.	94,8 ± 7,4	108,4 ± 15,9	12,4%; p>0,2
СКФ(мл/мин/м ²) исх.	63,41 (45,12–97,36)	59,75 (16,97–95,23)	5,8%; p>0,3
СКФ ч/з 6 мес.	65,82 (37,11–86,63)	70,66 (24,22–98,16)	6,8%; p>0,3
% от исх.	+3,6%; p>0,5	+15,4%; p>0,1	11,8%; p>0,2
Увеличение	6 из 14 (42,8%)	7 из 15 (46,7%)	3,9%; p>0,5
Снижение	2 из 14 (14,3%)	2 из 15 (13,3%)	1,0%; p>0,5
Без динамики	6 из 14 (42,8%)	6 из 15 (40%)	2,8%; p>0,5
МАУ(мг/ г UCr) исх	12,8 (0,92–29,13)	4,35 (1,48–11,16)	65,6%p<0,001
1 мг и менее	1 из 14 (7,1%)	-	-
15 мг и более	2 из 14(14,3%)	4 из 15(26.7%)	7,1%; p>0,3
МАУ ч/з 6 мес.	17,78 (0,97–34,52)	17,32 (0,83–48,24)	2,2%; p>0,5
% от исх.	+ 27,6%; p<0,02	+74,6% p<0,001	47,0%p<0,001
Увеличение	6 из 14 (42,8%)	5 из 15 (33,3%)	9,5%; p>0,3
Снижение	7 из 14 (50%)	7 из 15 (46,7%)	3,3%; p>0,5
Без динамики	1 из 14 (7,2%)	3 из 15 (20%)	12,8%;p>0,2
1 мг и менее	1 из 14 (7,2%)	1 из 15 (6,7%)	0,5%; p>0,5
15 мг и более	5 из 14 (35,7%)	3 из 15 (20%)	15,7%; p>0,1
КИМ 1, (нг/мл) исх	4,24 (1,39–9,69)	2,43(0,78–6,72)	42,7%; <0,001
4,3 нг/мл и более	4 из 14 (28,5%)	1 из 15 (6,7%)	21,8%; p<0,03
КИМ 1,ч/з 6 мес.	1,46 (0,13–4,96)	1,11 (0,13–3,1)	24,0%; p<0,03
% от исх.	- 65,6%; p<0,001;	- 54,3%; p<0,001;	11,3%; p>0,2
Увеличение	-	-	-
Снижение	12 из 14 (85,7%)	14 из 15 (93,3%)	8,6%; p>0,2
Без динамики	2 из 14 (14,3%)	1 из 15 (6,7%)	7,8%; p>0,3
4,3 нг/мл и более>	1 из 14 (7,1%)	-	7,1%; p>0,3
NGAL,(нг/мл) исх	3,23(1,35–6,68)	3,34(0,46–6,33)	3,3%; p >0,5
9,8 нг/мл и иболее	-	-	-
NGAL, ч/з 6 мес.	1,33 (0,20–3,12)	1,14 (0,12–3,32)	14,3%; p>0,1
% от исх.	- 58,8%; p<0,001;	- 65,8%; p<0,001;	7,0%; p>0,3
Увеличение	-	-	-
Снижение	14 из 14 (100%)	15 из 15 (100%)	-
9,8 нг/мл и более	-	-	-

Через 6 мес. гипотензивной терапии амлодипином в комбинации средние значения СКФ в большей степени увеличились во 2-й группе с более тяжелой АГ, на 15,4% с отличием от показателя в 1-й на 11,8%, (p > 0,2). В

обеих группах, при оценке индивидуальных изменений, часто наблюдалось увеличение СКФ на 42,8 и 46,7%, соответственно, а без динамики показателей СКФ и степени тяжести ХБП – в группах было 42 и 40% случаев. Исходный показатель альбуминурии был достоверно выше во 1-й группе, за счет более высоких индивидуальных потерь белка с мочой у 4 из 15 пациентов. Через 6 мес. терапии амлодипином средний уровень альбуминурии увеличился достоверно в обеих группах. В 1-й группе прирост составлял в среднем на 27,6%, ($p < 0,02$) от исходного и во 2-й группе на 74,6%, ($p < 0,02$) с различием между группами 65,6%, ($p < 0.001$).

Таким образом, при продолжительном лечении больных АГ с ХБП ДГП БКК 2-го поколения амлодипином имело место повышение альбуминурии более чем у 33-43% пациентов, уровень которой в значительной степени был связан с тяжестью АГ, а выраженное гипотензивное действие амлодипина не сочеталось с антиальбуминурическим эффектом. Следовательно, при анализе полученных данных не было выявлено признаков положительного влияния этого препарата на проницаемость гломерулярного фильтра для мелкодисперсных белков крови, как у части пациентов с ХБП и АГ 2-й степени, так и при более тяжелом течении АГ. При оценке исходного уровня концентрации в моче биомаркеров канальцевого повреждения в группах пациентов с различной тяжестью АГ было отмечено, что концентрация КИМ-1 до начала терапии была на 42,7%, ($p < 0,01$) выше у пациентов с менее тяжелым течением АГ и она достоверно снижалась через 6 мес. гипотензивной терапии амлодипином на 65,6% ($p < 0,001$) от исходного уровня. Во второй группе снижение уровня показателя на 54,3% ($p < 0,001$) было однонаправленным и сходным по величине с показателями 1-й группы, что свидетельствует о положительном влиянии амлодипина и других компонентов сочетанной гипотензивной терапии на состояние и функцию проксимальных канальцев в нефронах этих пациентов независимо от тяжести имеющейся АГ. Средние исходные значения концентрации в моче другого биомаркера канальцевого повреждения NGAL, также были выше в 1-й группе

пациентов, но это различие не было значимым. Под влиянием сочетанной гипотензивной терапии амлодипином через 6 мес. наблюдалось достоверное и существенное снижение этого показателя у пациентов в обеих группах на 58–65% ($p < 0,001$) от исходных значений. Эти данные позволяют полагать, что положительное нефропротективное влияние БКК амлодипина на состояние канальцевой функции почек, при продолжительной комплексной гипотензивной терапии у больных с разными механизмами и причинами ХБП, одинаково реализуется у пациентов с различной тяжестью АГ при достижении целевых значений АД.

Изучение таких аспектов гипотензивной терапии в двух группах пациентов с различной тяжестью АГ и ХБП, получавших лечение лерканидипином, позволило установить, что исходные средние значения СКФ были достоверно ниже на 18% ($p < 0,05$) в группе 2 с более тяжелым течением АГ (табл. 3.12). Через 6 мес. терапии увеличение этого показателя в обеих группах было незначительным и недостоверным, однако во 2-й группе при проведении анализа индивидуальных показателей, его увеличение отмечено у 35,3%, а в 1-й группе – у 11,8%, с различием $p < 0,03$, что позволяет считать положительное влияние препарата на гломерулярную функцию почек у пациентов ХБП более значимым при АГ 3-й степени. Выраженность альбуминурии исходно была более значительной у пациентов во 2-й группе с увеличением в среднем на 46,2% ($p < 0,001$). Под влиянием курсовой гипотензивной терапии через 6 мес. отмечалась разнонаправленная динамика альбуминурии. Так, у пациентов с АГ 2-й степени наблюдалось достоверное снижение этого показателя на 25,7% ($p < 0,02$) от исходного уровня, а во 2-й группе, напротив, наблюдалось увеличение альбуминурии на 27,8% ($p < 0,02$) от исходного значения за счет увеличения альбуминурии у 7 из 17 (41,2%), в том числе выше значения 15 мг/ г UCr у 5 из 17 (29,4%) случаев. По данным анализа можно предполагать, что нефропротективное действие БКК 3-го поколения лерканидипина, в том числе

антиальбуминурическое влияние, было наиболее выраженным при гипотензивной терапии пациентов ХБП с менее тяжелой АГ.

Таблица 3.12. Динамика показателей альбуминурии и экскреции с мочой биомаркеров КИМ-1 и NGAL через 6 месяцев гипотензивной терапии лерканидипином в двух группах больных с АГ разной степени тяжести

Показатели	Терапия лерканидипином в комбинации АГ 2-й степени Группа 1 (n=17)	Терапия лерканидипином в комбинации АГ 3-й степени Группа 2 (n=17)	Различие в %. p1-2
САД(ммртст) исх.	165,0 ± 2,3	186,1 ± 11,6	11,3%; p>0,2
ДАД(ммртст) исх.	100,7 ± 8,5	103,2 ± 13,6	3,0%; p>0,5
СКФмл/мин/м ² исх	74,97 (58,23–89,46)	61,4 (43,26–79,34)	18,0%; p<0,05
СКФ ч/з 6 мес.	76,5 (51,23–114,15)	67,6 (57,12–134,14)	11,5%; p>0,2
% от исх	+2,1%; p>0,5	+9,3%; p>0,3	7,2%; p>0,3
Увеличение	2 из 17 (11,8%)	6 из 17 (35,3%)	23,7%; p<0,03
Снижение	1 из 17 (5,9%)	2 из 17 (11,8%)	5,9%; p>0,3
Без динамики	14 из 17 (82,3%)	9 из 17 (52,9%)	29,4%; p<0,02
МАУ.(мг/гUCr)исх . 15 мг и более	7,84 (0,61–25,64) 2 из 17 (11,8%)	14,58 (1,72–37,42) 6 из 17 (35,3%)	46,2%;p<0,001 5,9%; p >0,3
МАУ ч/з 6 мес.	5,82 (0,53–15,62)	20,1 (0,29–43,53)	71,1%;p<0,001
% от исх.	- 25,7%; p<0,02	+27,8%;p<0,02	53,5%; <0,001
Увеличение	6 из 17 (35,3%)	7 из 17 (41,2%)	5,9%; p>0,3
Снижение	10 из 17 (58,8%)	8 из 17 (11,8%)	11,8%; p>0,2
Без динамики	1 из 17 (5,9%)	5 из 17 (29,4%)	5,9%; p >0,3
15 мг и более	6 из 17(35,3%)	-	11,8%; p >0,2
КИМ1(нг/мл) исх.	2,63 (0,29–7,78)	4,57 (0,67–12,12)	2,4%;p<0,001
4,3 нг/мл и более	2 из 17 (11,8%)	6 из 17 (35,3%)	23,5%; p<0,03
КИМ1ч/з 6 мес.	1,03 (0,12–2,67)	1,48 (0,17–6,4)	30,4%; p<0,01
% от исх.	- 60,8%;p<0,001	- 67,6%; p<0,001	6,8%;p>0,3
Снижение	13 из 17(76,4%)	17 из 17(100%)	5,9%; p >0,3
NGAL(нг/мл) исх.	15,53 (0,79–33,49)	9,53 (1,2–16,41)	38,7%; p<0,01
9,8 нг/мл и более	5 из 17(29,4%)	5 из 17(29,4%)	-
NGALч/з 6 мес.	3,02 (0,05–7,13)	1,83 (0,49–9,56)	39,4%; p<0,01
% от исх.	- 80,5%; p<0,001	- 65,8%; p<0,001	14,7%; p>0,1
Без динамики	17 из 17 (100%)	16 из 17 (94,1%)	5,9%; p >0,3
9,8 нг/мл и более	2 из 17 (11,8%)	1 из 17 (5,9%)	5,9%; p >0,3

Сравнение в группах пациентов с ХБП и разной тяжестью АГ и ХБП, получавших сочетанную гипотензивную терапию лерканидипином, позволило установить, что через 6 мес. лечения нормализация АД сочеталась с существенным нефропротективным эффектом в виде снижения мочевого

концентрации биомаркера повреждения проксимальных почечных канальцев КИМ-1 в обеих группах в среднем от 60 до 67% от исходного уровня, а по индивидуальным значениям снижение наблюдалось у 76-100% пациентов и чаще у пациентов во 2-й группе на 23,6% ($p < 0,03$). Сходной была направленность снижения концентрации биомаркера NGAL в обеих группах, на 80,5% от исходного – в 1-й и на 65,8% – во 2-й, с различием на 24,7% ($p < 0,03$). При этом частота снижения индивидуальных значений в группах составляла 100 и 94,1%, соответственно. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о выраженном и сходном нефропротективном эффекте лерканидипина на функцию почечных канальцев у пациентов с ХБП и различной степенью тяжестью АГ.

Таким образом, значительное и достоверное уменьшение мочевой концентрации биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL при продолжительной непрерывной гипотензивной терапии и нормализации АД у больных с АГ и ХБП, как признак нефропротективного действия было отмечено при лечении БКК 2-го амлодипином и БКК 3-го поколения лерканидипином и их комбинациями с другими классами гипотензивных препаратов. При этом степень снижения мочевой концентрации NGAL была достоверно выше при терапии лерканидипином, чем амлодипином. Нефропротективное влияние курсовой 6 месячной гипотензивной терапии БКК с достоверной положительной динамикой значений СКФ и концентрации SCr было отмечено в группе пациентов, принимавших амлодипин, в виде снижения числа пациентов со стадией ХБП С3а, а при лечении лерканидипином это отмечалось только у больных с более тяжелым исходным течением АГ.

3.5. Динамика показателей азотовыделительной функции, уровня мочевого экскреции биомаркеров канальцевого повреждения почек и активности почечных ферментов у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек при продолжительной комбинированной гипотензивной терапии иАПФ и БРА

В исследование был включен 71 больной (23 мужчины и 48 женщин, в возрасте от 40 до 82 лет, средний возраст $65,1 \pm 6,1$ года) с эссенциальной и нефрогенной АГ. Всем пациентам было проведено комплексное нефроурологическое обследование с определением содержания SCr с расчетом СКФ, оценки альбуминурии, уровня мочевых биомаркеров канальцевого повреждения и УЗИ-сканирование почек. По характеру гипотензивной терапии больные были разделены на 3 группы. Группа 1 из 28 пациентов (12 мужчин и 16 женщин, возраст от 40 до 82 лет, в среднем $62,3 \pm 9,6$ лет), которые получала терапию иАПФ 2-го и 3-го поколений в комбинации с БКК 2-го и 3-го поколения (группа иАПФ). Группа 2 из 19 пациентов (3 мужчин и 16 женщин, в возрасте от 56 до 80 лет, в среднем $65,1 \pm 6,1$ года), которые получали терапию БРА в сочетании с БКК (группа БРА). Группа 3 (группа сравнения) из 24 пациентов (8 мужчин и 16 женщин в возрасте от 44 до 70 лет, в среднем $63,8 \pm 8,5$ лет.), которым не назначались иАПФ и БРА, а проводилась терапия БКК 2-го и 3-го поколений, в том числе амлодипином в 11 случаях и лерканидипином у 13 пациентов (группа БКК). Влияние гипотензивных препаратов на тубулоинтерстициальное и клубочковое повреждение почек оценивали по изменению содержания в моче NGAL, KIM-1 и альбумина по стандартным методикам исходно и спустя 3 и 6 мес. лечения. Оценка показателей SCr и СКФ в двух группах пациентов с АГ и ХБП, получавших препараты иАПФ и БРА, и в группе сравнения позволила установить, что по исходной тяжести ХБП самой неблагоприятной группой была группа пациентов, получавших только БКК. Вместе с тем, пациентов с

С2 стадией ХБП в группе 3 было на 29,7% ($p < 0,02$) меньше, чем в группе АПФ, и на 31,4% меньше, чем в группе БРА ($p < 0,01$), (табл. 3.13).

Таблица 3.13. Динамика показателей азотовыделительной функции почек и стадий ХБП в группах больных АГ, получавших комбинированную гипотензивную терапию иАПФ, БРА и только БКК, через 3 и 6 мес. лечения.

Показатели	Терапия иАПФ в комбинации. Группа 1 (n=28)	Терапия БРА в комбинации. Группа 2 (n=19)	Терапия БКК без иАПФ и БРА. Группа 3 (n=24)
0	1	2	3
Степень АГ, п, % от исх	2 ст. 17 из 28 (60,7%) 3 ст. 11 из 28 (39,3%)	2 ст. 10 из 19 (2,6%) 3 ст. 9 из 19 (47,4%)	2 ст. 13 из 24 (54,2%) 3 ст. 11 из 24 (5,8%)
.САД исх.(мм рт.ст.)	174 ± 16,5	173 ± 11,4	171 ± 9,5
ДАД исх(мм рт.ст.)	106 ± 14,4	103 ± 9,0	101 ± 10,0
САД ч/з 3мес	127 ± 8,6	133 ± 9,2	125 ± 7,8
ДАД ч/з 3мес	82 ± 6,9	79 ± 7,7	77 ± 7,2
САД ч/з 6мес	125 ± 7,9	126 ± 8,8	122 ± 7,4
ДАД ч/з 6мес	77 ± 5,8	75 ± 7,2	72 ± 6,4
Пиелонефрит	9 из 28 (32,1%)	7 из 19 (36,8%)	9 из 24 (37,5%)
СКФ.мл/мин/м ² исх	69,7 ± 14,1	71,3 ± 14,4	58,1 ± 21,2
СКФч/з 3 мес. % от исх.	72,5 ± 15,1 +3,9% ; $p > 0,5$	68,9 ± 11,9 -3,4% ; $p > 0,3$	70,3 ± 24,6 +17,3%; $p < 0,05$
СКФч/з 6 мес. увеличение без динамики снижение % от исх.	74,7 ± 15,2 10 из 28 (35,7%) 16 из 28 (57,2%) 2 из 28 (7,1%) +6,7% ; $p > 0,3$	76,8 ± 12,8 11 из 19 (5,9%) 2 из 19 (10,5%) 6 из 19 (31,6%) +7,2% ; $p > 0,3$	64,1 ± 18,1 11 из 24 (45,8%) 7 из 24 (29,2%) 6 из 24 (25%) +9,4%; $p > 0,3$
SCr мкмоль/л, исх	86,9 ± 19,1	82,6 ± 11,1	114,3 ± 53,1
SCrч/з 3 мес. % от исх.	86,1 ± 15,8 - 0,9% ; $p > 0,5$	75,4 ± 10,1 - 8,4% ; $p > 0,3$	103,3 ± 56,3 -9,6%; $p > 0,2$
SCrч/з 6 мес. Увеличение без динамики Снижение % от исх.	81,8 ± 14,8 2 из 28 (7,1%) 11 из 28 (39,3%) 15 из 28 (53,6%) - 5,9% ; ($p > 0,3$)	75,4 ± 8,7 3 из 19 (15,8%) 4 из 19 (2,1%) 12 из 19 (63,1%) - 8,4% ; ($p > 0,3$)	101,8 ± 42,1 3 из 24 (12,5%) 7 из 24 (29,2%) 14 из 24 (58,3%) -10,9%; $p > 0,2$
ХБП С2 исх.	20 из 28 (71,4%)	17 из 19 (89,5%)	16 из 24 (66,7%)
ХБП С3а исх.	8 из 28 (28,6%)	9 из 19 (47%)	8 из 24 (33,3%)
ХБП С2 ч/з 6 мес % от исх.	23 из 27 (85,2%) +9,8%; ($p > 0,2$)	15 из 19 (79%) -2,5%; $p > 0,2$	13 из 21 (62%) +28,5%; $p < 0,02$
ХБП С3а ч/з 6 мес % от исх.	4 из 27 (14,8%) -17,5%; $p < 0,05$	8 из 19 (21,1%) -1,6%; $p > 0,2$	4 из 21 (19%) -

Продолжение таблицы 3.13

0	1	2	3
Без динамики стадий ХБП	17 из 28 (60,7%)	19 из 19 (57,9%)	12 из 24 (50%)
Уменьшение стадий ХБП	9 из 28 (32,1%)	-	8 из 24 (33,3%)
Увеличение стадий ХБП	2 из 28 (7,1%)	-	4 из 24 (16,7%)

Исходные средние значения концентрации SCr в 3-й группе больных были на 24% ($p < 0,03$) выше чем в 1-й группе, и – на 28% ($p < 0,02$) выше чем во 2-й группе. Через 3 мес. непрерывной гипотензивной терапии динамика показателей азотовыделительной функции почек была минимальной в группах 1 и 2, но была выраженной и достоверной в 3-й группе, у пациентов которой было отмечено увеличение СКФ на 17,3% ($p < 0,05$) от исходного значения, что превышало соответствующие показатели 2-й группы на 20,7% ($p < 0,03$) (рис. 3.9).

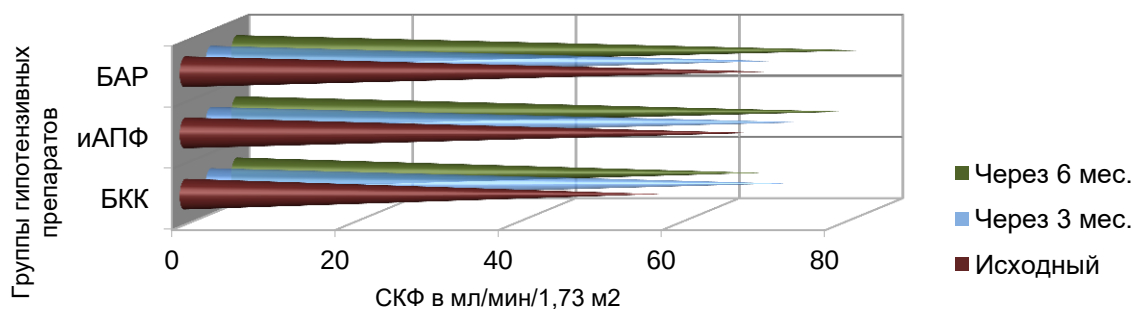


Рисунок 3.9. Динамика средних значений СКФ в группах больных АГ и ХБП получавших терапию БРА, иАПФ и БКК без антагонистов РААС через 3 и 6 мес. лечения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная гипотензивная терапия БКК, но без применения препаратов подавляющих активность РААС, позволяла достигать снижения АД до целевых значений у всех больных в группе и при этом получать эффект улучшения азотовыделения в виде повышения СКФ у пациентов с исходно сниженными показателями. При этом, применение в гипотензивной терапии иАПФ и БРА в комбинации с БКК, таким эффектом не сопровождалось. Анализ позволил

установить, что различия между показателями в трех группах пациентов через 6 мес. гипотензивной терапии не были существенными и достоверными, как при сравнении средних показателей концентрации SCr , так и значений СКФ. При этом оценка динамики показателей стадий ХБП в группах, в сопоставлении с исходными значениями, позволила отметить, что в 1-ой группе достоверным было только снижение частоты ХБП С3а стадии на 17,5% ($p < 0,05$). Во 2-ой группе достоверной динамики стадий ХБП не было отмечено. В 3-й группе отмечалось снижение числа больных с ХБП С3а стадии и увеличение количества пациентов с ХБП С2стадии, на 22,7 и 28,5%, соответственно ($p < 0,03$ и $p < 0,02$). Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о выраженном улучшении азотовыделительной функции почек у больных, получавших гипотензивное лечение препаратами БКК, но без применения иАПФ и БРА (группа 3).

Анализ изменений уровней альбуминурии в 3 группах пациентов позволил отметить, что ее исходные средние значения были самыми высокими в 3-й группе, достоверно превышая уровень показателя 2-й группы на 71% ($p < 0,001$) и 1-й группы на 38,3% ($p < 0,01$), за счет индивидуальных значений концентрации альбумина в моче, превышающей 15 мг/г UCr , на 21,7 и 16,1%, соответственно. Через 3 мес. лечения во 2-й группе средние значения показателя увеличивались достоверно по сравнению с исходным значением в среднем на 41,6% ($p < 0,001$) и напротив, достоверно снижались в 1-й группе, в среднем на 17,9% ($p < 0,05$).

По результатам обследования через 6 мес. лечения изменений уровня альбумина в моче от исходных значений во всех группах не были значимыми, но в 1-й и 2-й группах частота снижения индивидуальных показателей альбуминурии превышала частоту их увеличения, в 1-й группе – на 25% ($p < 0,03$), во 2-й – на 30,8% ($p < 0,01$). Из полученных данных следует, что на снижение уровня альбуминурии существенно и достоверно влияла терапия препаратами иАПФ и БРА, (рис. 3.10, табл. 3.14).

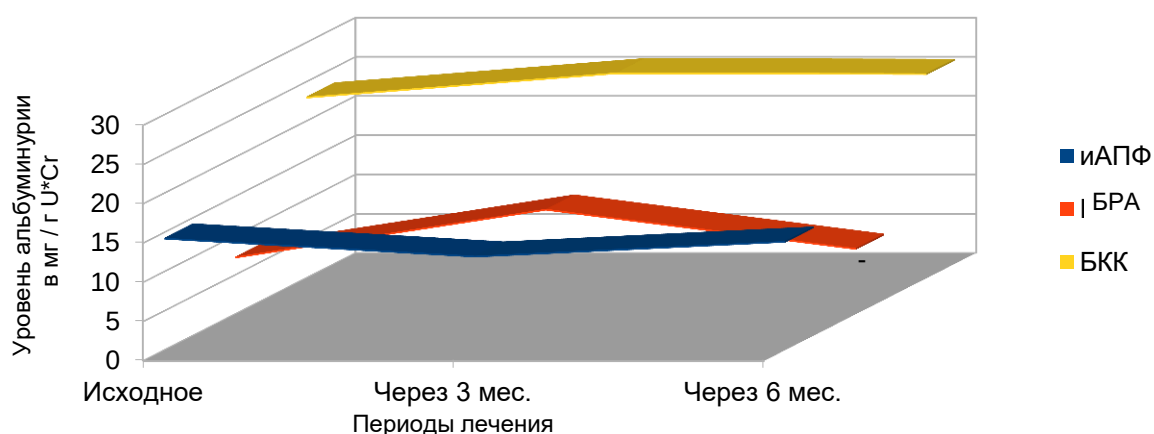


Рисунок 3.10. Динамика альбуминурии в группах больных АГ и ХБП через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии иАПФ,БРА и БКК.

Таблица 3.14. Динамика мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL в трех группах больных с различной тяжестью ХБП и АГ через 3 и 6 мес. гипотензивной комбинированной терапии иАПФ, БРА и БКК.

Показатели	Терапия иАПФ в комбинации. Группа 1 (n=28)	Терапия БРА в комбинации Группа 2 (n=19)	Терапия БКК без иАПФ и БРА. Группа 3 (n=24)
0	1	2	3
МАУ.(мг/г UCr)исх 1 мг и менее 15 мг и более	14,24 (9,162–32,161) 3 из 28 (10,7%) 6 из 28 (21,4%)	7,18 (1,09–19,42) 2 из 19 (10,5%) 3 из 19 (15,8%)	23,17 (3,05–37,25) 1 из 24 (4,2%) 9 из 24 (37,5%)
МАУ ч/з 3 мес 15 мг и более % от исх.	17,34 (0,29–41,12) 5 из 15 (33,3%) +17,9% ; p<0,05	13,32 (0,79–39,52) 2 из 9 (22,2%) +46,0% ; p<0,001	26,71 (0,85–64,21) 4 из 15 (26,7%) +11,9% ; p >0,2
МАУ ч/з 6 мес. 1 мг и менее 15 мг и более % от исх. Увеличение Снижение Без динамики	13,81 (0,53–37,23) 2 из 27 (7,4%) 6 из 27 (22,2%) -2,8% ; p >0,5 8 из 28 (28,6%) 15 из 28 (53,6%) 5 из 22 (17,8%)	8,29 (0,78–24,13) 3 из 19 (15,8%) 3 из 19 (15,8%) +13,4% ; p >0,2 9 из 19 (46,4%) 10 из 19 (53,6%) -	26,47 (0,85–48,23) 1 из 21 (4,8%) 8 из 21 (38,1%) +11,1% ; p >0,2 7 из 24 (29,2%) 12 из 24 (50%) 5 из 24 (20,8%)

Продолжение таблицы 3.14

0	1	2	3
КИМ1 (нг/мл) исх. 4,3 нг/мл и более	3,35 (0,31–9,68) 5 из 28 (17,8%)	3,05 (0,30–9,09) 4 из 19 (11,8%)	3,76 (1,18–12,23) 4 из 23 (17,4%)
КИМ 1 ч/з 6 мес. 4,3 нг/мл и более % от исх. Снижение Без изменения	1,19 (0,17–6,12) 2 из 27 (7,4%) -67,2% ; $p < 0,001$ 26 из 28 (92,8%) 2 из 28 (7,2%)	1,14 (0,33–3,10) - -62,6% ; $p < 0,001$ 16 из 19 (84,2%) 3 из 19 (15,8%)	1,62 (0,12–6,40) 2 из 21 (9,5%) -56,9% ; $p < 0,001$ 23 из 23 (100%) -
NGAL (нг/мл) исх. 9,8 нг/мл и более	5,69 (0,79–8,42) 5 из 28 (17,8%)	5,57 (0,46–8,39) 3 из 19 (15,8%)	11,5 (1,04–33,91) 2 из 23 (8,7%)
NGAL ч/з 6 мес. % от исх. Снижение Без изменений	1,51 (0,13–3,82) -73,5% ; $p < 0,001$ 26 из 28 (92,8%) 2 из 28 (7,2%)	1,31 (0,12–4,53) -75,9% ; $p < 0,001$ - 19 из 19 (100%)	2,85 (0,13–5,32) 1 из 21 (4,8%) 22 из 23 (95,6%) -

Концентрация биомаркера канальцевого повреждения КИМ-1 исходно была сопоставимой по средним значениям во всех трех группах пациентов, но через 6 мес. терапии уменьшалась в 2,32–3,05 раза ($p < 0,001$). Исходные средние значения концентрации биомаркера NGAL были более чем в 2 раза выше в 3-й группе, чем в 1-й и 2-й за счет максимально высоких значений, превышавших 300 нг/мл у двух пациентов в 3-й группе (рис. 3.11).

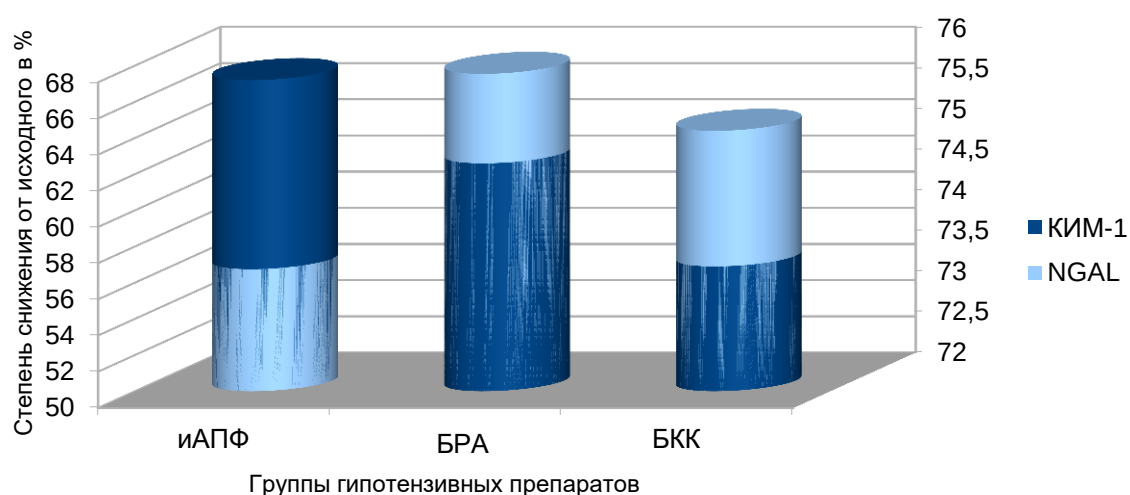


Рисунок 3.11. Степень снижения (в%) мочевого концентрации биомаркеров КИМ-1 и NGAL в группах больных АГ и ХБП, получавших гипотензивную терапию иАПФ, БРА и БКК через 6 мес лечения.

Через 6 мес. лечения концентрация биомаркера снизилась во всех трех группах на 73-75% от исходного в 92-100% случаев и независимо от типа назначаемой гипотензивной терапии, что позволяет считать выраженный гипотензивный эффект с достижением целевых значений АД значимым условием для улучшения функционирования почечных канальцев у пациентов с АГ и ХБП. Для оценки характера и степени повреждения эпителиальных клеток почечных канальцев измеряли мочевую экскрецию ферментов нейтральной α -глюкозидазы (Н- α -Глю) и аланинаминопептидазы (ААП) [131]. Обследован 21 пациент обоего пола, средний возраст $51,7 \pm 3,2$ года, с хроническим пиелонефритом с АГ 2–3-й степени (длительность заболевания 10–30 лет). Больным было проведено комплексное нефроурологическое обследование с определением активности в моче почечных ферментов Н- α -Глю (КФ 3,2.1,20) и ААП (КФ 3,4.1,2) и уровня альбуминурии после госпитализации и спустя 30 дней после назначения иАПФ эналаприла (10–20 мг/сутки) или лизиноприла (10 мг/сутки), (табл. 3.15).

Таблица 3.15. Активность в моче маркеров почечного повреждения ферментов нейтральной альфа-глюкозидазы и аланинаминопептидазы у пациентов с АГ 2-3-й степени, страдающих хроническим пиелонефритом до и после 30-дневной гипотензивной терапии иАПФ.

Показатели	Исходные значения	Через 30 дней лечения иАПФ	Различие в %, p1-2
СКФ, мл/мин/1,73м ²	$65,8 \pm 2,87$	$67,4 \pm 3,24$	+2,3%; p>0,5
Альбуминурия (мг/л)	$78,9 \pm 6,5$	$29,4 \pm 2,5$	-62,7%; p<0,01
Н- α -Глю в моче (мкмоль глюкозы / ммоль UCr / час)	$133,3 \pm 8,16$	$85,7 \pm 3,7$	-35,7%; p < 0,01
ААП в моче (нкат/л/1 ммоль UCr)	$0,17 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,02$	11,8%; p>0,2

Включение иАПФ в лекарственную терапию вызывало у всех пациентов спустя 30 дней лечения снижение АД < 140/90 мм рт. ст., но не

оказывало достоверного влияния на исходный уровень СКФ, который составлял в среднем $65,8 \pm 2,87$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ (С2 стадия ХБП). К концу наблюдения у больных был выявлен выраженный антиальбуминурический эффект, который сопровождался уменьшением содержания альбумина в моче с $78,9 \pm 6,5$ до $29,4 \pm 2,5$ мг/л ($p < 0,01$). В этих условиях отмечено снижение в моче больных активности Н- α -Глю, биомаркера повреждения щеточной каемки ПК, с исходных $133,3 \pm 8,16$ до $85,7 \pm 3,7$ мкмоль глюкозы/1 ммоль UCr / 1 час ($p < 0,01$), что прямо указывает на формирование нефропротективного эффекта иАПФ в этом сегменте нефрона. Активность ААП в моче пациентов, существенно не изменилась, составляя при госпитализации и спустя 30 дней наблюдения соответственно $0,17 \pm 0,03$ и $0,15 \pm 0,02$ нкат/л/ 1 ммоль UCr.

Таким образом, изучение нефропротективных возможностей гипотензивной терапии у больных АГ и ХБП препаратами снижающими активность РААС почек позволило выявить при продолжительном применении препаратов, как класса иАПФ, так и БРА выраженное положительное влияние на динамику уровня маркеров повреждения канальцев КИМ-1, NGAL и мочевого фермента нейтральной альфа-глюкозидазы. При этом, эффект снижения альбуминурии в процессе лечения был выявлен у пациентов, получавших иАПФ и БРА. У больных, принимавших БКК без комбинации с иАПФ значимого снижения уровня альбуминурии не отмечалось.

3.6. Динамика показателей азотовыделительной функции почек, альбуминурии и биомаркеров канальцевого повреждения у больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью при комбинированной гипотензивной терапии и лечении сердечными гликозидами

В выборку было включено 44 больных (12 мужчин и 32 женщины, возраст от 42 до 76, средний возраст $56,8 \pm 9,4$ года) с эссенциальной и нефрогенной АГ (с хроническим пиелонефритом вне обострения), которые

по уровню исходной СКФ были разделены на группы с С2 стадией ХБП, в количестве 24 больных и с С3а стадией ХБП – 18. Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию Российского ОССН (2002), классификацию В.Х.Стражеско, Н.Д.Василенко, а также классификацию Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), согласно которым пациенты были распределены на 2 группы. В группе 1 из 18 пациентов – I стадия ХСН была диагностирована у 11 из 18 (63,6%), ПА стадия — у 7 из 18 (57,1%). ХСН I ФК была выявлена у 11 из 18, II ФК- у 7 из 18 пациентов. У всех пациентов этой группы была диагностирована постоянная фибрилляция предсердий (ПФП), которым одновременно с гипотензивной терапией для контроля частоты сердечных сокращений проводилось медикаментозное курсовое лечение сердечными гликозидами (СГ). Дигоксин назначали в малых дозах по 0,125–0,25 мг/сут. в таблетках всем пациентам 1-й группы длительностью 7–12 дней в стационаре с последующей рекомендацией приема амбулаторно до 6 месяцев терапии для достижения стабильного кардиотонического и ритмурежающего эффектов. Группа 2 (сравнения) состояла из 26 пациентов с ХСН I стадии - 14 из 26 (53,8%), ПА стадия — 12 из 26 (46,2%). С ХСН ФК-I — 14 из 26, с ФК-II — 12. У всех пациентов этой группы также была выявлена ПФП, которым назначали терапию БАБ, иАПФ и диуретики без использования СГ. Влияние препаратов на тубулоинтерстициальное и клубочковое повреждение почек оценивали по изменению содержания в моче биомаркеров NGAL, KIM-1 и альбумина по стандартным методикам, с использованием коммерческих наборов реактивов для ИФА-диагностики, исходно и спустя 3 и 6 месяцев гипотензивного лечения.

Сравнение показателей состояния азотовыделительной функции почек у больных с ПФП и легким течением ХСН - I- стадии и -ФК I ХСН по NYHA (в 1-й группе) и с ПФП и более тяжелым — ПА стадией и ФК II (во 2-й группе) до начала курсовой гипотензивной терапии показало, что они не различались по средним значениям СКФ и концентрации SCr (табл. 3.16). При сравнении показателей азотовыделительной функции почек в двух группах пациентов с различной тяжестью ХСН через 3 и через 6 мес. комбинированной гипотензивной терапии отмечался незначительный

прирост СКФ, составивший от 11,1 до 13,4% от исходных средних значений. Эти различия были однонаправленными, но статистически недостоверными.

Таблица 3.16. Динамика показателей азотовыделительной функции почек и стадий ХБП у больных с ПФП, различной тяжестью ХСН и АГ через 3 и 6 мес. комбинированной гипотензивной терапии.

Показатели	Пациенты с ПФП, ХСН I стадии, ФК I. Группа 1 (n=25)	Пациенты с ПФП ХСН IIA стадии, ФК -II. Группа 2 (n=19)	Различие в %. p1-2
СКФ (мл/мин/м ²) исх.	81,24 (50,13–96,11)	83,42 (49,15–101,2)	6,8%; p>0,3
СКФ ч/з 3 мес. % от исх.	72,22 (62,42–96,11) +10,6%; p>0,2	73,46 (61,32–103,6) +18,6%; p<0,05	2,4%; p>0,5 8,0%; p>0,3
СКФ ч/з 6 мес. % от исх.	84,37 (41,11–108,23) +13,4%; p>0,1	72,73 (60,13–104,21) +11,1%; p>0,1	9,5%; p>0,3 2,3%; p>0,5
Увеличение п	13 из 25 (52%)	9 из 19 (47,4%)	6,8%; p>0,3
Без динамики п	5 из 25 (20%)	5 из 19 (26,3%)	6,8%; p>0,3
Снижение п	4 из 25 (16%)	3 из 19 (15,8%)	0,6%; p>0,5
SCr мкмоль/л, исх.	92,71 (64,22–113,41)	91,21 (65,63–146,24)	9,9%; p>0,2
SCr сыв ч/з 3 мес. % от исх.	79,72 (57,12–120,62) -15,4%; p>0,1	80,73 (44,33–106,26) -11,5%; p>0,2	4,9%; p>0,5 3,9%; p>0,5
SCr сыв ч/з 6 мес. % от исх.	81,83 (56,25–118,43) -9,8%; p>0,2	78,75 (64,23–104,14) -13,7%; p>0,1	6,3%; p>0,3 3,9%; p>0,5
Увеличение п	5 из 25 (20%)	2 из 19 (10,5%)	10,2%; p>0,2
Без динамики п	5 из 25 (20%)	4 из 19 (21,1%)	2,3%; p>0,5
Снижение п	12 из 25 (48%)	10 из 19 (52,6%)	6,9%; p>0,3
C2 исх п	14 из 25 (56%)	11 из 19 (57,9%)	4,2%; p>0,02
C3a исх п	11 из 25 (44%)	8 из 19 (42,2%)	3,8%; p>0,3
C2 ч/з 6 мес.п % от исх.	15 из 25 (60%) +8,5%; p>0,3	15 из 19 (79%) +21%; p<0,001	19%; p>0,5 12,5%; p<0,05
C3a ч/з 6 мес.п % от исх.	10 из 25 (40%) -22,0%; p<0,03	4 из 19 (21,1%) -39,4%; p<0,01	2,4%; p>0,5 17,4%; p<0,05
Увеличение стадии ХБП ч/з 6 мес. п	5 из 25 (20%)	3 из 19 (15,8%)	4,2%; p>0,2
Уменьшение стадии ХБП ч/з 6 мес.п	7 из 25 (28%)	11 из 19 (57,9%)	29%; p<0,03
Без динамики п	13 из 25 (52%)	5 из 19 (26,3%)	5,0%; p>0,3
ОПП ч/з 6 мес.п	1 из 25 (4%)	1 из 19 (5,3%)	-

Отмечалось незначительное снижение концентрации SCr на 11,5-15,4% через 3 мес. и на 9,8-13,7% через 6 мес. Увеличение индивидуальных значений СКФ через 6 мес. терапии отмечалось в 3,25 и 3,0 раза чаще в группах 1 и 2, соответственно, чем снижение этого показателя. При этом

динамика увеличения числа пациентов с ХБП С2 стадией, за счет снижения числа больных с ХБП С3а стадией была статистически достоверной во 2-й группе больных с более тяжелой формой ХСН, по сравнению со средними показателями 1-й группы пациентов. Из полученных данных следует вывод, что нормализация АД в обеих группах пациентов через 6 мес. непрерывной гипотензивной комбинированной терапии сопровождалась достоверным улучшением азотовыделительной функции почек, более значимой у пациентов 2-й группы.

Следующим вопросом исследования была оценка в группах пациентов направленности динамики альбуминурии, значительно влияющей на жизненный прогноз и риск канальцевого повреждения или возможный эффект нефропротекции проводимой терапии при наличии у них не только синдрома АГ с ХСН различной тяжести, но и биохимических признаков хронического почечного повреждения. Анализ показал, что средний уровень альбуминурии был достоверно выше во 2-й группе, с исходно более тяжелой ХСН до начала курсовой гипотензивной терапии и на различных ее временных этапах (табл. 3.17). При этом, в 1-й группе, с более легкой ХСН, через 3 мес. гипотензивной терапии наблюдалась достоверная динамика снижения средних значений альбуминурии, а у пациентов 2-й группы значения альбуминурии увеличивались через 3 и 6 мес. лечения, несмотря на стабильное снижение АД до целевых значений не выше 135/82 мм рт.ст. и достижение клинической компенсации сердечной деятельности. Признаки канальцевого повреждения, по данным оценки степени повышения концентрации биомаркера КИМ-1 в моче в обеих группах пациентов с ХСН были примерно одинаковы. Степень снижения концентрации маркера КИМ-1 была достоверно меньшей во 2-й группе пациентов через 3 мес. проводимой гипотензивной терапии, но темпы нормализации показателя сравнивались через 6 мес. непрерывной терапии, а степень снижения показателя составила через 6 мес. в среднем 58 и 49% от исходных значений, соответственно.

Таблица 3.17. Динамика альбуминурии и мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии у больных с ПФП, ХСН I-IIA стадии, АГ и ХБП.

Показатели	Пациенты с ПФП,ХСН I стадии, ФК I Группа 1(п=25)	Пациенты с ПФП ХСН IIA стадии,ФК II Группа 2 (п=19)	Различие в %. ОШ и 95% ДИ p1-2
МАУ.(в мг/1г UCr) исх. с конц.15мг и более	5,81 (0,17–12,36) 3 из 21 (14,4%)	8,34 (1,32–19,48) 4 из 17 (23,5%)	30,4%; ОШ 1,44 (ДИ0,98-2,04)p>0,1 9,1%; p >0,3
МАУ через 3мес. % от исх.	4,34 (0,49–10,42) -25.4% ; p<0,02	8,35 (1,02–15,24) +3.6% ; p >0,5	48,1%; ОШ 1,92 (ДИ1,32-2,7) p<0,05 62,9%; p<0,001
МАУ ч/з 6 мес.: % от исх. Увеличение Снижение Без динамики	6,77 (3,48–12,29) +14,3%; p >0,1 6 из 22 (27,3) 11 из 22 (50%) 5 из 22 (22,7%)	23,16 (15,85–47,64) +64%; p<0,001 9 из 17 (52,9%) 8 из 17 (47,1%) -	55,9%; ОШ 3,41 (ДИ2,3-4,8)p<0,001 49,7%; p<0,001 25,6%; p<0,02 2,9%; p >0,2 -
КИМ1.(в нг/мл) исх. более 4,3 нг/мл	3,07 (0,39–7,87) 5 из 22 (22,7%)	2,41 (0,26–4,32) из 17 (11,8%)	21,8%; ОШ 1,27 (ДИ 0,87-,80) p >0,3 10,9%; p >0,2
КИМ 1 ч/з 6 мес. % от исх. Снижение	1,28 (0,74–6,83) -58,3% ; p<0,001 18 из 22 (81,9%)	0,88(0,36–2,92) -71,3% ; p<0,001 -	59,1%; ОШ 2.44 (ДИ1,67-3,47) p<0,01 22.2%; p<0,01 -
NGAL (нг/мл) исх.	3,58 (0,18–9,53)	6,25(,25–13,18)	42,7%; ОШ 1,74 (ДИ 1,0-2,5) p<0,05
NGAL ч/з 3мес. % от исх.	3,85 (0,84–8,38) +7,0%; p >0,3	6,87(0,54–21,64) +9,0%; p >0,3	34,9%; p<0,01 2,0%; p >0,5
NGAL ч/з 6 мес. % от исх. Снижение	2,21 (0,37 – 7,23) -38,3% ; p<0,01 16 из 22 (72,7%)	4,13 (0,69 – 9,41) -34,4% ;p<0,01 12 из 17 (70,6%)	46,1%; ОШ 1.85 (ДИ1,3-2,7) p<0,05 3,9%; p >0,5 2,1%; p >0,3

Уровень другого биомаркера повреждения проксимальных и дистальных канальцев почек NGAL в обеих группах исходно превышал более чем в 1,7 раза средний показатель 1-й группы и это соотношение сохранялось и через 6 мес. терапии. При этом средние значения снижения показателя составляли 34-38% и были достоверными в двух анализируемых группах ($p < 0,01$). Эти данные позволяют считать, что тяжесть ХСН у исследованных

больных с АГ и ХБП тесно связана с повышенной потерей альбумина с мочой, которая сохраняется и после достижения целевых значений АД и медикаментозной компенсации сердечной недостаточности. Вместе с тем, признаки повреждения почечных канальцев, диагностируемые по повышению уровня NGAL сохраняются и через 3 мес. после достижения компенсации, значительно уменьшаясь через 6 мес. непрерывной гипотензивной терапии, как и аналогичные изменения биомаркера КИМ-1. Почти у половины исследованных нами пациентов с АГ, ХБП и ХСН (у 18 из 39; 46,1%) в комплексную терапию был добавлен СГ дигоксин. Нами были проанализированы возможные нефропротекторные эффекты этого препарата в двух выделенных группах больных с АГ и ХБП, получавших комбинированную гипотензивную курсовую терапию в течение 3–6 мес., по оценке динамики SCr, мочевой экскреции альбумина и биомаркеров КИМ-1 и NGAL (табл. 3.18; рис. 3.12). В группе пациентов с ХСН, получавших терапию СГ, через 3 мес. лечения наблюдалась достоверная положительная динамика показателей почечного азотовыведения, как в виде увеличения средних значений СКФ, так и снижения SCr по сравнению с показателями больных 2-й группы.

Различие в группах 1 и 2 по приросту средних значений СКФ составило 20,5% ($p < 0,03$), а по снижению концентрации SCr – 7,8% ($p < 0,05$). Через 6 мес. терапии различие по значениям СКФ в группах сохранялось. При этом наблюдалось более значительное снижение тяжести стадий ХБП при лечении СГ в виде уменьшения через 6 мес. терапии числа пациентов с ХБП С3а стадии в 1-й группе на 37,2% ($p < 0,01$) по сравнению с показателем 2-й группы и увеличение числа исследованных с ХБП С2 стадии, на 22,3% ($p < 0,03$) от исходного значения.

Таблица 3.18. Динамика показателей азотовыделительной почечной функции и стадии ХБП через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии БАБ с СГ и БАБ в комбинации у больных с ПФП, ХСН I-IIА стадии, АГ и ХБП.

Показатели	Терапия СГ и БАБ в комбинации. Группа 1 (n=18)	Терапия БАБ в комбинации Группа 2 (n=26)	Различие в %. p1-2
Стадии ХСН n,%. ПФП	Ист.11 из 18 (63,6%) IIАст.7 из 18 (57,1%) 18 из 18 (100%)	I ст.14 из 26 (53,8%) IIст.12 из 26 (46,2%) 18 из 18 (100%)	21,4%; p<0,03 19,7%; p<0,05 -
СКФмл/мин/м ² исх	57,81 (38,34–76,23)	76,73(44,3–115,12)	18,9%; p<0,05
СКФ ч/з 3 мес. % от исх.	79,62 (59,32–14,3) +27,4%;p<0,02	82,47 (59,18–103,3) +6,9% ; p>0,3	2,8%; p>0,5 20,5%; p<0,03
СКФ ч/з 6 мес. увеличение без динамики снижение % от исх.	75,8 (43,16–115,2) 13 из 18 (72,2%) 3 из 18 (16,7%) 2 из 18 (11,1%) +23,7% ; p<0.03	78,93 (54,18–107,3) 13 из 26 (50%) 7 из 26 (30%) 4 из 26 (15,4%) +2,8%; p>0,5	3,1%; p>0,5 18,0%; p<0,05 12,5%; p>0,1 5,5%; p>0,3 20,9%; p<0,03
SCr мкмоль/л,исх	97,69 (84,9–112,24)	87,91 (58,32–131,1)	9,7%; p>0,2
SCr . ч/з 3 мес % от исх.	76,73 (57,34–92,1) - 21,4% ;p<0,03	84,72 (44,83–124,3) - 3,6% ; p>0,5	8,0%; p>0,3 17,8%; p<0,05
SCr ч/з 6 мес. Увеличение Без динамики Снижение % от исх.	83,34 (75,46–118,3) 3 из 18 (16,7%) 3 из 18 (16,7%) 12 из 18 (66,6%) - 14,6% ; (p>0,1)	77,42 (56,17–102,2) 3 из 26 (11,5%) 9 из 26 (34,6%) 12 из 26 (46,2%) - 12,1%;.(p>0,2)	6,3%; p>0,3 4,2%; p>0,5 20,8%; p<0.03 16,6%; p=0.05 2,5%; p>0,5
C2 исх.	8 из 18 (44,4%)	12 из 26 (46,2%)	1,8%; p>0,5
C3а исх.	9 из 18 (50%)	6 из 26 (23,1%)	26,9%; p<0,02
C2 ч/з 6 мес. % от исх	12 из 18 (66,7%) +22,3% ;,p <0,03	14 из 26 (56%) +9.8%;p>0,2	10,7%; p>0,2 12,5%; p>0,2
C3а ч/з 6 мес. % от исх	2 из 18 (13,7%) -36,3% ;p <0,01	6 из 26 (24%) +0.9% ;p>0,5	10,3%; p>0,2 37,2%; p<0,01
Увеличение стадий ХБП	1 из 18 (5,5%)	4 из 26 (15,4%)	1,2%; p>0,2
Уменьшение стадий ХБП	10 из 18 (55,6%)	8 из 26 (33,3%)	22,3%; p <0,03
Без динамики	7 из 18 (38,9%)	12 из 26 (46,2%)	11,1%; p>0,2

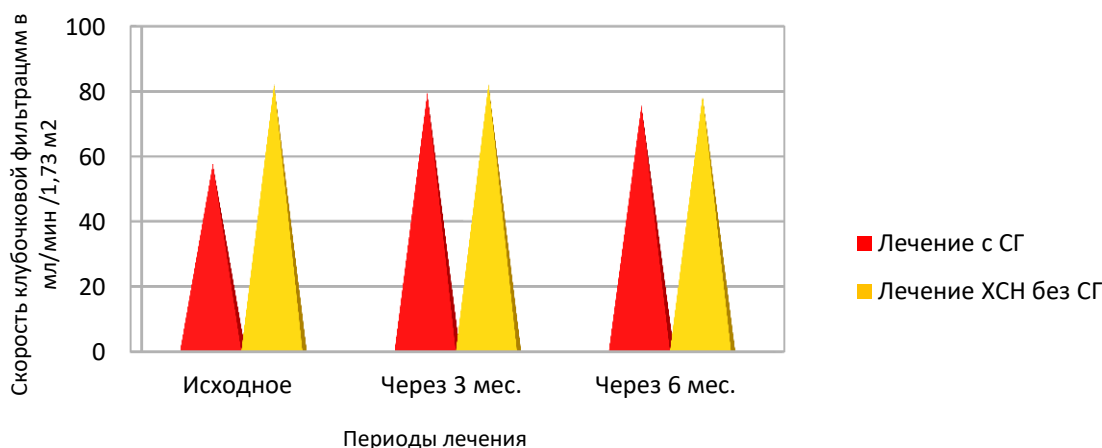


Рисунок 3.12 — Изменения СКФ у пациентов с ХСН, АГ и ХБП, получающих СГ и без СГ через 3 и 6 мес. комбинированной гипотензивной терапии

В процессе проводимой гипотензивной терапии у пациентов 2 групп наблюдалась разнонаправленная динамика показателей экскреции альбумина с мочой. В первой группе, пациенты которой получали СГ, был выявлен достоверный прирост средних значений альбуминурии через 3 мес. терапии на 22,4% ($p < 0,03$) и через 6 мес на 38,5% ($p < 0,01$) от исходного уровня (табл. 3.19; рис 3.13).

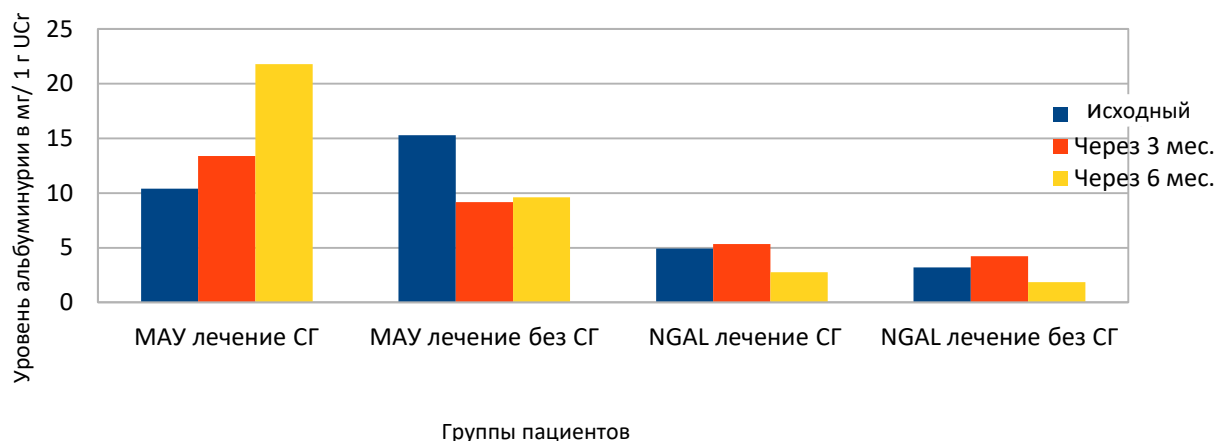


Рисунок 3.13— Характер изменения альбуминурии и концентрации биомаркера NGAL в моче у пациентов с ХСН, АГ и ХБП, получавших гипотензивную терапию в сочетании с СГ или без СГ за период 3 и 6 мес. лечения.

Одновременно во 2-й группе без терапии СГ отмечалось снижение средних значений этого показателя на 40,5% ($p < 0,001$) от исходных через 3 мес. и на 37,2% ($p < 0,01$) через 6 мес. лечения. Эти данные свидетельствуют о негативном влиянии терапии дигоксином на проницаемость базальной мембраны клубочков для альбуминов сыворотки крови или на функциональное состояние эпителия канальцев почек. Вместе с тем, исходная концентрация биомаркера КИМ-1 в моче в 1-й группе пациентов была в среднем на 47,4% ($p < 0,001$) выше до начала курсовой терапии, чем во 2-й группе. Под влиянием комбинированной гипотензивной терапии наблюдалось существенное снижение экскреции этого белка, как через 3 мес. лечения – на 57,9% ($p < 0,001$) от исходного значения, так и через 6 мес. на 57,4% ($p < 0,001$). Во 2-й группе пациентов не получавших СГ наблюдалось сходное снижение мочевой экскреции КИМ-1 на 42,1 и 52,1% ($p < 0,001$) через 3 и 6 мес. лечения соответственно.

Анализ этих данных показал, что повышение степени альбуминурии у пациентов в 1-й группе могло быть связано с повреждающим действием сердечных гликозидов на базальную мембрану почечных клубочков. Экскреция с мочой NGAL также исходно была на 35,3% ($p < 0,01$) выше в 1-й группе пациентов и достоверно снижалась только через 6 мес. непрерывной комбинированной гипотензивной терапии на 43,8% ($p < 0,001$) от исходного значения. Во 2-й группе снижение уровня этого биомаркера составило 41,7% ($p < 0,001$).

Таблица 3.19. Динамика мочевой экскреции альбуминурии и биомаркеров КИМ-1 и NGAL через 3 и 6 мес. гипотензивной терапии БАБ и СГ и БАБ в комбинации у больных с ПФП, ХСН I-IIA стадии, АГ и ХБП.

Показатели	Терапия СГ и БАБ в комбинации. Группа 1 (n=18)	Терапия БАБ в комбинации Группа 2 (n=26)	Различие в %. ОШ и 95% ДИ p1-2
Данные поУЗИ почек			
Пиелонефрит	6 из 18 (33,3%)	10 из 26 (38,5%)	5,2%; p >0,3
Кисты почек	2 из 18 (11,1%)	-	-
МКБ	1 из 18 (5,5%)	2 из 26 (7,7%)	2,2%; p >0,5
С ХБП 2-3а стадии	18 из 18 (100%)	19 из 26(73.1%)	26,9%; p<0,02
МАУ(в мг/гUCr) исх.	10,42 (4,17–21,26)	15,38 (8,92–39,36)	32,0%; ОШ 1,59 (ДИ1,09-2,3) p<0,05
с конц более 15 мг	2 из 18(11,8%)	7 из 26(26,9%)	15,1%; p >0,1
МАУ ч/з 3 мес	13,46 (1,26–35,41)	9,17 (1,06–38,54)	31,3%; ОШ 1,46 (ДИ 1,01-2,1)p>0,1
% от исх.	+22,4%;p<0,03	-40,5% ; p<0,001	-62,9%; p<0,001
МАУ ч /з 6 мес.:	1,86 (11,38–56,14)	9,61 (1,01–19,35)	55,9%; ОШ 2,27 ((ДИ1,4-3,2) p<0,03
с конц. менее 1 мг	9 из 18 (50%)	2 из 26 (7,7%)	39,5%; p<0,01
с конц. более 15 мг	-	3 из 26 (11,5%)	-
% от исх.	+38,5%; p<0,01	-37,2% ;p<0,01	75,7%; p<0,001
Увеличение	5 из 18 (27,8%)	7 из 26 (26,9%)	0,2%; p >0,5
Снижение	7 из 18 (38,9%)	14 из 26 (53,8%)	17,1%; p<0,05
Без динамики	6 из 18 (33,3%)	4 из 26 (15,4%)	17,3%; p<0,05
КИМ1 исх.(в нг/мл)	3,97 (0,99–9,68)	2,05 (0,27–5,29)	47,4%; ОШ 1,90 (ДИ 1,3-2,0) p<0,05
более 4,3 нг/мл	7 из 18 (38,9%)	2 из 26 (8,7%)	30,2%; p<0,01
КИМ 1ч/з 6 мес.	1,66 (0,96–3,72)	0,98 (0,29–3,84)	41% ОШ 1,69 ((ДИ 1,2-2,4) p<0,05
% от исх.	-57,4% ; p<0,001	-52,1%; p<0,001	5,3%; p >0,3
Снижение	14 из 18 (77,8%)	16 из 26 (61,5%)	8,2%; p >0,3
Без динамики	3 из 18 (16,7%)	4 из 26 (15,4%)	0,7%; p >0,5
NGAL (в нг/мл) исх.	4,93 (1,26–9,43)	3,19 (0,38–1,16)	35,3% ОШ 1,54 (ДИ 1,1-2,2); p<0,05
NGAL через 3 мес.:	5,33 (0,89–13,64)	4,22 (1,23–10,9)	20,8%; ОШ 1,26 (ДИ 0,9-1,8); p >0,3
% от исх.	+7,5% ;p >0,3	+24,4%;p<0,03	16,9%; p=0,05
NGALч/з 6 мес.	2,77 (0,46–5,3)	1,86 (0,47–5,92)	32,8%; ОШ 1,48 (ДИ 1,0-2,1); p >0,1
% от исх.	-43,8% ; p<0,001	-41,7%; p<0,001	2,1%; p >0,5
Увеличение	-	4 из 26 (17,4%)	-
Снижение	12 из 18 (66,7%)	14 из 26 (60,9%)	5,8%; p >0,3
Без динамики	6 из 18 (33,3%)	5 из 26 (21,7%)	11,6%; p >0,2

Таким образом, терапия сердечными гликозидами у пациентов с АГ, ХБП и сопутствующей ПФП с ХСН I-IIA стадий и I и II функциональных

классов, сопровождалась достоверным улучшением почечного азотовыделения, повышением СКФ, существенным снижением концентрации биомаркеров почечного канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL. Однако это сопровождалось выраженным увеличением альбуминурии, что не отмечалось при комбинированной гипотензивной терапии этих пациентов БАБ, иАПФ и диуретиками, но без использования СГ.

3.7. Влияние ингибиторов синтеза простагландинов и кининов на формирование сосудистого и канальцевого эффектов дигоксина в почке крыс (экспериментальный фрагмент исследования)

В экспериментальной части исследования оценивали возможные механизмы действия дигоксина в формировании сосудистых и канальцевых нефротропных эффектов в интактных почках лабораторных крыс [135]. Для оценки влияния сердечных гликозидов на азотовыделительную функцию почек, почечный кровоток и функцию почечных канальцев, в экспериментальной части данного исследования оценивалось влияние фармакологических доз дигоксина, вызывающих умеренный диурез, на состояние и динамику почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации и канальцевые эффекты в интактной почке у крыс. По результатам исследования было установлено, что инфузия дигоксина не оказывала существенного влияния на величину СКФ у экспериментальных животных, но вызывала нарастающую диуретическую реакцию с увеличением выделения натрия и калия с мочой. К 90-й мин наблюдения диурез, натрийурез и потеря калия с мочой достоверно возросли соответственно в 2,0, 2,0 и 3,2 раза по сравнению с исходным уровнем. Экскретируемая фракция натрия, отражающая реабсорбцию этого иона в почках, возросла к этому периоду времени с $0,73 \pm 0,10$ % до $1,92 \pm 0,48$ % ($p < 0,05$), что свидетельствовало о значительном подавлении транспорта натрия в почечных канальцах. Одновременно отмечался прирост

локального кровотока, измеренного по величине клиренса водорода, во внутренней зоне коры почек на 20,3 % ($p < 0,05$) и в наружной зоне мозгового вещества на 16,3 % ($p < 0,05$). Предварительное угнетение активности ККС почек аprotинином снижало прирост локального кровотока в исследуемых зонах почечной ткани, увеличивая одновременно его диуретический, натрийуретический и калийуретический эффекты соответственно в 4,7, 4,3 и 5,7 раза ($p < 0,05$). Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о существенном влиянии фармакологических доз дигоксина на почечное кровоснабжение и увеличение кровотока в коре и наружной зоне мозгового вещества почек крыс, с одновременным угнетением реабсорбции натрия в почечных канальцах. ККС-система почек участвует в формировании этих эффектов дигоксина и опосредует в почках его сосудорасширяющее действие, как и связанное с ним увеличение локальных кровотоков в коре и наружном мозговом веществе почечной ткани. Предполагается, что ККС почек включается также в механизм формирования канальцевого эффекта дигоксина, препятствуя избыточной потере воды и электролитов с мочой при увеличении сердечного выброса и объема почечного кровотока [135].

3.8. Сравнительная оценка влияния различных видов гипотензивной терапии на азотовыделительную функцию почек, показатели альбуминурии и экскрецию с мочой биомаркеров КИМ-1 и NGAL у пациентов первичной и нефрогенной артериальной гипертензией, осложненной хронической болезнью почек, через 3 и 6 месяцев лечения

При проведении комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с АГ и ХБП в течении 3 и 6 мес. было зарегистрировано 8 случаев ОПП. При этом с назначением БАБ были связаны 6 случаев (37,7%) и 2 случая (8,2%) – при лечении БКК 2-го и 3-го поколений амлодипином и лекарнидипином. Не было отмечено в этот период случаев ОПП при лечении такими классами

препаратов, как иАПФ, БРА, диуретиками и сердечными гликозидами. (рис. 3.14)

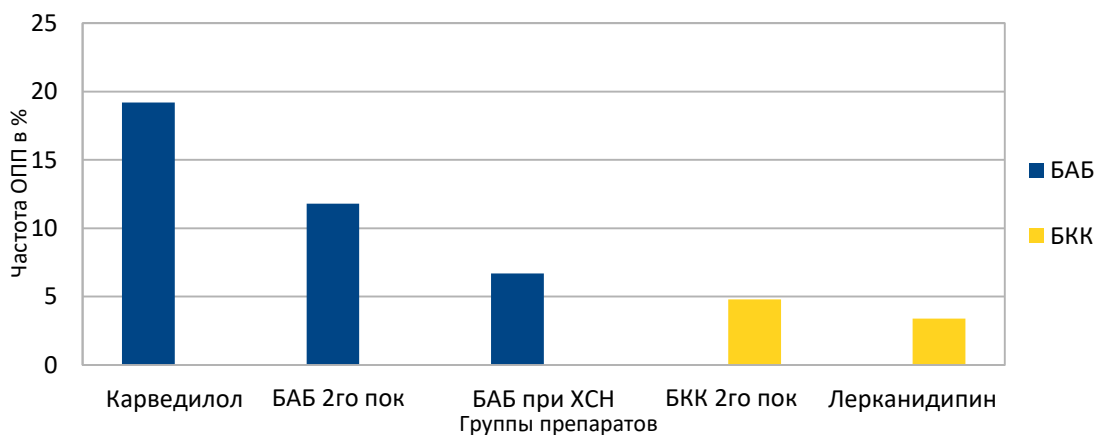


Рисунок 3.14—Частота развития острого повреждения почек у пациентов с АГ и ХБП при лечении гипотензивными препаратами 10 различных групп и классов и их сочетаниями в течение 3 и 6 мес.

В процессе продолжительной комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с АГ ХБП и ХСН, получавших комбинированную терапию БАБ и СГ, через 3 мес. лечения показатель СКФ увеличился на 27,3% ($p < 0,02$), а через 6 мес. на 23,7% ($p < 0,03$) от исходного уровня (рис. 3.15; табл. 3.20).

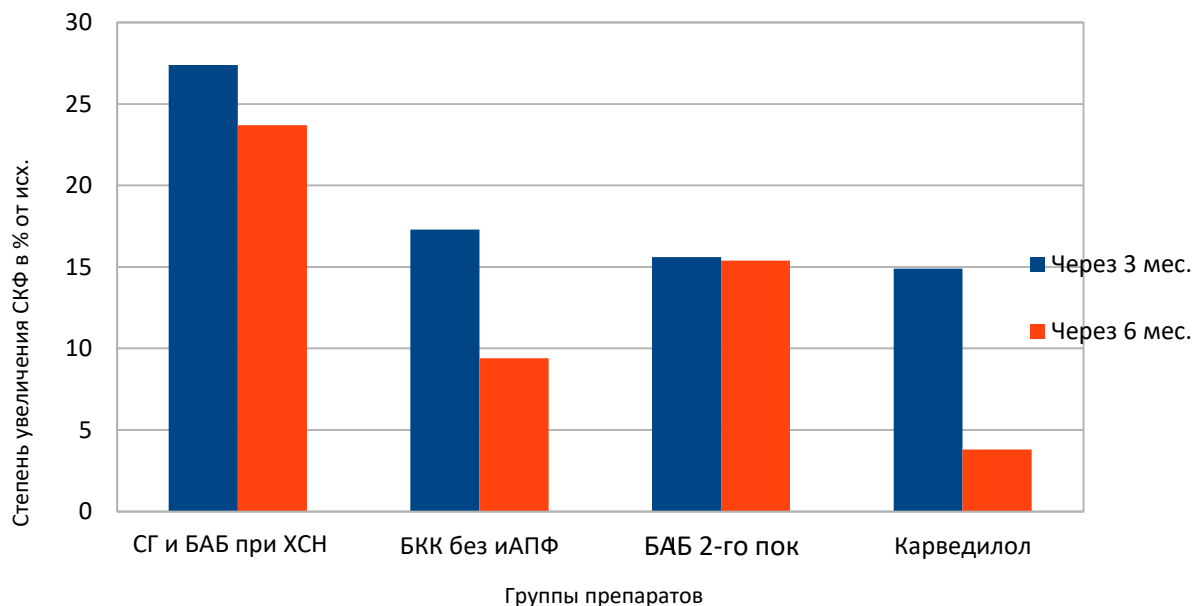


Рисунок 3.15 — Степень увеличения СКФ у больных АГ и ХБП при лечении БАБ, БКК, иАПФ через 3 и 6 мес.

Менее выраженное увеличение СКФ наблюдалось в группе больных получавших терапию БКК 2-го и 3-го поколения, в случаях, когда к комбинированной терапии не добавлялись препараты иАПФ и БРА. В этой группе через 3 мес. лечения прирост средней величины СКФ составил 17,3% ($p < 0,03$) от исходного, а через 6 мес. терапии прирост показателя был меньше на 9,4% ($p > 0,3$) и не был статистически значимым. В других группах пациентов изменения СКФ наиболее близкие к достоверным были отмечены при лечении БАБ 2-й генерации. Отрицательные изменения показателя были редкими в группах применения различных типов антигипертензивных средств и тенденция к его снижению была отмечена только через 3 мес. лечения в группе пациентов получавших препараты из группы БРА.

Следовательно, достоверное положительное влияние на показатели азотовыделительной функции почек у пациентов с АГ и ХБП было показано в группе больных с ХСН при лечении БАБ в комбинации с СГ и в группе пациентов, получавших ДГП БКК 2-го и 3-го поколения, без добавления иАПФ и БРА.

Таблица 3.20. Динамика азотовыведения при гипотензивной терапии до 6 мес. лечения препаратами БАБ 2-го и 3-го поколений, БКК 2-го и 3-го поколений, иАПФ, БРА, диуретиками и сердечными гликозидами в комбинациях у больных АГ и ХБП.

Фармгруппы Препараты	СКФ мл/мин/м ² исх.	СКФ мл/мин /м ² ч/з 3мес.	СКФмл/мин/м ² ч/з 6 мес.	P1-2; P1-3
0	1	2	3	4
Карведилол n=25 % от исх	68,61 (38,2–14,5) -	80,67 (59,4–97,6) +14,9%	71,34 (50,3–95,27) 3,8%	p>0,1; p>0,5
БАБ 2-го пок. .n=23 % от исх	69,32 (49,94–4,2) -	81,96 (65,7–114,43) + 15,6% .	81,71 (43,13–115,2) + 15,4%	p>0,1; p>0,1

Продолжение таблицы 3.20

0	1	2	3	4
Лерканидипин n=34 % от исх.	67,95 (22,31–102,16) -	70,3 (65,71–114,18) + 3,4%	72,6 (26,12–114,36) + 6,5%	p>0,5;p>0,3
БКК 2 –го пок. n=29 % от исх	61,52 (17,3–102,16) -	6,65 (24,25–92,87) +7,5%	69,13 (28,34–98,52) +10,9%	p>0,3;p>0,2
иАПФ n=28 % от исх	69,7 (48,1–91,6) -	72,5 (44,3–102,5) +3,9%	74,7 (72,6–114,9) +6,7%	p>0,5;p>0,3
БРА n=19 % от исх	71,32 (55,43–102,62) -	68,91 (56,32–96,17) -3,4%	76,84 (53,24–95,33) +7,2%	p>0,3;p>0,3
БКК без иАПФ n=24 % от исх	58,12 (22,62–109,42) -	70,36 (24,43–01,72) +17,3%	64,14 (26,42–88,26) +9,4%	p<0,05;p>0,3
Диуретики n=20 % от исх	57,23 (22,21–85,58) -	66,72 (31,32–95,73) +14,2%	62,95 (26,38–88,53) +9,1%	p>0,1; p>0,5
БАБ и СГ n=18 % от исх	57,84 (38,42–76,63) -	79,67 (59,42–114,95) +27,4%	75,81 (43,28–115,26) +23,7%	<0,02;p<0,03
БАБ без СГ n=26 % от исх	76,76 (44,43–115,66)	82,74 (59,12–103,27) +6,9%	78,93 (50,21–107,43) +2,8%	p>0,3;p>0,5

Так как одним из самых неблагоприятных факторов сердечно-сосудистого прогноза у больных с АГ и ХБП является альбуминурия оценка нефропротективного эффекта применяемых типов гипотензивной терапии проводилась и с учетом этого синдрома и параметра объема суточной альбуминурии у пациентов с потерей альбумина более 15 мг/ на 1 г UCr. В исследовании были получены сведения о том, какие группы препаратов при продолжительной гипотензивной терапии способны позитивно влиять на состояние почечной фильтрации мелкодисперсных белков и их потерю с мочой (рис. 3.16; табл. 3.21). Диагностику выраженности этого синдрома осложняет непараметрический характер распределения значений альбуминурии в сравниваемых группах пациентов. Поэтому традиционные методы статистической обработки по средним значениям и величине средне-

квадратичного отклонения могут давать недостоверные или искаженные результаты.



Рисунок 3.16 — Степень снижения альбуминурии (в % от исх.) в группах больных АГ и ХБП при лечении гипотензивными препаратами различных групп через 3 и 6 мес.

В связи с этим, в анализе данных использовались и сведения о попарной направленности индивидуальных изменений (увеличение, снижение) показателя. Сравнение данных позволило установить, что достоверная положительная динамика показателей со снижением альбуминурии через 3 и 6 мес. лечения была характерна только для группы пациентов с АГ, ХБП и ХСН, получавших терапию БАБ 2-го и 3-го поколений, но без приема СГ. Так в этой группе пациентов снижение уровня альбуминурии составило через 3 и 6 мес. лечения 40,5 ($p < 0,001$) и 37,2%; ($p < 0,01$), от исходных значений соответственно. Число пациентов со снижением этого показателя на 5% и более, на 26% ($p < 0,02$) превышало долю больных с увеличением альбуминурии. В группе пациентов с АГ и ХБП, получавших терапию иАПФ через 6 мес. лечения доля пациентов со снижением альбуминурии превышала часть больных с ее повышением на 25%, ($p < 0,03$), а средние значения альбуминурии снизились по сравнению с показателем через 3 мес. лечения на 20,2% ($p < 0,03$). Напротив, выраженное

увеличение экскреции альбумина с мочой в процессе гипотензивной терапии, при нормализации АД и компенсации сердечной недостаточности было выявлено в группах больных с ХСН, получавших терапию сердечными гликозидами и в группе лечившихся диуретиками. Так, за период 3 и 6 месячной терапии значения альбуминурии увеличились в группе на 22,4 ($p < 0,03$) и 38,5% ($p < 0,01$), соответственно. При этом процент больных с аномально высокими значениями альбуминурии увеличился через 6 мес. до 56,2%, превышая на 35,4% ($p < 0,01$) исходный уровень. В группе пациентов, получавших диуретики в составе комплексного гипотензивного лечения средние значения альбуминурии увеличились через 3 и 6 мес. лечения на 19,5 ($p < 0,05$) и 23,1% ($p < 0,03$), соответственно. При этом наблюдалось увеличение доли больных со снижением альбуминурии на 26,2% ($p < 0,02$).

Таблица 3.21. Динамика альбуминурии при гипотензивной терапии длительностью от 3 до 6 мес. препаратами из групп БАБ 2-го и 3-го поколений, БКК 2-го и 3-го поколений, иАПФ, БРА, диуретиками и СГ в комбинациях у больных АГ и ХБП.

Фармгруппы Препараты.	МАУ(мг/г УСг)исх.	МАУ ч/з 3 мес.	МАУ ч/з 6 мес.	P1-2; P1-3
0	1	2	3	4
Карведилол (n=22)	17,63 (1,73–36,14)	17,84 (0,71–91,33)	21,23 (1,26–43,51)	$p>0,5$; $p>0,3$
% от исх.	-	+ 1,1%	+ 16,9%	$p_{2-3}=0,05$
Увеличение	-	8 из 17 (53,3%)	8 из 16 (50%)	$p_{2-3}>0,5$
Снижение	-	7 из 17 (66,7%)	8 из 16 (50%)	$p_{2-3}>0,5$
15мг и более	5 из 22 (22,7%) ²	4 из 17 (26,7%)	5 из 16 (31,2%)	$p>0,5$; $p>0,3$
БАБ 2го пок. (n=21)	9,58 (1,12–23,3)	7,33 (2,81–19,63)	12,92 (2,14–29,42)	$p>0,5$; $p>0,3$
%от исх.	-	- 23,5% .	+ 25,7%;	- $p<0,02$
Увеличение	-	6 из 12 (50%)	9 из 17 (53%)	$p_{2-3}>0,5$
Снижение	-	5 из 12 (41,7%)	8 из 17 (47%)	$p_{2-3}>0,3$
15мг и более	- 4 из 21 (19%)	1 из 13 (7,7%)	6 из 18 (33,3%)	$p>0,5$; $p>0,1$

Продолжение таблицы 3.21

0	1	2	3	4
Лерканидипин (n=34) в % от исх. Увеличение Снижение 15 мг и более	11,37 (0,65–17,84) - - 8 из 4 (23,5%)	9,21 (0,29–18,66) - 18,6% 11 из 18 (1,1%) 5 из 18 (27,8%) 3 из 13 (23,1%)	10,18 (0,53–19,82) -10,6% 12 из 29 (1,4%) 13 из 29 (4,8%) 8 из 34 (23,5%)	p>0,3; p>0,5 - - - p>0,5; p>0,3
БКК 2-го пок. (n=29) % от исх. Увеличение Снижение 15 мг и более	17,87 (1,05–33,22) - - 7 из 9 (24,1%)	32,18 (0,79–68,56) + 44,3% . 7 из 3 (53,8%) 5 из 3 (38,5%) 6 из 18 (33,3%)	16,34 (0,78–39,72) - 8,4% 15 из 29 (44,1%) 16 из 29 (47,1%) 7 из 27 (25,9%)	p>0,1; p>0,5 - - - p>0,3; p>0,5
иАПФ (n=28) % от исх. Увеличение Снижение 15 мг и более	14,23 (0,62–26,14) - - 6 из 28 (21,4%)	17,35 (0,29–31,6) +17,9% 8 из 15 (53,3%) 6 из 15 (40%) 5 из 15 (33,3%)	13,82 (0,53–29,34) -2,8% 8 из 28 (28,6%) 15 из 28 (53,6%) 6 из 27 (22,2%)	p>0,3; p>0,5 - - - p>0,3; p>0,5
БРА (n=19) % от исх. Увеличение Снижение 15 мг и более	7,18 (1,09–21,27) - - 3 из 19 (15,8%)	13,31 (0,79–27,73) +46,0% 7 из 10 (70%) 3 из 10 (30%) 2 из 10 (22,2%)	8,29 (0,78–16,16) +13,4% 9 из 19 (46,4%) 10 из 19 (3,6%) 3 из 19 (15,8%)	p>0,3; p>0,5 - - - p>0,3; p>0,5
БКК без иАПФ (n=24) % от исх. Увеличение Снижение 15 мг и более	23,25 (1,05–33,23) - - 9 из 24 (37,5%)	26,17 (0,85–28,46) +11,9% . 10 из 15 (66,7%) 5 из 15 (3,3%) 4 из 15 (26,7%)	26,73 (0,85–28,35) +11,1% 7 из 24 (29,2%) 12 из 24 (50%) 8 из 24 (38,1%)	p >0,5; >0,5 - - - p >0,2; >0,5
СГ и БАБ (n=18) % от исх. Увеличение Снижение 15 мг и более	10,4 (1,07–23,2) - - 2 из 17 (11,8%)	13,4 (1,26–26,2) +22,4% - - 2 из 12 (16,7%)	21,8 (3,8–42,7) +38,5% 5 из 18 (27,8%) 7 из 18 (38,9%) 9 из 18 (56,2%)	p >0,5; >0,1 - p<0,01 - - p<0,03; 0,01-
БАБ без СГ (n=26) % от исх. Увеличение Снижение 15 мг и более	15,34 (1,02–32,3) - - 7 из 26 (26,9%)	9,17 (0,06–21,5) -40,5% - - 3 из 15 (20%)	9,61 (1,01–19,2) -37,2% 7 из 25 (28%) 14 из 25 (56%) 3 из 25 (16,7%)	p >0,1; >0,1 - p<0,01 - - p >0,3; >0,2

Таким образом, динамика снижения альбуминурии через 3 и 6 мес. лечения была характерна только для пациентов с АГ, ХБП и ХСН, получавших терапию БАБ 2 и 3го поколений без приема СГ, и для пациентов

с АГ и ХБП, лечившихся иАПФ. Напротив, выраженное увеличение экскреции альбумина с мочой в процессе гипотензивной терапии было выявлено в группах больных с ХСН, получавших терапию СГ при добавлении к лечению диуретиков (табл. 3.22, рис. 3.17).

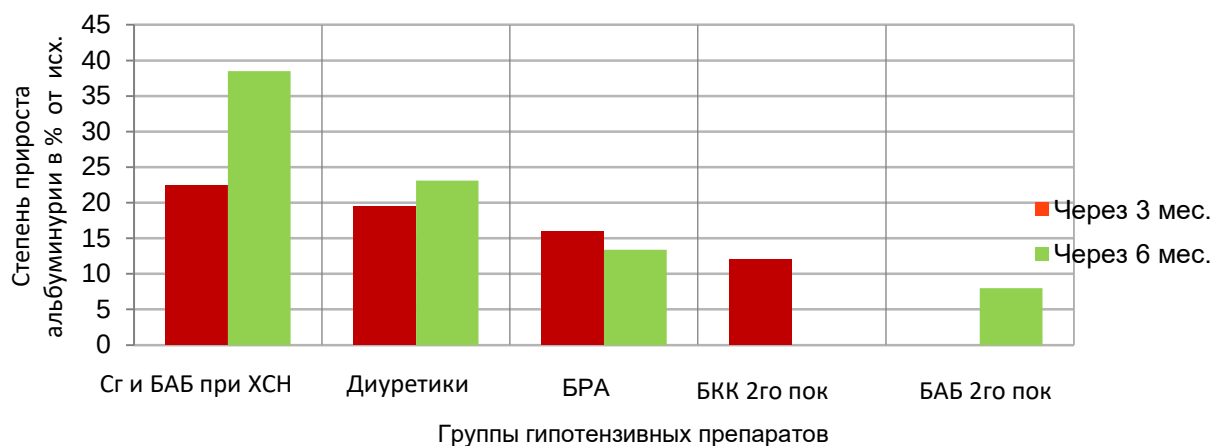


Рисунок 3.17. Группы гипотензивных препаратов, увеличивающие уровень альбуминурии у больных АГ и ХБП через 3 и 6 мес. терапии.

Анализ динамики мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения при лечении больных с АГ, ХБП и ХСН гипотензивными препаратами с различными механизмами действия позволил выявить у них нефропротективные свойства (табл. 3.22; 3.23; рис. 3.18; 3.19).

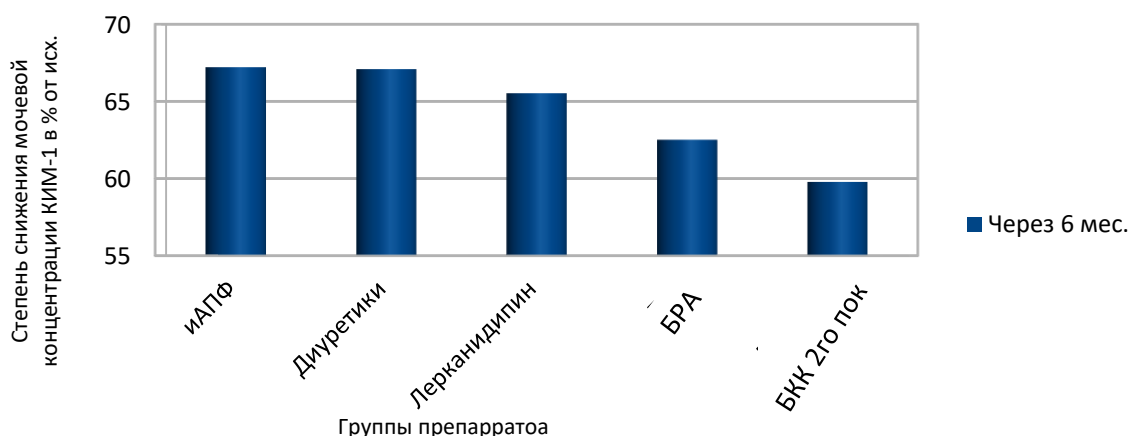


Рисунок 3.18. Группы препаратов с максимальным эффектом снижения мочевой концентрации КИМ-1 у больных АГ и ХБП через 6 мес.

Максимальное снижение уровня КИМ-1 в моче через 6 мес гипотензивной терапии было зарегистрировано в группах пациентов получавших терапию иАПФ, лерканидипином и диуретиками. Наименьшее снижение мочевого концентации КИМ-1 было характерно для БКК 2 пок.

Таблица 3.22. Динамика мочевого экскреции КИМ-1 при терапии длительностью 3 и 6 мес. препаратами из групп БАБ 2-го и 3-го поколений, БКК 2-го и 3-го поколений, иАПФ, БРА, диуретиками и СГ в комбинациях у больных АГ и ХБП.

Фармгруппы Препараты	КИМ 1 в моче (нг/мл)исх.	КИМ 1 в моче ч/з 3 мес	КИМ 1 в моче через 6 мес.	P1-2; P1-3
0	1	2	3	4
Карведилол более 4,3нг/мл n=20 % от исх.	2,5 (0,9–9,8) 1 из20 (5%) 20 -	1,1 (0,2–2,6) - 14 -56,5%	1,2 (0,9–2,7) 1из15 (6,7%) 15 -51,4%	p>0,3 p>0,2 - p>0,5 - -
БАБ 2-го пок. 4,3 нг/мл и более n=23 % от исх	3,1 (0,9–9,8) 5 из21 (23,8%) 21 -	1,6 (0,2–4,6) 1 из 12 (8,3%) 12 - 45,6%	1,3 (0,3–3,8) 1 из 19 (5,3%) 19 - 59,1%	p >0,3; p >0,3 p >0,1; p<0,05 - -
Лерканидипин 4,3 нг/мл и более n=34 % от исх.	3,6 (0,9–7,3) 8 из 34 (23,5%) 34 -	- - - -	1,2 (0,7–3,5) 2 из 34 (5,3%) 34 - 65,5%	- p<0,05 - p<0,001 - -
БКК 2-го пок. 4,3 нг/мл и более n=29 % от исх.	3,3 (0,8–7, 8) 5 из 29 (17,2%) 29 -	- - - -	1,3 (0, 3–4,9) 1 из 29 (3,4%) 29 - 59,8%	- p >0,1 - p<0,001 - -
иАПФ 4,3 нг/мл и более n=28 % от исх.	3,4 (0,13–7,68) 5 из 28 (17,8%) 28 -	2,6 (0,9–5,3) 2 из 9 (21,1 %) 9 -22,1%	1,1 (0,2–3,3) 2 из 27 (7,4%) 27 -67,2%	p >0,5; p >0,3 p >0,5; p >0,2 - -
БРА 4,3 нг/мл и более n =19 % от исх.	3,1 (0,6–9,8) 4 из 19 (11,8%) 19 -	- - -	1,1 (0,33–3,14) - 19 -62,6%	- p >0,3 - - -

Продолжение таблицы 3.22

0	1	2	3	4
4 БКК без иАПФ 4,3 нг/мл и более n=24 % от исх.	3,8 (1,2–7,3) 4 из 23 (17,4%) 23 -	- - -	1,6 (0,1–3,5) 2 из 21 (9,5%) 21 -56,9%	- - - - p >0,3 p >0,3
Диуретики 4,3 нг/мл и более n=20 % от исх.	4,2 (0,3–8,3) 6 из 19 (31,6%) 19 -	- - -	1,4 (0,4–3,4) 2 из 19 (10,5%) 19 -67,1%	- - - - p >0,3 p <0,03
БАБ и СГ 4,3 нг/мл и более n=18 % от исх.	3,9 (0,5–9,2) 7 из 18 (38,9%) 18	1,6 (0,3–3,2) 1 из 12 (8,3%) 12 -57,9%	1,7 (0,7–3,7) 1 из 16 (6,2%) 16 -57,4%	p >0,3; p >0,3 p <0,01; p <0,01 - -
БАБ без СГ 4,3 нг/мл и более n=26 % от исх.	2,1 (0,3–4,3) 2 из 23 (8,7%) 23 -	1,1 (0,7–2,7) - 14 -42,1%	1,2 (0,1–3,8) 1 из 18 (5,5%) 18 -52,1%	p >0,3; p >0,3 - - -

Оценка динамики мочевого биомаркера почечных канальцев NGAL у пациентов с АГ и ХБП позволила отметить его значимое снижение в группах, получавших терапию различными классами и генерациями гипотензивных препаратов. (рис. 3.19; табл. 3.23).

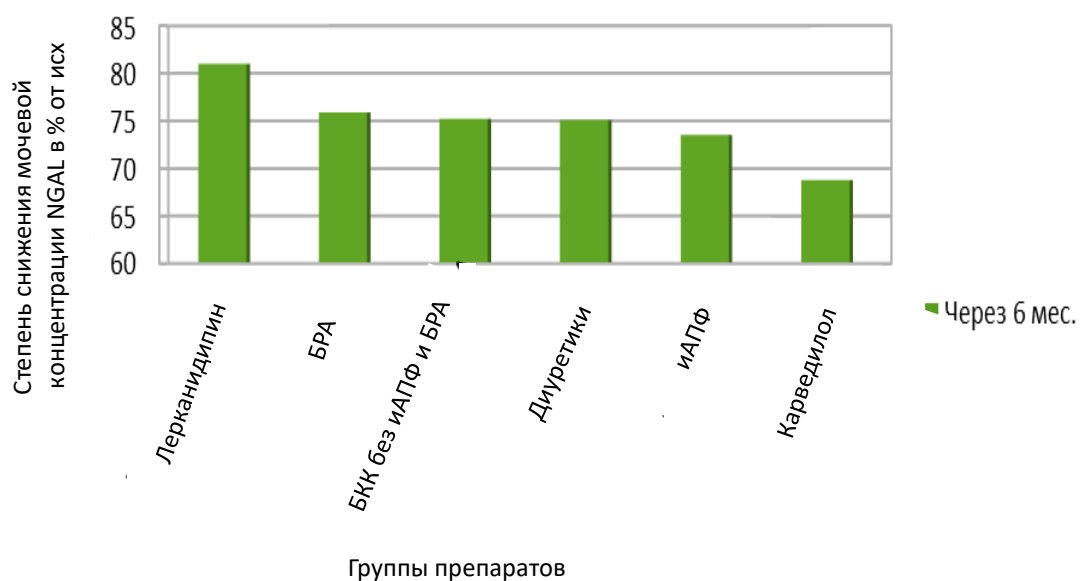


Рисунок 3.19. Гипотензивные препараты с максимальным эффектом снижения уровня мочевого биомаркера NGAL у больных АГ и ХБП через 6 мес. терапии.

Значимое увеличение показателя имело место у больных, получавших терапию БАБ 2-го поколения, которое составляло 48,7% ($p < 0,001$) от исходного уровня. В группе с назначением БАБ 2-го и 3-го поколений при ХСН без СГ уровень NGAL повышался на 2,4% ($p < 0,03$). Через 6 мес. лечения значимое и достоверное снижение уровня этого мочевого биомаркера на 68,7-81% ($p < 0,001$) от исходного значения, регистрировалось в 6 исследованных группах больных, кроме пациентов получавших терапию препаратами БАБ 2-го поколения.

Таблица 3.23. Динамика мочевого экскреции NGAL при терапии длительностью 3 и 6 мес препаратами из групп БАБ 2-го и 3-го поколений, БКК 2-го и 3-го поколений, иАПФ, БРА, СГ в комбинациях у больных АГ и ХБП

Фармгруппы Препараты	NGAL в моче (нг/мл.) исх.	NGAL в моче ч/з 3 мес.	NGAL в моче ч/з 6 мес.	P1-2; P1-3
0	1	2	3	4
Карведилол более 9,8 нг/мл n=25 % от исх.	8,1 (0,2–6,2) 3 из 21(14,4%) 25 -	3,3 (0,2–8,1) - 12 - 59,1%	2,5 (0,2–5,2) 1 из 16 (6,2%) 16 - 68,8%	p >0,3; p >0,2 - - -
БАБ 2-го пок. более 9,8 нг/мл n=23 % от исх.	3,2 (0,3–7,4) - 23 -	6,1 (0,8–13,6) 2 из 1 (15,4%) 13 + 48,7%	3,5 (0,4–22,3) 1 из 19 (5,3%) 19 + 10,2%	p<0,001 - - -
Лерканидипин более 9,8 нг/мл n=34 % от исх.	12,5 (0,8–5,2) 10 из 34 (29,4%) 34 -	- - - -	2,4 (0,6–5,3) 3 из 34 (8,8%) 34 - 81%	- p<0,001 - - -
БКК 2-го пок. более 9,8 нг/мл n=29 % от исх.	3,3 (0,7–6,4) - 29 -	- - - -	1,2 (0,3–3,2) - 29 - 63,8%	- p<0,001 - - -
иАПФ более 9,8 нг/мл n=28 % от исх.	5,7 (0,8–11,4) 5 из 28 (17,8%) 28 -	5,1 (0,2–10,5) 6 из 28 (21,4%) 9 -10,2%	1,5 (0,8–3,2) 1 из 27 (3,7%) 27 -73,5%	p>0,2; p<0,001 - - -

Продолжение таблицы 3.23

0	1	2	3	4
БРА более 9,8 нг/мл n=19 % от исх.	5,6 (0,5–12,4) 3 из 19 (15,8%) 19 -	- - -	1,3 (0,7–3,5) - 19 -75,9%	- p<0,001 - - -
БКК безАПФ . более 9,8 нг/мл n=24 % от исх.	11,5 (1,8–23,4) 2 из 23 (8,7%) 23 -	- - -	2,9 (0,5–6,8) 1 из 21 (4,8%) 21 -75,2%	- p<0,001 - - -
Диуретики более 9,8 нг/мл n=20 % от исх.	4,8 (1,3–10,9) 3 из 20 (15,8%) 20 -	- - -	1,17 (0,5–3,3) 1 из 19 (5,3%) 19 -75,1%.	- p<0,001 - - -
БАБ и СГ более 9,8 нг/мл n=18 % от исх.	4,9 (1,3–11,1) 1 из 18 (5,5%) 18 -	5,3 (0,5–10,6) 1 из 11 (9,1%) 11 +7,5% .	2,8 (0,3–6,3) 1 из 16 (6,2%) 16 -43,8%	p>0,3; p<0,001 - - -

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения непрерывной гипотензивной терапии более 3 мес. после нормализации АД, для восстановления исходной функции проксимальных канальцев почек у пациентов с АГ и ХБП, исходя из динамики биомаркера КИМ-1, а для получения нефропротективного эффекта в дистальном отделе нефрона, на основании оценки динамики мочевого биомаркера NGAL, требуются более длительные сроки такого лечения, предположительно до 6 мес. Механизмы развития канальцевой нефропатии при артериальной гипертензии в наибольшей степени связаны с синдромом повышенного АД, носят функциональный характер и эффективно блокируются, согласно данным мониторинга динамики мочевой концентрации биомаркеров, при их нормализации с помощью разнообразных по механизму действия современных и новых гипотензивных препаратов и в меньшей степени при применении традиционных средств 2-й генерации.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Выбор методов биохимической верификации почечного повреждения у пациентов с артериальной гипертензией

На предварительном этапе данного исследовательского проекта решалась задача выбора методов надежной биохимической верификации почечного повреждения у пациентов с первичной и нефрогенной АГ и с признаками компенсированных стадий ХБП, но без сахарного диабета с диабетическим генезом нефросклероза. Для этого в когорте из 52 пациентов с АГ и различной тяжестью ХБП сравнивались показатели азотовыделительной функции почек, сывороточная концентрация креатинина, его мочевая экскреция, скорость клубочковой фильтрации с уровнем мочевых биомаркеров КИМ-1 и NGAL. Для выяснения диагностической ценности биомаркеров NGAL и КИМ-1 мочи с целью раннего выявления тубулоинтерстициального повреждения почек у больных АГ с С2 стадией ХБП дополнительно был проведен ROC-анализ с оценкой площади под кривой, в также показателей чувствительности и специфичности для каждого из маркеров [155]. Проведенный расчет коэффициента корреляции Пирсона выявил связь уровней NGAL и КИМ-1 мочи с показателями, характеризующими тяжесть (степень) АГ, ее длительность и функциональное состояние почек [134,135]. В общей группе пациентов с АГ и нарушенной функцией почек было подтверждено наличие связи концентрации обоих биомаркеров с уровнем креатинина сыворотки крови и величиной СКФ. Ранее сходные результаты были получены нами при изучении диагностической ценности NGAL и КИМ-1 мочи в аналогичной по составу группе больных АГ со средними значениями СКФ выше 90 мл/мин/1,73 м², разделенной на подгруппы по степени тяжести АГ и у недиабетических больных ХБП с сохраненной функцией [135]. Результаты проведенного

исследования свидетельствуют о том, что NGAL мочи является чувствительным биомаркером, который идентифицирует тубуло-интерстициальное повреждение у больных АГ и ХБП на ранних стадиях почечной дисфункции, а KIM-1 мочи представляет собой более инертный биомаркер, который помогает выявлять повреждение канальцев у пациентов с выраженной дисфункцией почек.

4.2. Оценка эффективности разных видов гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии, выраженности нарушений азотовыделительной функции почек и проявлений сердечной недостаточности

Одной из основных задач данного исследования было изучение вопроса о том, как связана эффективность разных видов нормативной гипотензивной терапии у больных с АГ и ХБП с динамикой изменения показателей азотовыделительной функции почек, альбуминурией и мочевой экскрецией биомаркеров канальцевого повреждения в зависимости от тяжести ХСН, АГ и ХБП, которые рассматриваются в качестве основных причин развития почечных дисфункций, нефросклероза, и ХБП [19,159]. По его результатам нами было установлено, что более тяжелым формам ХСН у пациентов с АГ соответствовали более тяжелые формы ХБП и более высокие уровни альбуминурии. Через 3 и 6 мес. непрерывной гипотензивной комбинированной терапии БАБ, БКК, иАПФ, БРА и диуретиками нормализация АД в обеих группах пациентов сопровождалась достоверным улучшением азотовыделительной функции почек, более значимой у лиц с ХСН IIА и II ФК. В основе повышения индивидуальных значений СКФ и снижения концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов с СН в

процессе такой терапии, видимо, лежат гемодинамические причины, которые связаны с уменьшением периферического сосудистого сопротивления, венозного притока к правому сердцу, гемодинамической разгрузкой левого желудочка сердца, урежением ритма и с повышением почечной фракции сердечного выброса [160].

Влияние терапии, проведенной в нашем исследовании, на состояние почечных клубочков, базальной мембраны и почечного фильтра у пациентов было или минимально положительным, или негативным, что следует из данных о динамике альбуминурии через 3 мес. лечения при нетяжелой I-ФК ХСН и негативных изменениях этого показателя при более тяжелой II-ФК сердечной недостаточности через 6 мес. гипотензивной терапии. Различным было и влияние гипотензивной комбинированной терапии на состояние почечных канальцев у пациентов с легкой и более тяжелой СН, согласно характеру изменений уровня экскреции мочевых биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL. Так, снижение уровня маркера поражения проксимальных канальцев КИМ-1 у больных с I ФК СН было существенным и достоверным уже через 3 мес. терапии, а при II ФК ХСН — только через 6 мес. непрерывного лечения, то есть наступало значительно позже, что может быть связано с более выраженной дисфункцией или повреждением канальцев при более тяжелой СН. Уровень другого биомаркера повреждения проксимальных и дистальных почечных канальцев NGAL исходно и во всех периодах гипотензивной терапии был достоверно выше у пациентов с II ФК ХСН, что может свидетельствовать о существенном значении факторов воспаления в генезе повреждения почечных структур при СН, так как липокалин 2 синтезируется у человека иммунокомпетентными клетками [12].

Согласно имеющимся литературным данным, в развитии КРС может быть задействовано несколько механизмов, в том числе гемодинамические изменения, нейрогормональная дисрегуляция, воспалительная активация, фиброз, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз и сосудистое

ремоделирование с увеличением артериальной жесткости. Такие нарушения, способны запускать порочный круг с взаимным повреждением, приводящим к прогрессированию заболеваний как сердца, так и почек [75]. Нейрорегуляторные нарушения и гипоксия почек рассматриваются патофизиологами как одна из основных причин развития почечного повреждения и нефросклероза при СН и КРС. Исследователи считают, что нарушенная нейромодуляция и активация почечных эфферентных путей может быть опосредована воспалительными продуктами и инициировать нейровоспаление в почке, способствуя развитию почечной дисфункции [70, 71]. Почечные сенсорные окончания у человека и экспериментальных животных активно реагируют на различные стимулы, включая механическую деформацию, изменения почечного интерстициального давления, осмолярность, изменения pH и действие препаратов с провоспалительным побочным эффектом [72]. Нефрогенные рефлексy регулируют как симпатическую активность, так и выделение ренина, альдостерона и вазопрессина [73, 74]. Однако неясно, может ли активация почечных рецепторов и афферентов приводить к патологическим изменениям функций почек в условиях ХСН.

Полученные в нашем исследовании результаты соответствуют сведениям о значимой роли механизмов нейровоспаления в повреждении почечных канальцев у пациентов с ХБП, поскольку продолжительная гипотензивная терапия препаратами блокирующими сосудистые адренорецепторы и уменьшающими активность РААС была связана с существенными изменениями в уровне мочевых биомаркеров. Роль бактериального воспаления в повреждении почечных структур у пациентов с АГ, в сочетаниях КРС и ХБП, вероятно, была менее значительна, чем влияние механизмов нейровоспаления, поскольку частота диагностики пиелонефрита (тубуло-интерстициального воспаления) в сравниваемых группах больных с АГ, ХБП и ХСН не превышала 33-38% случаев.

Тубуло-интерстициальное повреждение часто встречается при СН, так как эпителиальные клетки почечных канальцев чувствительны к гипоксии [57]. Патогенез кардио-ренального синдрома может включать хроническую активацию РААС, что при хронически сниженной почечной перфузии вызывает нарушение функции органных митохондрий, увеличивает окислительный стресс, приводя к повреждению структур почек. По этой причине современные методы лечения КРС, с назначением иАПФ и БРА, которые ингибируют механизмы хронической активации почечных симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, вероятно, способны оказывать выраженное нефропротективное действие [57].

Согласно данным Brankovic и др. (2020) [66] уровни биомаркеров повреждения канальцев в моче имеют значительно большее прогностическое значение и являются более сильными предикторами последующих клинических событий, таких как госпитализация по поводу декомпенсации СН, сердечная смерть, установка устройства вспомогательного кровообращения левого желудочка и трансплантация сердца, чем изменения сывороточного креатинина у больных с ХСН при ХБП.

Полученные в нашей работе данные свидетельствуют о том, что для нормализации уровней мочевых маркеров у больных с АГ и КРС требуется непрерывное лечение длительностью не менее 6 мес, а биохимическими критериями достижения клинического эффекта являются не только нормализация сывороточного креатинина, но и снижение уровней мочевых биомаркеров канальцевого повреждения.

4.3. Оценка влияния терапии сердечными гликозидами на показатели функции почек у больных артериальной гипертензией с кардиоренальным синдромом и хронической болезнью почек (по клиническим и экспериментальным данным).

По результатам проведенного исследования был проведен анализ возможного влияния терапии сердечными гликозидами на показатели функции почек у больных с КРС и ХБП. При этом оценивались эффекты клинического применения дигоксина в процессе гипотензивного лечения и комплексной терапии ХСН. Результаты анализа в клинике показали, что применение СГ, в сочетании с комбинированной гипотензивной терапией, положительно влияло на течение ХБП у пациентов с АГ и ХСН и сочеталось с увеличением индивидуальных значений СКФ, со снижением тяжести стадий ХБП. Одновременно отмечалось, что назначение СГ сопровождалось нарастанием альбуминурии. При этом прирост потерь альбумина с мочой происходил одновременно с положительными изменениями центральной гемодинамики у пациентов, как при достижении компенсации сердечной недостаточности так и при нормализации АД. Признаки повреждения почечных канальцев у больных с АГ, КРС и ХБП в группе больных, получавших терапию дигоксином и комбинированную гипотензивную терапию, значительно уменьшались через 3 мес. лечения по данным мониторинга уровней мочевой экскреции биомаркера КИМ-1, но мало изменялись по оценке динамики уровней NGAL в моче. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии терапии СГ на нарушенные функции эпителия почечных канальцев у пациентов с ХСН, что можно объяснить восстановлением почечной гемодинамики, а также прямым влиянием дигоксина на трофику и метаболизм клеток почечного эпителия, поскольку его выведение из организма происходит преимущественно с мочой. Фармакологам известны механизмы и особенности фармакокинетики

дигоксина, который в основном выводится почками в 50 – 70% в неизменном виде [161, 162].

В остром эксперименте на интактной почке лабораторных животных было проведено изучение возможных механизмов формирования нефротропных эффектов дигоксина. Внутривенное введение дигоксина экспериментальным животным в проведенном нами остром опыте мало влияло на показатели СКФ, но вызывало умеренную диуретическую реакцию и значительно повышало кровоснабжение в коре и мозговом веществе почки. Предварительное введение ингибитора ККС апротинина сопровождалось резким увеличением диуретического эффекта с существенным приростом выделения электролитов с мочой. Одновременно апротинин полностью устранял сосудистый эффект дигоксина. Введение индометацина, подавляющего синтез почечных ПГ не оказывало существенного влияния на реакцию почек в ответ на дигоксин. Полученные результаты свидетельствуют о том, что почечная ККС опосредует в почках сосудорасширяющий эффект дигоксина и возможно включается в формирование его канальцевого эффекта. [135].

Из данных литературы известно, что дигиталисные гликозиды улучшают почечное кровоснабжение и могут корректировать гемодинамические и нейрогуморальные нарушения, которые способствуют развитию почечной дисфункции (ПД) вызванной СН. Увеличение рСКФ наблюдалось у 15% больных с ХСН получавших терапию дигоксином [162]. При этом проведенная терапия дигоксином была связана с долгосрочным улучшением функции почек, снижением смертности или количества госпитализаций по поводу сердечной декомпенсации [163, 164]. При оценке нефротропных эффектов сердечных гликозидов у больных с ХСН в клиническом исследовании Sha и др. (2021) в когорте из принимавших дигоксин на протяжении годового периода наблюдения, авторы выявили снижение средних значений СКФ, скорость которого была значительно выше у принимавших дигоксин ранее [163]. По данным исследователей, функция

почек со временем ухудшалась у всей когорты, но темпы ухудшения были значительно выше у пациентов, которые уже принимали дигоксин на момент начала исследования. Авторами был сделан вывод, что результаты не подтверждают гипотезу о том, что дигоксин может оказывать защитное действие против прогрессирующей почечной дисфункции у пациентов с СН [163]. Данные о негативном влиянии дигоксина на почечную функцию пациентов с ХСН и КРС были получены в исследовании Chang и др. (2023) [164]. Авторы установили, что при тяжелом течении ХБП и прогрессировании почечной недостаточности у большого числа пациентов, принимавших дигоксин, развилась терминальная стадия почечной недостаточности. По результатам анализа этих данных были даны рекомендации по осторожному назначению дигоксина пациентам с КРС [164]. Следовательно, данные современных завершенных пилотных исследований по анализу нефропротективного действия сердечных гликозидов у больных с ХБП и КРС пока весьма противоречивы, а работ по оценке изменений функции почечных канальцев у пациентов с ХСН при лечении СГ, с применением методов определения мочевых биомаркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL, в доступных базах литературы мы не обнаружили, что свидетельствует о необходимости проведения новых дополнительных исследований.

Таким образом, наши результаты анализа данных в клинике показали, что применение сердечных гликозидов, в сочетании с комбинированной гипотензивной терапией, положительно влияло на течение ХБП у пациентов с АГ и ХСН и сочеталось с увеличением индивидуальных значений СКФ, со снижением тяжести стадий ХБП, но одновременно и с увеличением выраженности альбуминурии. При этом прирост потерь альбумина с мочой происходил одновременно с положительными изменениями АД и центральной гемодинамики.

4.4. Влияние гипотензивной терапии на динамику почечных дисфункций у пациентов с различной тяжестью артериальной гипертензии и хронической болезнью почек

Изучение вопроса о том как была связана эффективность разных видов гипотензивной терапии у больных АГ и ХБП с динамикой изменения показателей азотовыделительной функции почек, альбуминурией и мочевой экскрецией биомаркеров канальцевого повреждения в зависимости от тяжести АГ было проведено нами в группах пациентов получавших терапию традиционными ДПП блокаторами медленных кальциевых трансмембранных каналов L-типа (амлодипин) и препаратами 3-го поколения с эффектом блокады L/T-типа- Ca^{2+} мембранных структур (лерканидипин, леркамен). По результатам 6 мес. гипотензивной терапии мы отметили, что влияние препаратов БКК на СКФ у пациентов ХБП не было статистически значимым, но имело положительную тенденцию. Степень альбуминурии под влиянием курсовой гипотензивной терапии через 6 мес. изменялась разнонаправленно. В группе пациентов с АГ 2-й степени наблюдалось достоверное снижение средних значений показателя, на четверть от исходного уровня, а у больных с АГ 3-й степени, напротив, регистрировалось увеличение альбуминурии. По данным проведенного анализа можно предполагать, что нефропротективное действие БКК 3-го поколения, в том числе гипоальбуминурическое влияние, было наиболее выраженным при гипотензивной терапии пациентов ХБП с АГ 2-й степени. Данные наблюдения позволяют сделать вывод о том, что больным АГ и ХБП с высоким уровнем альбуминурии и с тяжелым и резистентным к гипотензивной терапии течением для уменьшения потерь альбумина с мочой требуется дополнительное к ДПП БКК назначение препаратов из группы иАПФ или диуретиков блокирующих М-рецепторы альдостерона. При нетяжелом течении АГ и альбуминурии менее 10 мг/1 г UCr возможно, согласно данным нашего исследования, применение БКК 3-го поколения лерканидипина в средних терапевтических дозах.

В проведенном исследовании нами было установлено, что препараты БКК двух генераций оказывали положительное влияние на выраженность синдрома альбуминурии при продолжительной терапии у значительной части (45-47%) пациентов с АГ и ХБП, что было выявлено при попарной оценке динамики индивидуальных показателей. Однако у 41-44% исследованных в двух сравниваемых группах наблюдалось увеличение экскреции альбумина в конце 6-го месяца лечения. Анализ в группах показал, что прирост значений альбуминурии был характерен для случаев АГ и ХБП у пациентов получавших терапию амлодипином. При лечении лерканидипином в группах пациентов с АГ 2-й степени, напротив, наблюдалось достоверное снижение альбуминурии. Но не только меньшая исходная тяжесть АГ могла быть причиной положительной динамики альбуминурии в группе таких пациентов, но и более редкая связь с тубуло-интерстиальным воспалением. Так, признаки хронического пиелонефрита в 1,83 раза чаще диагностировались в группе больных со 2-й степенью АГ и им значительно чаще к терапии добавлялись противомикробные средства из группы нитрофуранов, интенсивно подавляющих почечное бактериальное воспаление и снижающих выраженность воспалительной альбуминурии.

Влияние на выраженность альбуминурии различных комбинаций БКК 2-го и 3-го поколений в сочетании с иАПФ и БРА у больных АГ и диабетом было изучено Fici и др. (2020) [165]. Ими были проанализированы данные из исследования RAIT пациентов с альбуминурией и без нее с АГ и диабетом после 6 месячной терапии сочетаниями препаратов амлодипина и валсартана, амлодипина и периндоприла, лерканидипина и эналаприла и другими. Частота случаев с нормоальбуминурией была значительно выше среди больных с АГ, получавших лечение несколькими комбинациями препаратов антагонистов активности РААС с БКК, что позволило им сделать вывод о высокой нефропротективной активности препаратов в таких сочетаниях.

Оценка эффективности применения БКК лерканидипина у больных с АГ и ХБП недиализных стадий с нефропротективной и органосохраняющей

целью, с одновременной оценкой СКФ, динамики альбуминурии и уровней мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения до настоящего времени практически не проводились и в специальной литературе представлены единичными работами. Имеются лишь немногочисленные исследовательские данные по этому вопросу. Так, оценка влияния комбинации препаратов лерканидипина и эналаприла на выраженность альбуминурии при лечении пациентов с АГ и альбуминурией была проведена в проспективном многоцентровом, рандомизированном, открытом исследовании PROBE. Исследователи отметили, что альбуминурия значительно снижалась при использовании комбинации лерканидипина и эналаприла во всех периодах исследования, через 3, 6- и 12 месяцев лечения, но такое улучшение не наблюдалось при использовании комбинации эналаприла и амлодипина. Другие оцениваемые параметры функции почек, такие как концентрация сывороточного креатинина, мочевой клиренс креатинина и рСКФ не изменились в течении этого исследования [166].

По данным нашего наблюдения можно сделать вывод, что больным с АГ и ХБП с высоким уровнем альбуминурии, тяжелым и резистентным к гипотензивной терапии течением для уменьшения потерь альбумина с мочой требуется дополнительное к ДГП БКК назначение иАПФ, БРА или диуретиков блокирующих М-рецепторы альдостерона. При нетяжелом течении АГ и альбуминурии менее 15 мг/1 г UCR целесообразно с целью нефропротекции применение БКК 3-го поколения лерканидипина в средних терапевтических дозах.

4.5. Характер влияния гипотензивной терапии на динамику почечных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и различной тяжестью течения хронической болезни почек

Изучение вопроса о том как была связана эффективность разных видов гипотензивной терапии у больных с АГ и ХБП различной тяжести, с динамикой изменения показателей азотовыделительной функции почек, альбуминурией и мочевой экскрецией биомаркеров канальцевого повреждения было проведено нами в группах пациентов получавших гипотензивную терапию БАБ 2-го и 3-го поколений в двух группах больных с АГ и разной тяжестью хронической болезни почек (С2 и С3а) через 3 и 6 мес. У пациентов с С2 стадией ХБП под влиянием гипотензивной терапии БАБ 3-го поколения карведилолом в комбинациях уровень альбуминурии снижался незначительно. Однако, у больных с С3 стадией ХБП наблюдалось более выраженное и значимое снижение этого показателя, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на состояние базальной мембраны и проницаемость гломерулярного фильтра для мелкодисперсных белков крови у пациентов, получавших карведилол. Полученные данные позволяют считать, что выраженность антиальбуминурического эффекта у новых БАБ, при лечении синдрома артериальной гипертензии, в значительной степени коррелировала с тяжестью ХБП и уменьшением числа фильтрующих нефронов почки.

Изучение показателей характеризующих другой аспект медикаментозной нефропротекции – функциональное состояние почечных канальцев, оцениваемое по динамике биомаркеров повреждения канальцев при проведении гипотензивной терапии, позволило установить, что исходный уровень концентрации в моче биомаркера канальцевого повреждения КИМ-1 до начала терапии был достоверно выше у пациентов с более тяжелым течением ХБП и достоверно снижался через 3 и 6 мес. терапии. В обеих

группах снижение уровня показателя было однонаправленным и идентичным, что свидетельствует о положительном влиянии карведилола и других компонентов сочетанной гипотензивной терапии на состояние и функцию проксимальных канальцев в нефронах этих пациентов, независимо от степени нарушения азотовыделительной функции почки. Исходные значения концентрации в моче NGAL были выше у пациентов, имевших менее выраженные нарушения почечного азотовыведения, а под влиянием сочетанной гипотензивной терапии с использованием карведилола через 3 и 6 мес. наблюдалось достоверное и существенное снижение этого показателя у пациентов в обеих группах. Эти данные позволяют предполагать, что положительное влияние препарата карведилола на состояние канальцевой функции почек, при продолжительной комплексной гипотензивной терапии у больных с разными механизмами и причинами АГ, реализуется как при умеренном, так и значительно сниженном уровне азотовыделительной функции почек и значениях СКФ.

Иные особенности у больных АГ с различной тяжестью ХБП имела гипотензивная терапия БАБ 2-го поколения, которая оказывала существенное положительное влияние на функцию проксимальных почечных канальцев и уровень мочевого концентрации биомаркера КИМ-1 только в группе пациентов с минимальными нарушениями функции почечного азотовыведения. Вместе с тем устойчивое, достоверное повышение уровня биомаркера повреждения почечных канальцев NGAL в обоих периодах этой терапии, которое было отмечено у пациентов с С3а стадией ХБП, позволяет предполагать у них формирование эффекта нефротоксичности и избыточности дозировок использованных гипотензивных препаратов в условиях сниженной экскреторной функции почек. Следовательно, тяжесть АГ, сердечной и почечной недостаточности являются важными факторами, определяющими не только чувствительность пациентов к проводимой гипотензивной терапии, но и характер ангио- и нефропротективных ее возможностей, которые тесно связаны с особенностями действия препаратов

основных рекомендуемых фармакологических групп. Согласно имеющимся Европейским и международным рекомендациям такие препараты представлены средствами улучшающими сердечно-сосудистый прогноз пациентов при АГ и ХСН, в том числе БКК и БАБ новых генераций [42].

Таким образом, наши данные позволяют предполагать, что положительное влияние препарата карведилола на состояние канальцевой функции почек при продолжительной комплексной гипотензивной терапии у больных с разными механизмами и причинами АГ, сходно реализуется как при умеренном, так и значительно сниженном уровне азотовыделительной функции почек и значениях СКФ, что является основанием для использования препаратов этого класса одновременно с целями и нефропротекции и для кардиопротекции у пациентов с тяжелыми формами ХБП, в том числе у пациентов получающих почечную заместительную терапию или гемодиализ.

4.6. Возможные нефропротективные эффекты БАБ 3-го поколения карведилола при лечении пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек

В данном исследовании возможные нефропротективные эффекты препаратов из группы БАБ последних генераций были изучены нами у более чем 155 пациентов с артериальной гипертензией 2-3-й степени тяжести, без сахарного диабета и с признаками компенсированных стадий ХБП в ходе продолжительного (до 6 мес.) наблюдения с мониторингом почечной функции не только по стандартным показателям азотистого обмена, но и с оценкой динамики альбуминурии и биомаркеров почечного канальцевого повреждения при гипотензивном лечении карведилолом и лерканидипином. В проведенном анализе мы отметили хорошую переносимость препарата

карведилола, наличие у него нефропротекторных эффектов в виде достоверного снижения сывороточного креатинина и уменьшение тяжести ХБП в пределах С2-3а стадий за период 6 мес. гипотензивного лечения в сочетании с иАПФ и диуретиками. По нашему мнению, положительное влияние препарата на азотовыделительную функцию почек у пациентов с ХБП может иметь в своей основе воздействие на ряд патогенетических механизмов этого заболевания. Какие конкретно из перечисленных эффектов могут лежать в основе положительного влияния препарата на азотовыделительную функцию почек у исследованных нами больных с АГ и ХБП можно предполагать по данным оценки динамики альбуминурии и характеру изменений экскреции биомаркеров КИМ-1 и NGAL в процессе проведенного нами лечения. Так как в процессе гипотензивной терапии карведилолом через 3 мес. альбуминурия существенно не уменьшалась, то можно предположить, что улучшение почечного азотовыделения у пациентов с АГ не было связано с положительным влиянием препарата на проницаемость базальной мембраны для мелкодисперсных белков крови и гломерулярную функцию почек. Однако воздействие на функцию проксимальных и дистальных канальцев было выраженным и значимым. Оценивая их состояние по уровню биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL, мы отметили значительное и достоверное снижение их экскреции с мочой через 3 и через 6 месяцев терапии как карведилолом, так и БАБ 2-го поколения. Более того, различия в динамике снижения уровней мочевых биомаркеров в двух группах пациентов были больше связаны с изменениями концентрации NGAL, а не КИМ-1. Из этого было сделано предположение о связи нефропротективных эффектов карведилола с противовоспалительными механизмами, так как биомаркер NGAL секретируется, в основном, иммунными клетками, такими как нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки в ответ на воспаление [12]. Препараты из группы БАБ третьего поколения, согласно данным ряда проведенных ранее экспериментальных и фармако-терапевтических исследований, могут

проявлять ангиогенную, антиоксидантную, антипролиферативную, антигипертрофическую и антиапоптотическую активность. Среди других эффектов, называется сосудорасширяющее действие, которое препараты оказывают блокируя $\alpha 1$ -адренорецепторы и активируя $\beta 3$ -адренорецепторы [167,168]. Карведилол и небиволол у пациентов с эссенциальной гипертензией оказывали выраженную эндотелий-зависимую дилатацию, влияние на железосвязывающую способность плазмы (FRAP) и на состояние тканевого дыхания, оцениваемое по соотношению восстановленного и окисленного глутатиона (GSSH) [168]. Известно также действие препаратов на секрецию ренина в юктагломерулярных клетках почек [169].

Перспективы применения БАБ 3-го поколения препарата карведилола у больных с АГ и недиализной ХБП для гипотензивной терапии, с нефропротективной и органосохраняющей целью до настоящего времени практически не изучались. В двух многонациональных двойных, слепых, плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях CAPRICORN и COPENICUS изучалась возможность применения карведилола для профилактики сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного инфаркта миокарда и оценивалась эффективность лечения у более 4,2 тыс. пациентов с дисфункцией левого желудочка и с ХБП не требующей диализа. По материалам этих исследований Waliet и др. (2011) провели мета-анализ, по результатам которого было отмечено положительное влияние карведилола у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, с симптомами ХСН, которое сохранялось при наличии ХБП лёгкой или средней степени тяжести. При этом у части пациентов в период лечения наблюдалось транзиторное повышение уровня креатинина в сыворотке крови, но без выраженных электролитных изменений и необходимости проведения диализа. Однако у больных с ХБП эти эпизоды диагностировались чаще. Результаты исследования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата при ХБП и низкой его нефротоксичности [75, 129]. Позже препарат стал использоваться при лечении диализных пациентов с ХПН для

профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В плацебо-контролируемом исследовании BLOCADE Study исследователями была сделана попытка оценить возможности пациентов, находящихся на диализе достигать и удерживать целевую дозу карведилола и определения частоты побочных эффектов этого препарата. Однако это исследование показало, что проведение классических рандомизированных испытаний бета-блокаторов у пациентов на диализе сопряжено с серьезными трудностями, включая низкий набор участников и высокую частоту досрочного прекращения приема карведилола из-за брадикардии и гипотензии и было прекращено. [130]. При проведении заместительной почечной терапии карведилол был полезен у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью (СН) и ХБП (CKD) С5 стадии и уменьшал показатели летальности у пациентов со сниженной фракцией сердечного выброса на гемодиализе [75]. Поскольку в литературе имеются данные клинических исследований о том, что у пациентов с СН эффективность карведилола может резко уменьшаться при низкой скорости клубочковой фильтрации (менее 45 мл/мин/1,73 м², стадия ХБП 3б), существенно не отличаясь от плацебо [129], то в данном исследовании мы оценили влияние карведилола на уровень биомаркеров мочи в группах пациентов АГ с различной тяжестью ХБП (со стадиями С2 и С3а). По данным проведенного анализа, влияние терапии карведилолом на клубочковое и канальцевое повреждение, с изменением мочевого экскреции альбумина КИМ-1 и NGAL, было наиболее выраженным у больных АГ с С3а стадией ХБП через 3 и через 6 месяцев гипотензивной терапии. При лечении препаратами БАБ 2-го поколения характер изменений альбуминурии и экскреции мочевых биомаркеров был неустойчивым и разнонаправленным. Это обстоятельство следует учитывать при проведении медикаментозной гипотензивной терапии у больных АГ с тяжелыми формами ХБП. Сочетанная гипотензивная терапия БАБ 2-го поколения в проведенном нами исследовании оказывала существенное положительное влияние на функцию проксимальных почечных канальцев и уровень мочевого концентрации

биомаркера КИМ-1 только в группе пациентов АГ с ХБП С2 стадии, имевших минимальные нарушения азотовыделительной функции. У этих пациентов через 3 и 6 мес. лечения наблюдалось более значительное снижение уровня КИМ-1. Напротив, устойчивое, однонаправленное, достоверное повышение уровня биомаркера повреждения почечных канальцев NGAL на 35% от исходного уровня в обоих периодах этой терапии, имело место у пациентов 2-й группы с С3а стадией ХБП, что позволяет предполагать наличие у них избыточности дозировок использованных гипотензивных препаратов и признаков нефротоксичности в условиях сниженной азотовыделительной функции почек. Лекарственное поражение почек, в основе которого лежат нефротоксичность и избыточность дозировок медикаментозных препаратов широко распространено в клинической практике и может составлять до 60% всех случаев острого повреждения почек (ОПП) среди стационарных пациентов [39]. Поэтому раннее распознавание этого состояния и своевременное принятие мер по коррекции лечения могут уменьшить количество выявленных случаев почечного повреждения, развития ХБП и летальных исходов. Однако, по сведениям авторов, такие традиционно используемые маркеры, как уровень сывороточного креатинина, объем выделяемой мочи, концентрация азота мочевины, экскреция натрия и микроскопия мочевого осадка ограничены в применении, в связи с тем, что они не отражают в полном объеме динамику и степень повреждения почек и не позволяют диагностировать развитие ОПП на ранних стадиях. Наиболее перспективными биомаркерами при этой форме почечных поражений могут быть в первую очередь КИМ-1, L-FABP, NAG, NGAL, цистатин С, кластерин, β 2-микроглобулин, MCP-1, IGFBP7 и TIMP-2. Однако, до настоящего времени не разработаны точные алгоритмы оценки рисков развития, диагностики, мониторинга течения и терапии ОПП и ХБП, основанные на определении уровней данных маркеров в моче и/или в сыворотке крови при диагностике медикаментозных нефропатий [39].

Таким образом, улучшение азотовыделительной функции почек у пациентов с АГ и ХБП, получавших лечение карведилолом в рамках сочетанной гипотензивной терапии, сопровождалось в проведенном нами исследовании положительным влиянием препарата на функцию проксимальных и дистальных канальцев, оцениваемую по уровню мочевого экскреции биомаркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL, но не на показатели альбуминурии. Лечение БАБ 2-го поколения характеризовалось не снижением, а достоверным приростом уровня экскреции биомаркера канальцевого повреждения почек NGAL через 3 и 6 мес. терапии у таких больных, что свидетельствует о выраженных различиях в нефропротективных свойствах у препаратов этих двух генераций.

4.7. Динамика трансмитрального кровотока и аспекты кардиопротекции при гипотензивной терапии препаратами БАБ 2-го и 3-го поколений у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек

Результаты исследования в группе больных с АГ и С2 стадией ХБП и сохранной ФВЛЖ сердца, принимавших карведилол в течение 6 мес., позволили выявить положительную тенденцию в динамике ФВЛЖ, которая сопровождалась достоверным увеличением значений скорости ранней (E_m м/с), поздней (A_m м/с) диастолы и соотношения E/A . Одновременно наблюдалось достоверное снижение показателей DT и IVRT. Наиболее существенными изменениями функционально-структурных показателей внутрисердечной гемодинамики ЛЖ в группе больных, получавших лечение карведилолом, были снижение толщины миокарда и ИММЛЖ сердца. В другой группе сравнения у гипертензивных больных с С2 стадией ХБП, получавших лечение БАБ метопрололом и атенололом в течение 6 мес. не было выявлено достоверных изменений в динамике вышеуказанных показателей, что позволяет считать применение карведилола в комплексном

лечении артериальной гипертензии и ее осложнений (ХСН и ХБП) более предпочтительным. По современным представлениям кардиологов о возможном прогрессе в лечении КРС, суммированном в обзоре Khandait и др. (2025), терапия этого синдрома при СН с диастолической дисфункцией и сохраненной фракцией выброса ЛЖ – это развивающаяся область, которая в настоящее время демонстрирует перспективность использования диагностических и прогностических биомаркеров, традиционных препаратов для лечения СН и новых методов лечения, таких как денервация почек, межпредсердное шунтирование и устройства для поддержки функции почек [170]. Необходимы дальнейшие исследования для понимания патофизиологических механизмов, обоснования использования новых биомаркеров, особенно для ранней диагностики и прогнозирования, а также для разработки новых стратегий лечения синдрома КРС у пациентов с СН с сохранением фракции выброса [170]. Применение в лечении таких пациентов препаратов БАБ 3-го поколения с вазодилиатирующими свойствами рассматривается, как метод одновременного достижения у пациентов с сочетанной кардио-ренальной патологией и кардио- и нефропротективных эффектов. Аналогично результатам нашего исследования, ряд работ [171–179] подтверждает положительное влияние карведилола на диастолическую функцию и геометрию ЛЖ при широком спектре патологий: от гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатий до ХСН различного генеза (ишемического, клапанного, диабетического) как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса. В исследовании Arslan и др. (2007) при сопоставлении эффектов карведилола и метопролола у БАБ 3-го поколения карведилола не было выявлено преимуществ в медикаментозной коррекции диастолической дисфункции левого желудочка и увеличения левого предсердия в группе пациентов, у которых препараты применялись с целью компенсации сердечной недостаточности, в отличие от проведенного нами исследования, где препараты использовались для лечения артериальной гипертензии. Значительно реже встречаются исследования по сравнительной

оценке влияния медикаментозной терапии на диастолическую дисфункцию и состояние трансмитрального кровотока препаратами группы БАБ с вазодилиатирующей активностью [181-183]. В исследовании Karabacak и др. (2015) у больных с СН не ишемического генеза и низкой ФВ через 6 мес. лечения препараты карведилол и небиволол одинаково улучшали ФВ, а диаметр левого желудочка уменьшился в равной степени в обеих группах. В каждой группе IVCT и IVRT были значительно укорочены, а ET был удлинен, но межгрупповых различий выявлено не было [181]. Перспективным представляется и комбинирование карведилола с БРА и иАПФ для получения эффекта положительного влияния на структурно-функциональные показатели сердца при диастолической СН. Более выраженная регрессия ММЛЖ, выявленная у пациентов с АГ в исследовании Galzerano и др.. (2005), по данным эхокардиографической и магнитно-резонансной диагностики ДДЛЖ при применении телмисартана по сравнению с карведилолом позволила авторам предположить, что телмисартан обладает механизмом, который может выходить за рамки снижения АД у пациентов с АГ [184]. В исследовании Ярковой (2009) по лечению диастолической дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ЭГ применение комбинации иАПФ спираприла и карведилола, а не монотерапия БАБ сопровождалась через 24 недели достоверным увеличением соотношения Е/А, уменьшением временных показателей IVRT и БТе, значений конечного диастолического давления (КДД) по кривой трансмитрального диастолического потока [178]. При анализе показателей, характеризующих диастолическую функцию ПЖ, была выявлена статистически значимая положительная динамика только при приеме спираприла в сочетании с карведилолом [178]. По данным Tomit и др. (1992), длительная терапия карведилолом не вызывала значимых изменений скорости клубочковой фильтрации, эффективного почечного плазмотока, азота мочевины крови и сывороточного креатинина, но сопротивление почечных сосудов достоверно снизилось с $12,7 \pm 1,4$ до $11,2 \pm 1,2$ дин·с·см⁻⁵/1,48 м², ($p < 0,05$) [185].

Таким образом, выявленное в нашем исследовании улучшение почечного азотовыделения у пациентов с АГ и ХБП, получавших лечение карведилолом и сочетанную гипотензивную терапию, сопровождалось положительным влиянием препарата на функцию проксимальных и дистальных канальцев, оцениваемую по уровню мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL, но не на показатели альбуминурии. Лечение БАБ 2-го поколения характеризовалось не снижением, а достоверным приростом уровня экскреции биомаркера канальцевого повреждения почек NGAL через 3 и 6 мес. терапии у таких больных, что свидетельствует о выраженных различиях в нефропротективных свойствах у препаратов этих двух генераций. Кардиопротективное действие препарата в группе гипертензивных больных с С2 стадией ХБП, получавших лечение карведилолом в течение 6 мес. сопровождалось улучшением трансмитрального кровотока и диастолической функции левого желудочка сердца, что указывает на возможность снижения у них сердечно-сосудистого риска. По данным других исследований, на высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с ишемической СН влияют и выраженность диастолической дисфункции и степень нарушения азотовыделительной функции почек, что было показано в рандомизированном исследовании STICH [186]. Более высокие индекс конечного систолического объема ЛЖ (LVESVI) и отношение E/A оказывали дополнительное отрицательное влияние на смертность при добавлении в клиническую многофакторную модель, где креатинин, LVESVI, возраст и отношение E/A составляли 74% прогностической информации для определения выраженности риска [186]. Полученные в нашем исследовании данные несомненно свидетельствуют об улучшении трансмитрального кровотока у группы больных, получавших карведилол, что вероятно связано с его способностью вызывать вазодилатацию, снижать периферическое сопротивление сосудов и улучшать внутрисердечную гемодинамику у

больных с АГ, в отличие от препаратов БАБ 2-го поколения, не обладающих сосудорасширяющей активностью.

4.8. Характер нефропротективных эффектов у блокатора L- и T-кальциевых каналов лерканидипина по данным продолжительного гипотензивного лечения пациентов с артериальной гипертензией и различной тяжестью хронической болезни почек

В проведенном исследовании выявлено наличие у лерканидипина выраженного нефропротективного эффекта, проявляющегося в снижении мочевой концентрации биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL за период 6 мес. гипотензивного лечения в сочетании с иАПФ и диуретиками при сопоставлении его влияния на эти почечные параметры с действием ДГП БКК 2-го поколения амлодипина. По этим данным, влияние терапии ДГП БКК различных генераций на уровни мочевых биомаркеров канальцевого поражения КИМ-1 и NGAL у пациентов с АГ и ХБП, было однонаправленным и сходным по выраженности и характеризовалось снижением уровней биомаркеров через 6 мес. терапии на 65-81% от исходного. При этом по динамике снижения экскреции NGAL нефропротективная активность лерканидипина была достоверно выше, чем амлодипина. Предположительно это различие может быть связано с более существенным влиянием БКК 3-го поколения на состояние почечного кровотока и вазодилатацию почечных сосудов у пациентов с АГ за счет блокады не только кальциевых каналов L-типа, но и T-типа [103-106].

Сходных по методологии исследований у больных с компенсированными стадиями ХБП и АГ в доступной литературе мы не встретили. Помимо вазодилатации и гемодинамических эффектов препаратов применяющихся при лечении больных с АГ и ХБП в литературе обсуждается

связь нефропротективных эффектов лерканидипина с его возможными противовоспалительными механизмами [12, 187]. Нефропротекторные эффекты ДГП БКК 3-го поколения могут у исследованных нами пациентов с АГ и ХБП иметь в своей основе не только гемодинамические эффекты, как это можно предполагать по данным оценки динамики альбуминурии и характеру изменений экскреции биомаркеров. Так как различия в динамике снижения уровней мочевых биомаркеров в двух сравниваемых группах пациентов были связаны в большей степени с уровнем маркера NGAL, а не КИМ-1, можно предположить связь нефропротективных эффектов лерканидипина с наличием у него противовоспалительных механизмов [12, 187]. В экспериментальных исследованиях было показана возможность лерканидипина предотвращать повреждение почек, за счет наличия у него противовоспалительных, антиоксидантных и антиатерогенных свойств при повышении биодоступности эндотелиального оксида азота [17,123,124]. Действительно, доля пациентов с хроническим пиелонефритом составляла в группе пациентов получавших лечение амлодипином 17,2%, а у больных, принимавших лерканидипин – 50%. Следует отметить, что исследования по оценке эффективности применения лерканидипина у больных с АГ и ХБП недиализных стадий с нефропротективной и органосохраняющей целью, с одновременной оценкой азотовыделения, динамики альбуминурии и уровней мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения до настоящего времени практически не проводились и в специальной литературе представлены единичными работами. Имеются лишь немногочисленные исследовательские данные по этому вопросу. Так, оценка влияния комбинации препаратов лерканидипина и эналаприла на выраженность альбуминурии при лечении пациентов с АГ и альбуминурией была проведена в исследовании PROBE, по результатам которого было отмечено, что альбуминурия значительно снижалась при использовании комбинации лерканидипина и эналаприла во всех периодах исследования. Такое улучшение не наблюдалось при использовании комбинации эналаприла и

амлодипина. Другие оцениваемые параметры функции почек, такие как концентрация сывороточного креатинина, мочевого клиренс креатинина и рСКФ не изменялись в течении этого исследования [124]. В исследовании Fici и др. (2023) изучалось влияние терапии различными комбинациями БКК 2-го и 3-го поколений с иАПФ и БРА на выраженность синдрома альбуминурии [123]. По результатам анализа авторы отметили, что частота случаев с нормоальбуминурией была значительно выше среди больных диабетом и АГ, получавших лечение несколькими комбинациями препаратов антагонистов РААС и БКК различных генераций.

В нашем исследовании положительное влияние гипотензивной терапии амлодипином, лерканидипином и его аналогами было идентифицировано при оценке азотовыделительной функции почек у пациентов с АГ и ХБП по данным исследования СКФ и концентрации креатинина в сыворотке крови. Динамика этих показателей в процессе продолжительного непрерывного лечения, с достижением целевых значений АД у всех исследованных пациентов была положительной и однонаправленной, а число случаев со снижением стадии ХБП, составляло 21-38%, почти в 2 раза превышая показатель частоты ее увеличения равный 12-14%. За период наблюдения был отмечен только 1 случай острого повреждения почек. В процессе лечения пациентов ДП БКК 2-го поколения амлодипином нам удалось отметить достоверную динамику улучшения почечного азотовыделения в виде снижения стадии ХБП с С3а на С2 в группах вмешательства. При сопоставлении динамики СКФ в группах больных с различной степенью АГ, более высокая частота случаев положительной динамики показателя была выявлена при лечении лерканидипином больных с АГ 2-й степени. Предположительно, такие нефропротективные эффекты препарата могли быть связаны с тяжестью АГ и гемодинамическими изменениями, приводящими к уменьшению гломерулярной гиперфльтрации и азотовыведения.

Следовательно, продолжительная, гипотензивная терапия ДГП БКК двух поколений у больных с различной тяжестью АГ и компенсированными стадиями ХБП была связана с рядом нефропротективных эффектов и воздействий на азотовыделительную функцию почек, альбуминурию и на уровень биомаркеров канальцевого повреждения. Знание этих особенностей и оценка действия гипотензивных препаратов из группы БКК помогает оптимизировать эту терапию и делать ее более безопасной в случаях осложненного течения заболевания.

4.9. Аспекты изучения медикаментозной нефропротекции у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек при продолжительной гипотензивной терапии препаратами иАПФ и БРА

В данном исследовании, после проведения комплексного нефроурологического обследования с определением содержания в сыворотке крови креатинина, расчета значений СКФ по формуле MDRD, оценки альбуминурии, активности почечных ферментов и биомаркеров повреждения почечных канальцев и УЗИ-сканирования почек у пациентов с АГ и ХБП, была проведена в стационаре и продолжена амбулаторно гипотензивная терапия иАПФ и БРА длительностью 30 дней, 3 и 6 мес. По истечении указанных сроков было проведено повторное определение всех изучаемых показателей, что позволило оценить нефропротективные возможности терапии такими препаратами у исследуемых пациентов по динамике изменения мочевой экскреции биомаркеров повреждения канальцев КИМ-1, NGAL, активности мочевого фермента нейтральной альфа-глюкозидазы, альбуминурии и показателей состояния азотовыводящей функции почек. По результатам данного исследования было отмечено, что нефропротективный эффект препаратов формировался при достижении целевых значений АД и

улучшении функции проксимальных канальцев по динамике мочевой концентрации биомаркера КИМ-1 и фермента щеточной каемки почечных канальцев нейтральной альфа-глюкозидазы, а также дистальных канальцев по изменению концентрации в моче биомаркера NGAL. Однако при этом не было статистически значимых изменений мочевого фермента лизосомального повреждения эпителия почечных канальцев аланинаминопептидазы. Эти данные позволяют предположить, что эффекты медикаментозной терапии были связаны не со структурными, а с функциональными изменениями в эпителии почечных канальцев. Развитие канальцевых повреждений и формирование признаков ХБП, выявляемое с помощью определения мочевых ферментов и биомаркеров, видимо имеет множественные механизмы и связь с наследственными, воспалительными, метаболическими и сосудистыми факторами. Так, по данным литературы, нейтральная альфа-глюкозидаза мочи имеет исключительно почечное происхождение [147], а повышенная активность этого фермента, в сочетании с экскрецией гамма-глутамилтранспептидазы и аланинаминопептидазы, была описана педиатрами у детей с сахарным диабетом типа 1 с нарушением аммиониогенеза и у лиц с врожденными пороками развития органов мочевыводящей системы, что указывает на вовлечение в патологический процесс канальцев нефрона и повреждение нефроцитов при диабетической нефропатии [144, 146]. Активность лизосомального фермента ААП тоже увеличивается при снижении аммиониогенеза, по сравнению с показателями при сохраненном уровне азотистого метаболизма [147]. Уже в детском возрасте повреждение почечных структур и формирование ХБП имеют в своей основе сосудистые механизмы с неоангиогенезом и неинфекционным воспалением, которые связаны с увеличением моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и фактора роста эндотелия при диабетической нефропатии и АГ [188]. Независимо от характера перечисленных причин канальцевых повреждений, в проведенном нами исследовании, во всех группах пациентов, через 6 мес. были достигнуты

нормотензия, при этом снижение или нормализация уровня мочевых биомаркеров имела место у 84-100% пациентов. Напротив, значимое повышение биомаркера КИМ-1 имело место только в 3 случаях (в 13,6%) в группе пациентов получавших терапию иАПФ, а повышение NGAL - в одном случае (4,4%), при развитии симптоматики ОПП — в группе терапии БКК. Эти случаи можно трактовать как случаи лекарственного взаимодействия и медикаментозного повреждения почек, поскольку во всех трех случаях для достижения целевых значений АД длительно назначались 3-4 гипотензивных препарата, помимо иАПФ и БКК, а их отмена приводила к нормализации концентрации мочевых биомаркеров и снижению сывороточного креатинина. Наши данные свидетельствуют о целесообразности и перспективности диагностики медикаментозного повреждения почек с применением мочевых биомаркеров КИМ-1 и NGAL при любом значительном (более 25-30% от исходного уровня) повышении сывороточного креатинина, для проведения своевременной коррекции лекарственной терапии и отмены нефротоксичных комбинаций препаратов. Лекарственное поражение почек, по данным российских нефрологов [39], широко распространено и может составлять более половины всех случаев ОПП среди госпитализированных пациентов. Раннее распознавание этого состояния и своевременное принятие мер по коррекции лечения могут уменьшить количество выявленных случаев почечного повреждения, развития ХБП и летальных исходов. Наиболее перспективными биомаркерами при этой форме почечных поражений авторами называются в первую очередь КИМ-1, L-FABP, NAG, NGAL и др. [39]. Результаты данного исследования показали, что только терапия препаратами иАПФ и БРА сопровождалась значимым снижением уровня альбуминурии. Напротив, достоверное увеличение потерь альбумина с мочой имело место в группе пациентов с АГ и ХБП получавших терапию БРА в комбинации, что свидетельствует о положительном влиянии именно препаратов иАПФ на проницаемость базальной мембраны клубочков для альбумина и белков плазмы крови, а целый ряд других эффективных

гипотензивных препаратов, подавляющих активность РААС, видимо, такой способностью не обладают. Возможно, что антиальбинурическое действие препаратов снижающих активность РААС у больных с АГ и ХБП может быть усилено за счет медикаментозной блокады минералокортикоидных рецепторов. Так, по данным литературных источников, прием иАПФ, и БРА, как и их сочетания является эффективным методом лечения альбинурии у пациентов с ХБП, но только в условиях оптимальной защиты от воздействия минералокортикоидных гормонов на кровеносные сосуды почек малого и среднего диаметра, в том числе независимо от контроля АД [84]. Максимальное ингибирование всех звеньев РААС, с блокадой и минералокортикоидных рецепторов, должно быть направлено на оптимизацию ренопротекции у пациентов с АГ, ХБП и альбинурией [16]. По данным Соорег и др. (2023) иАПФ и БРА положительно влияют на состояние почек и выживаемость у людей с различными степенями почечной недостаточности. Однако при анализе данных в группе лиц с ранними стадиями ХБП (С1 – С3а стадии) было неясно, снижают ли иАПФ (эналаприл, периндоприл, трандолаприл) по сравнению с БРА (олмесартан, лозартан или кандесартан) альбинурию в равной степени, поскольку достоверность доказательств была очень низка [85]. Сравнительная оценка того, какой из антигипертензивных препаратов может быть более эффективным в снижении альбинурии у пациентов с АГ и ХБП, получающих медикаментозное лечение была выполнена в рандомизированном открытом исследовании PROTECT-CKD Study Group (2015) [87]. По результатам исследования было установлено, что добавление диуретиков, БКК или иАПФ к БРА было одинаково эффективно для контроля АГ при ХБП, в то время как с точки зрения воздействия на экскрецию белка с мочой диуретики были эффективнее, чем БКК или иАПФ и БРА [87]. Выявленное в нашем исследовании положительное влияние гипотензивной терапии на азотовыделительную функцию почек, показатели СКФ и динамику тяжести стадий ХБП было отмечено и у части пациентов

получавших иАПФ и БРА, но наиболее выраженным оно было в группе больных получавших гипотензивное лечение препаратами БКК 2-го и 3-го поколений, но без применения иАПФ и БРА. Мы можем объяснить такую положительную динамику почечного азотовыведения при лечении БКК значительными гемодинамическими изменениями со снижением артериального сосудистого сопротивления в почечных сосудах и увеличением почечного кровотока, характерными для гипотензивных эффектов ДГП БКК, в том числе лерканидипина, блокирующего и L-типа и T-мембранные кальциевые каналы [55,56,104]. Это подтверждается и проведенным нами УЗДГ исследованием сосудов почек на небольшом количестве пациентов, недостаточном для статистических расчетов. Однако, ни в одном случае терапии лерканидипином, проведенной в течение 3 мес. не отмечалось снижение или ухудшение артериального почечного кровоснабжения, а у некоторых пациентов оно имело тенденцию к улучшению. Улучшение параметров клубочковой фильтрации при назначении иАПФ или БРА может быть связано и с механизмами клеточного воспаления и подавлением активности инфильтрирующих макрофагов в клубочках и моноцитарных хемоаттрактантных клеток-1 в системном кровотоке, число которых было значительно больше у пациентов с гипертоническим нефросклерозом, тогда как БКК не оказывали влияния на гистологические изменения и прогрессирование гипертонического нефросклероза [55]. Описана связь такого воспаления с участием макрофага 12(S)-HETE, которая способствует артериальной вазоконстрикции, опосредованной ангиотензином (Ang II) и таким образом, способствующая развитию АГ, в то время как иАПФ или БРА препятствовали этому эффекту [55, 56].

Таким образом, данные проведенного нами исследования свидетельствуют о существенном влиянии препаратов снижающих активность РААС на функцию почечных канальцев и альбуминурию, с элементами нефропротекции у пациентов АГ и ХБП в процессе продолжительной гипотензивной терапии, что подтверждается литературными сведениями из

ряда проведенных ранее исследований аналогичной направленности. Выявленное в исследовании снижение в моче больных активности фермента Н-α-Глю, маркера повреждения щеточной каемки проксимальных канальцев, концентрации биомаркера повреждения проксимальных канальцев KIM-1, маркера патологии проксимальных и дистальных канальцев NGAL, но без изменения мочевой активности лизосомального фермента ААП, в процессе проведенного медикаментозного лечения свидетельствует о формировании нефропротективного эффекта гипотензивной терапии иАПФ в комбинации в этом сегменте нефрона за счет улучшения функционирования канальцевых структур, но не уменьшения процессов их морфологического повреждения.

4.10. Сравнительная оценка нефрологической безопасности и нефропротективной эффективности при использовании различных видов комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и различной тяжестью хронической болезни почек в течение 6 месяцев лечения

Оценка безопасности проведения комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с АГ и ХБП в течении 6 мес. включала мониторинг показателей азотистого обмена, уровня биомаркеров мочи, выявление электролитных нарушений, проведение УЗИ-контроля за состоянием органов мочевыводящей системы. В результате было зарегистрировано 8 из 156 (5,1%) клинико-биохимических случаев ОПП, не потребовавших проведения заместительной почечной терапии. При этом, с назначением БАБ 2-го и 3-го поколений в рамках комбинированной гипотензивной терапии были связаны с 6 (суммарно в 37,7%) эпизодами развития ОПП из всех случаев применения БАБ. Среди возможных причин развития ОПП у пациентов с АГ и ХБП в тематической научной литературе в первую очередь рассматриваются медикаментозное взаимодействие и нефротоксические эффекты препаратов. Несмотря на отсутствие исследований на больших популяциях, препараты

БАБ оказались безопасными и эффективными у пациентов с ХБП, в том числе при самых ее тяжелых диализных формах [78, 79]. Лекарственное поражение почек у стационарного контингента может превышать 60% всех случаев острого повреждения почек (ОПП) среди госпитализированных пациентов [39]. В проведенном исследовании комбинированная терапия проводилась у 152 пациентов из 156 и только в 4 (2,6%) случаях назначалась монотерапия. Более редко, в 2 случаях (в 8,2% от всех случаев назначения этого типа гипотензивных препаратов) развитие ОПП наблюдалось в исследовании при лечении препаратами БКК 2-го и 3-го поколений амлодипином и лекарнидипином,. Вместе с тем за весь 6 месячный период наблюдения не было зарегистрировано случаев развития ОПП при лечении такими классами препаратов, как иАПФ, БРА, диуретики и СГ.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что мониторинг почечных функций по динамике уровня биомаркеров мочи при лечении АГ в первую очередь показан пациентам с ХБП, получающим БАБ в случаях назначения комбинированной медикаментозной терапии или при необходимости использования препаратов в высоких дозах. Согласно данным проведенного исследования, нефропротективное действие гипотензивных препаратов БАБ и БКК 3-го поколения мы рассматривали с нескольких позиций контроля безопасности и мониторинга функций почек, в том числе их влияния на активность почечного азото- и водовыведения. Оценивали возможность этих групп препаратов для использования с целью уменьшения альбуминурии и предупреждения процессов ведущих к дисфункции и повреждению почечных канальцев. В такой последовательности мы оценивали, при анализе данных исследования, безопасность, эффективность и другие характеристики всех использованных в лечении групп гипотензивных препаратов и их сочетаний. При сравнении данных исследования было установлено, что достоверное позитивное влияние на динамику азотовыделительной функции почек, в том числе величины показателя СКФ, уровень сывороточного креатинина и стадию ХБП было присуще только вариантам терапии с использованием в комбинации БАБ с

сердечными гликозидами у пациентов с начальными стадиями ХСН в сочетании ПФП. Это обстоятельство позволяет предполагать, что в основе увеличения значений СКФ под влиянием медикаментозной терапии у пациентов лежат гемодинамические эффекты с увеличением почечной фракции сердечного выброса. Такой механизм очевиден и он был подтвержден данными исследования на животных с увеличением коркового и мозгового кровотока в почке лабораторных крыс при введении им дигоксина в экспериментальной части проведенного исследования. Второй компонентой этого изменения является, по нашим данным, повышение эффективности насосной функции ЛЖ за счет кардиотропных эффектов карведилола, за счет уменьшения диастолической дисфункции, снижения КДД ЛЖ и тенденции к уменьшению гипертрофии миокарда, что было показано в исследовании с помощью доплеровской оценки трансмитрального кровотока у пациентов. Второй группой препаратов, по данным нашего исследования, достоверно вызывающей увеличение СКФ у пациентов с АГ и ХБП при снижении АД и достижении целевых его значений были препараты БКК 2-го и 3-го поколений, прием которых в группе без дополнительного использования иАПФ, через 3 и 6 мес. терапии сопровождался увеличением средних значений клубочковой фильтрации на 9-17%. Следует отметить, что через 3 мес. лечения в 10 выделенных группах пациентов, лечившихся с применением препаратов в различных комбинациях, противоположная тенденция к снижению показателя СКФ была выявлена только в группе с использованием препаратов БРА. Через 6 мес. лечения, при достижении нормотензии, у всех пациентов в анализируемых группах, динамика средних значений СКФ была положительной, а уровень прироста показателя от исходного колебался в диапазоне 2,5-27%. Положительное влияние препаратов группы БКК на показатели почечного азотовыделения мы можем объяснить гемодинамическими изменениями со снижением артериального сосудистого сопротивления в почечных сосудах и увеличением почечного кровотока, характерными для гипотензивных эффектов ДГП БКК, в том числе лерканидипина, блокирующего мембранные кальциевые каналы L- и T-

типа [104]. В начальном периоде изучения этого вопроса были получены научные факты и доказательства подтверждающие, что новые ДГП БКК (такие как лерканидипин или эфонидипин) могут влиять как на постгломерулярные, так и на прегломерулярные сосуды, что приводит к снижению фракции фильтрации и достижению нефропротекторного эффекта (Hayashi et al., 2005) [102]. Одним из самых прогностически неблагоприятных факторов сердечно-сосудистого прогноза у больных с АГ и ХБП является наличие аномального уровня потери альбумина с мочой. В проведенном исследовании оценка нефропротективного эффекта применяемых типов гипотензивной терапии проводилась и с учетом этого синдрома и объема суточной альбуминурии у пациентов с потерей альбумина более 15 мг/г креатинина мочи. В результате были получены сведения о том, какие группы препаратов при продолжительной непрерывной гипотензивной терапии способны позитивно повлиять на состояние почечной фильтрации этих мелкодисперсных белков и объем их потери с мочой. Диагностику выраженности синдрома альбуминурии осложняет непараметрический характер распределения значений показателя альбуминурии в сравниваемых группах пациентов, поэтому его оценка по значениям средне-арифметических показателей, с учетом границ 95%-доверительного интервала и величин средне-квадратичного отклонения может давать недостоверные или искаженные результаты. Поэтому при анализе данных использовались и сведения о попарной направленности индивидуальных изменений (увеличение, снижение) показателя. Сравнение данных позволило установить, что достоверная положительная динамика показателей со снижением альбуминурии через 3 и 6 мес. лечения была характерна только для двух групп пациентов с АГ и ХБП — больных с ХСН получавших терапию БАБ 2-го и 3-го поколений, но без приема сердечных гликозидов и для пациентов в группе лечившихся БКК 3-го поколения лерканидипином. В нашем исследовании влияние терапии иАПФ и БРА на уровень альбуминурии у пациентов с АГ и ХБП было минимальным, по данным сравнения со средними исходными до лечения значениями альбуминурии. Однако при

сопоставлении данных через 6 мес. и сравнении с максимальным уровнем через 3 мес. лечения было выявлено значимое и достоверное снижение альбуминурии в группе больных получавших терапию иАПФ и сартанами. Из полученных данных следует, что антиальбуминурический эффект препаратов был существенным, но нарастал только к 6 мес. лечения. Оценка динамики альбуминурии в исследовании за весь период гипотензивной терапии позволила нам установить, что отдельные препараты и их сочетания оказывали противоположное действие и увеличивали мочевые потери альбумина, несмотря на нормализацию АД и компенсацию сердечной недостаточности, признаки которой имелись в начале курса лечения. Такими препаратами и сочетаниями были СГ с БАБ у больных с ХСН, диуретики добавляемые к комбинациям гипотензивных препаратов, комбинации препаратов с сартанами, назначение БКК без иАПФ и комбинации с БКК 2-го поколения. Причины увеличения альбуминурии при терапии больных ХБП сердечными гликозидами чаще всего имеют гемодинамическую основу. Достоверно известно, что с повышением инотропизма миокарда и урежением ЧСС связано увеличение сердечного выброса, его почечной фракции и развитие гломерулярной гиперфльтрации, с возможным увеличением проницаемости базальной мембраны клубочков для мелкодисперстных белков плазмы крови, что в ряде случаев чревато развитием почечной декомпенсации и ее прогрессированием до терминальной ХПН (Chang et al., 2023) [164]. Нефротоксическое и альбуминурическое действие петлевых и дистальных диуретиков связывают с их непосредственным механизмом блокады ионного транспорта в эпителии канальцев, который идентифицирован и у дигоксина, и связан, по данным фрагмента нашего экспериментального исследования, с активацией ККС почек (Жежа и др., 2016) [135]. Причины увеличения альбуминурии при терапии АГ сартанами у больных ХБП пока не нашли своего объяснения в отдельных исследованиях посвященных оценке их возможного нефропротекторного действия [88]. Негативное влияние лечения БКК 2-го поколения и увеличение альбуминурии сложно трактовать однозначно. При этом можно сослаться на

результаты исследования PROBE, в котором снижение альбуминурии при лечении пациентов с АГ и альбуминурией не наблюдалось при использовании комбинации эналаприла и амлодипина, но альбуминурия значительно снижалась при использовании комбинации лерканидипина и эналаприла (Robles et al., 2020) [123]. Сравнительная оценка влияния проводимой гипотензивной терапии препаратами с различными механизмами действия, в проведенном нами исследовании у больных с АГ, ХБП и ХСН, на показатели канальцевой функции почек позволяет конкретизировать наличие у использованных препаратов нефропротективных свойств, на основании данных о динамике уровня биомаркеров в моче. Все варианты назначаемой гипотензивной терапии через 3 мес. лечения приводили в нашем исследовании к достоверному снижению концентрации биомаркера проксимального канальцевого повреждения КИМ-1 на 22-58% от исходного уровня. Через 6 мес. непрерывной гипотензивной терапии этот эффект увеличивался и был максимальным от 60 до 67% в 5 группах пациентов получавших терапию препаратами снижающими активность РААС, диуретиками и БКК 2-го и 3-го поколений. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения непрерывной гипотензивной терапии у пациентов с АГ и ХБП с применением этих классов препаратов более 3 мес. после нормализации АД, для восстановления исходной функции проксимальных канальцев, а для получения нефропротективного эффекта в дистальном отдела нефрона требуются сроки лечения до 6 мес., что можно предполагать на основании данных оценки динамики мочевой экскреции биомаркера NGAL. В данном исследовании мы установили, что механизмы развития канальцевой нефропатии при АГ в наибольшей степени связаны с синдромом повышенного АД и тканевой гипоксией, которые при осложнении АГ развитием ХСН, в своей основе имеют функциональные нарушения в почках и эффективно блокируются при достижении целевых уровней АД с помощью современных и новых гипотензивных препаратов 3-го поколения.

Таким образом, при проведении гипотензивной терапии у больных с эссенциальной и нефрогенной артериальной гипертензией, осложненной

компенсированными стадиями хронической болезни почек без сахарного диабета, выбор тактики медикаментозной нефропротекции должен учитывать способность назначаемого препарата положительно влиять на азотовыделительную функцию почек, на выраженность альбуминурии, на способность предотвращать значительное повышение уровней мочевых биомаркеров и ориентироваться на данные о возможной связи между фармакологическими типами препаратов и риском развития острого повреждения почек. Таким требованиям, по данным проведенного нами исследования, соответствуют только БКК 3-го поколения лерканидипин и, в меньшей степени, БАБ 3-й генерации карведилол, который при продолжительном назначении пациентам проявляет одновременно и нефро- и кардиопротективные свойства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клинико-экспериментальное, открытое, проспективное, контролируемое, рандомизированное, наблюдательное, многоцентровое, когортное исследование было посвящено актуальной проблеме современной медицины – разработке способа ранней диагностики хронического почечного повреждения в латентной стадии у пациентов с эссенциальной и нефрогенной артериальной гипертензией без сахарного диабета, оценке выраженности и риска прогрессирования хронической болезни почек при проведении многокомпонентной медикаментозной гипотензивной терапии и поиску новых препаратов обладающих нефропротективными свойствами. В работе были поставлены задачи по выбору новых биохимических мочевых биомаркеров повреждения почечных канальцев и почечного интерстиция с оценкой их информативности при использовании у пациентов с АГ, ХБП и ХСН, в том числе лабораторных тестов по определению альбуминурии, мочевой экскреции КИМ-1, NGAL и активности в моче нейтральной альфа-глюкозидазы (Н-α-Глю) и аланинаминопептидазы (ААП). В рамках предварительного полного нефроурологического обследования наблюдаемых пациентов на основании заключений УЗИ-почек оценить состояние почек для уточнения характера нефрологической патологии и причин развития ХБП у больных с АГ различной степени и тяжести. На основании полученных данных сформировать группы пациентов с эссенциальной и нефрогенной АГ с начальными стадиями ХБП. Изучить динамику изменений концентрации SCr, СКФ, биомаркеров повреждения почечных канальцев КИМ-1, NGAL в моче за период 3 и 6 мес. гипотензивной терапии карведилолом и лерканидипином в сравнении с традиционными препаратами 2-х поколений в различных медикаментозных комбинациях с иАПФ, БРА, диуретиками и СГ, для оценки нефропротективных возможностей такой терапии. Изучить влияния терапии препаратами БАБ 2-го и 3-го поколений на динамику трансмитрального кровотока и диастолическую функцию левого желудочка сердца у пациентов с АГ и компенсированными стадиями ХБП для

верификации возможных кардиопротективных свойств у новых препаратов из группы БАБ 3-го поколения обладающих вазодилатирующим эффектом. Оценить в эксперименте на лабораторных животных характер влияния внутривенного введения фармакологических доз дигоксина на почечный кровоток и функцию канальцев для оценки возможных нефропротективных свойств препарата. Оценить нефропротективные свойства гипотензивных препаратов БКК и БАБ различных поколений по критериям их влияния на азотовыделительную функцию почек, альбуминурию и экскрецию биомаркеров повреждения почечных канальцев у пациентов с различной степенью тяжести артериальной гипертензии, ХСН и ХБП в процессе продолжительной гипотензивной терапии. Для достижения цели и решения поставленных в исследовании задач были использованы современные высокоинформативные методы биохимической и иммуноферментной диагностики. В наблюдение были включены пациенты с АГ 2 и 3-й степени тяжести и ХБП С2 и С3а стадий и начальными стадиями ХСН. При оценке динамики показателей почечной функции использовался принцип продолжительного наблюдения и мониторинга основных почечных функций через 3 и 6 мес. непрерывной гипотензивной терапии. Для получения объективных результатов показатели эффективности и безопасности гипотензивной терапии сравнивались в репрезентативных выборках пациентов. Сопоставлялись группы, получавшие карведилол и БАБ 2-го поколения, а также лерканидипин и амлодипин (БКК 2-го поколения). Из 156 пациентов включенных в исследование 121 завершил лечение испытываемыми препаратами в первый 3-месячный период, а 117 человек завершили планируемый срок наблюдения 6 мес. и показатель комплаентности составил 75%. Данные исследования были проанализированы с помощью современных статистических методов, в том числе вариационной статистики, корреляционного анализа Пирсона, теста Манна–Уитни. Для характеристики диагностической значимости биомаркеров, отражающих разные звенья патологического механизма повреждения почечных канальцев был проведен

ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). По результатам исследования была установлена высокая диагностическая ценность мочевых биомаркеров NGAL, KIM-1, отражающих разные звенья патологического механизма гипертонической нефропатии. Мониторинг динамики мочевой экскреции этих биомаркеров у пациентов АГ и ХБП позволил оценить нефропротективную активность различных типов используемых гипотензивных средств. Нефропротекторный эффект проявлялся в повышении СКФ у больных АГ и ХБП, которые получали лечение БАБ 3-го поколения карведилолом и сочетанную гипотензивную терапию. Это сопровождалось положительным влиянием препарата на функцию проксимальных и дистальных канальцев, оцениваемую по снижению уровню мочевой экскреции биомаркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL, но не на показатели альбуминурии. В то же время лечение препаратами БАБ 2-го поколения характеризовалось не снижением, а достоверным приростом уровня экскреции биомаркера канальцевого повреждения почек NGAL через 3 и 6 месяцев терапии у таких больных, что свидетельствует о выраженных различиях в нефропротективных свойствах у препаратов этих двух генераций. В группе больных АГ с С2 стадией ХБП, принимавших карведилол в течение 6 месяцев наблюдалось увеличение фракции выброса левого желудочка, что сопровождалось достоверными изменениями ранней Е (м/с) и поздней А (м/с) диастолы, времени изоволюмического расслабления (IVRT, мс) и в соотношении Е/А. Наиболее существенными изменениями функционально-структурных показателей внутрисердечной гемодинамики ЛЖ в группе больных, получавших лечение карведилолом были снижение толщины миокарда и индекса массы миокарда (ИММ ЛЖ). В группе больных АГ с С2 стадией ХБП, получавших лечение БАБ 2-го поколения метопрололом и атенололом в течение 6 мес. не было выявлено достоверных изменений в динамике вышеуказанных показателей. Положительное влияние гипотензивной терапии БКК в течение 6 мес. с достоверной динамикой увеличения значений СКФ и снижения концентрации

SCr было отмечено в группе пациентов принимавших амлодипин, что сопровождалось уменьшением числа пациентов с ХБП С3а стадии. При лечении лерканидипином подобная динамика показателей азотовыделительной функции почек наблюдалась только у больных с более тяжелым течением АГ. Достоверное уменьшение мочевой концентрации биомаркеров канальцевого повреждения КИМ-1 и NGAL при продолжительной гипотензивной терапии и нормализации АД у больных с АГ и ХБП, как признак нефропротективного действия было отмечено при лечении амлодипином и лерканидипином и их комбинациями с другими классами гипотензивных препаратов. При этом степень снижения мочевой концентрации NGAL была более выражена при терапии лерканидипином, чем амлодипином. Изучение нефропротективных возможностей гипотензивной терапии у пациентов с АГ и ХБП препаратами снижающими активность РААС почек позволило выявить их положительное влияние на динамику уровня маркеров повреждения канальцев КИМ-1, NGAL и активность мочевого фермента нейтральной альфа-глюкозидазы. При этом эффект снижения альбуминурии в процессе лечения был выявлен при назначении иАПФ и БРА. Применение БКК таким эффектом не сопровождалось. В группах пациентов АГ в сочетании с ХСН, получавших терапию СГ через 3 мес. лечения, наблюдалась достоверная положительная динамика азотовыделительной функции почек, как в виде увеличения средних значений СКФ, так и снижения SCr, по сравнению с показателями в группе не получавших такие препараты. У них наблюдалось более значительное снижение тяжести стадий ХБП при лечении СГ в виде уменьшения через 6 мес. терапии числа пациентов с ХБП С3а стадии. Случаев ОПП в группе больных, получавших лечение СГ за 6 мес. непрерывной гипотензивной терапии не наблюдалось. По результатам экспериментального фрагмента исследования было установлено, что инфузия фармакологических доз дигоксина не оказывала существенного влияния на величину СКФ у экспериментальных животных, но вызывала нарастающую

диуретическую реакцию с увеличением выделения натрия и калия с мочой. Предварительное угнетение активности ККС апротинином снижало прирост локального кровотока в исследуемых зонах почечной ткани, увеличивая одновременно его диуретический, натрийуретический и калийуретический эффекты. Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о существенном влиянии фармакологических доз дигоксина на почечное кровоснабжение и увеличение кровотока в коре и наружной зоне мозгового вещества почек крыс, с одновременным формированием умеренной диуретической реакции. ККС почек участвует в формировании этих эффектов дигоксина и опосредует в почках его сосудорасширяющее действие, как и связанное с ним увеличение локальных кровотоков в коре и наружном мозговом веществе почечной ткани. Предполагается, что ККС почек включается также в механизм формирования канальцевого эффекта дигоксина, препятствуя избыточной потере воды и электролитов с мочой при увеличении сердечного выброса и объема почечного кровотока. Положительная динамика, со снижением уровня альбуминурии через 3 и 6 мес. лечения была характерна только для больных с АГ, ХБП и ХСН, получавших терапию БАБ 2-го и 3-го поколений, но без приема СГ и для пациентов получавших лечение с включением иАПФ. Выраженное увеличение экскреции альбумина с мочой в процессе гипотензивной терапии при нормализации АД и компенсации сердечной недостаточности было выявлено в группах больных с ХСН, получавших терапию СГ, и при добавлении к лечению диуретиков. Данные, полученные при продолжительной комбинированной гипотензивной терапии препаратами с антиадренергической и антирениновой активностью свидетельствуют о том, что для нормализации уровней мочевых маркеров у больных с АГ и КРС требуется лечение длительностью не менее 6 мес. Биохимическими критериями достижения клинического эффекта являются нормализация концентрации SCr, и уровней мочевых биомаркеров повреждения почечных канальцев. Оценка динамики мочевого биомаркера повреждения

проксимальных и дистальных почечных канальцев NGAL в группах больных, получавших терапию различными классами и генерациями гипотензивных препаратов, через 3 мес. лечения позволила отметить значимое и достоверное снижение концентрации в моче NGAL только в группе пациентов, получавших БАБ 3-го поколения карведилола. Достоверное увеличение этого показателя имело место у больных получавших терапию БАБ 2-го поколения. Через 6 мес. лечения значимое и достоверное снижение уровня этого мочевого биомаркера на 40-80% от исходного уровня выявлялось в 9 из 10 исследованных групп больных.

По результатам проведенного анализа мы пришли к заключению, что при назначении гипотензивной терапии у больных с эссенциальной или нефрогенной артериальной гипертензией, осложненной компенсированными стадиями хронической болезни почек и без сахарного диабета, выбор тактики медикаментозной нефропротекции должен учитывать способность назначаемого препарата положительно влиять на азотовыделительную функцию почек, на выраженность альбуминурии и на способность предотвращать значительное повышение уровней мочевых биомаркеров канальцевого повреждения, а врач и клинический фармаколог должны ориентироваться на данные о возможной связи между фармакологическим типом препарата и риском развития острого повреждения почек.

ВЫВОДЫ

1. Лабораторные тесты с определением биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче позволяют в популяции больных с АГ и С2 стадией ХБП без сахарного диабета в фазе латентного течения выявлять лиц с тубулоинтерстициальным повреждением, которое рассматривается как самостоятельный фактор повышенного риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений.
2. Измерение в моче концентрации биомаркера NGAL является чувствительным лабораторным тестом, который идентифицирует раннее тубулоинтерстициальное повреждение как у больных с эссенциальной АГ, вызывающей развитие гипертонической нефропатии, так и у больных с нефрогенной АГ, возникающей вследствие воспалительного процесса в почках при хроническом пиелонефрите. Определение в моче биомаркера KIM-1 позволяет идентифицировать раннее тубулоинтерстициальное повреждение у гипертензивных больных с первичным воспалительным поражением почек, но не имеет диагностической ценности для выявления этой патологии у пациентов с эссенциальной АГ. Определение активности ферментов мочи нейтральной альфа-глюкозидазы и аланинаминопептидазы в качестве биомаркеров канальцевого повреждения имеет существенное значение в контроле за нефрологической безопасностью использования гипотензивных средств из группы иАПФ.
3. Причины и характер почечного повреждения у пациентов с АГ и ХБП были тесно связаны с тяжестью артериальной гипертензии, прогрессированием и стадиями сердечной и почечной недостаточности, в том числе со снижением СКФ, выраженностью альбуминурии и степенью повышения концентрации в моче биомаркеров повреждения канальцев почек.
4. При проведении гипотензивной терапии у больных с эссенциальной и нефрогенной АГ с С 2 стадией ХБП без сахарного диабета, выбор тактики медикаментозной нефропротекции должен учитывать способность назначаемого препарата положительно влиять на состояние

азотовыделительной функции почек, на выраженность альбуминурии и предотвращать значительное повышение уровней мочевых биомаркеров. При выборе препарата следует также ориентироваться на данные о возможной связи между фармакологическим типом лекарственного средства и риском развития острого повреждения почек.

5. По данным проведенного исследования, БКК 3-го поколения лерканидипин и БАБ 3-й генерации карведилол полностью соответствуют современным требованиям к медикаментозной нефропротекции. Карведилол при продолжительном назначении пациентам проявлял одновременно нефро- и кардиопротективные свойства, позиционирующие его в качестве препарата первой линии для лечения АГ и ХСН, сочетающейся с диастолической миокардиальной дисфункцией на фоне имеющейся ХБП.

6. Включение сердечных гликозидов в комбинированную гипотензивную терапию препаратами БАБ и БКК у пациентов с АГ и ХБП при ХСН приводило к значительному увеличению СКФ и сопровождалось снижением экскреции биомаркеров канальцевого повреждения, но при этом отмечалось выраженное увеличение потерь альбумина с мочой.

7. Результаты эксперимента, проведенного на интактных почках лабораторных беспородных крыс, показали, что в формировании таких эффектов дигоксина, как увеличение скорости внутривидеочечного кровотока и угнетение избыточной реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах принимает участие ККС почек.

8. Статистически значимое снижение мочевых потерь альбумина наблюдалось при лечении пациентов АГ и ХБП с применением препаратов БАБ, лерканидипина, иАПФ и БРА, напротив, увеличение альбуминурии наблюдалось при терапии сердечными гликозидами, диуретиками и БКК 2 поколения.

9. Значимое снижение мочевой экскреции КИМ-1 у исследованных больных наблюдалось при назначении лерканидипина, иАПФ, БРА, диуретиков.

Уровень NGAL в большей степени снижался при назначении лерканидипина, карведилола, диуретиков и препаратов блокирующих активность РААС, что свидетельствует о наличии у них выраженных нефропротективных возможностей. Для восстановления исходной функции проксимальных канальцев почек у пациентов с АГ и ХБП, по данным динамики мочевой концентрации КИМ-1, требовалось лечение более 3 месяцев, а для получения нефропротективного эффекта и в дистальном отделе нефрона, который проявлялся в снижении мочевой экскреции NGAL, сроки лечения должны составлять не менее 6 месяцев.

10. Случаи острого повреждения почек (ОПП) у исследованных больных с АГ и ХБП при продолжительной гипотензивной терапии наблюдались при ее комбинированных вариантах и чаще были связаны с назначением БАБ 2-го поколения, но не были жизнеугрожающими и не потребовали применения заместительной почечной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В диагностике латентных канальцевых дисфункций у пациентов с эссенциальной гипертензией и С2 стадией ХБП с рСКФ не менее 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуется определение мочевой концентрации альбумина и биомаркера канальцевого поражения NGAL, а в случаях диагностики аномальных значений биохимических показателей решать вопрос о подборе в стационаре гипотензивных препаратов с нефропротективными свойствами из групп ДГП БКК и БАБ 3-х поколений.
2. При необходимости включения сердечных гликозидов в комплексную терапию у пациентов с СН, ХБП и АГ рекомендуется динамический контроль альбуминурии. В случаях его повышения более 15 мг/1 г креатинина мочи, совместно с нефрологом и кардиологом рассмотреть вопрос об усилении антиальбуминурической терапии. С этой целью могут быть добавлены БАБ карведилол, БКК лерканидипин или антагонисты минералокортикоидных рецепторов (например, спиронолактон). При прогрессировании патологии почки рекомендуется снижение доз сердечных гликозидов или отказ от применения этого класса препаратов.
3. При увеличении уровней сывороточного креатинина в 1,5 раза и более от исходных значений и снижении суточного диуреза менее 400 мл у пациентов с диагнозом АГ и ХБП в условиях проводимой многокомпонентной гипотензивной терапии рекомендуется определение в моче уровней биомаркеров гломерулярного и канальцевого повреждения для исключения медикаментозных форм острого повреждения почек и выявления неблагоприятных вариантов межлекарственного взаимодействия.
4. При необходимости коррекции гипотензивной терапии у пациентов с АГ и прогрессирующим течением ХБП выбор основного препарата рекомендуется основывать на следующих принципах. В случаях с продолжающимся ростом альбуминурии следует рассмотреть назначение карведилола и лерканидипина, в том числе в сочетании с иАПФ или сартанами. При

значительном повышении уровня биомаркера КИМ-1 в моче (более 5 нг/мл) препаратами первой линии должны стать иАПФ, диуретики и лерканидипин. Выявление патологических значений биомаркера NGAL в моче (свыше 10 нг/мл) является основанием для первоочередного назначения лерканидипина, карведилола, БРА и диуретиков.

5. Для коррекции нарушенной функции проксимальных канальцев почек у пациентов с АГ и ХБП и восстановления нормальных значений биомаркера КИМ-1 в моче период гипотензивной медикаментозной терапии ДГП БКК лерканидипином должен составлять не менее 3 месяцев, а для получения нефропротективного эффекта и в дистальном отделе нефрона, состояние которого отражает динамика мочевого биомаркера NGAL, требуются сроки лечения до 6 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААП – мочевой фермент аланинаминопептидаза
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АК – атеросклеротический кардиосклероз
- А/Кр – отношение альбумин/креатинин мочи
- АКШ – аорто-коронарное шунтирование
- АК – аортальный клапан
- АО – аорта
- Анти-ГБМ – нефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ)
- АСПН – активность симпатических почечных нервов
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БАБ – бета-адреноблокаторы
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- БКК – блокаторы медленных кальциевых каналов
- БЦА – брахиоцефальные артерии
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВР – вегетативное расстройство
- ГД – гемодиализ
- ГК – гипертонический криз
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка сердца
- ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
- ДАД – диастолическое АД
- ГХТЗ – гидрохлортиазид
- ДД ХПН – додиализная ХПН
- ДИ – 95% доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ДГПБКК – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ЗПА – заболевание периферических артерий

ЗСН – застойная сердечная недостаточность

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ-6, 18 – интерлейкин 6, 18

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИПГ – ингибиторы простагландинов

ИФА – иммуноферментный анализ

КАГ – коронаро-ангиография

КПС – клапанный порог сердца

ККС – калликrein-кининовая гормональная система

КГ – коллапсирующий гломерулонефрит (нефропатия)

КТ – компьютерная томография

КРС – кардио-ренальный синдром

ЛА – клапан легочной артерии

ЛГ – легочная гипертензия

ЛДГ – фермент лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек сердца

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МАУ – микроальбуминурия

МВС – мочевыводящая система

МК – митральный клапан

МКБ – мочекаменная болезнь

МКБ-Х – международная классификация болезней и причин смерти 10 пересмотра

МНО – международное нормализованное отношение

МР – митральная регургитация

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

Н-α-глю – мочевой фермент нейтральная альфа-глюкозидаза

НД ХПН – недиализная ХПН

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОБП – острая болезнь почек

ОИН – острый интерстициальный нефрит

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОКН – острый канальцевый некроз

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов, скорректированный показатель

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПН – острая почечная недостаточность

ОПП – острое повреждение почек

гОПП – госпитальное острое повреждение почек

вОПП – внебольничное острое повреждение почек

пОПП – персистирующее острое повреждение почек

тОПП – транзиторное острое повреждение почек

уОПН – устойчивая острая почечная недостаточность

ПВ – протромбиновое время

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКТ – прокальцитонин

ПМ – посев мочи

ПМК – пролапс митрального клапана

ПЦР – полимеразная цепная реакция

n – количество пациентов

КР – коэффициент риска

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РНК – рибонуклеиновая кислота

САД – систолическое артериальное давление

СГ – сердечные гликозиды

СД 2 т. – сахарный диабет 2 типа

иСКФ – измеренная скорость клубочковой фильтрации

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СНсФВ – сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса левого желудочка

СОД – фермент супероксиддисмутаза

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

СРБ – С-реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССИ – сердечно-сосудистый исход

СССУ – синдром слабости синусового узла

ТВ – тромбиновое время

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТК – трикуспидальный клапан

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки сердца

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ТП – трансплантация почки

ТР – рецептор тромбоспандина

ТУР – трансуретральная резекция предстательной железы

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ПФП – постоянная фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ХИНК – хроническая ишемия артерий нижних конечностей

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХЛСН – хроническая легочно-сердечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ – церебро-васкулярная болезнь

ЭКМО – экстракорпоральная трансмембранная оксигенация

ACE-2 – рецептор ангиотензина -2

Ang II – ангиотензин 2

АPOLI – аполипопротеин L1

AUC – площадь ограниченной ROC -кривой

СКД EPI, MDRD – формулы расчета скорости клубочковой фильтрации

SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови

UCr – концентрация креатинина в моче

исх.– исходные значения

« - » – отсутствие значений

COVAN – ковид-19 ассоциированный нефрит

COVID-19 – вирусное респираторное заболевание вызванное коронавирусом

C1-5 – стадии хронической болезни почек

KIM-1 – молекула повреждения почек-1

KDIGO – клинические практические рекомендации по острому почечному повреждению

FDA – Управление за контролем продуктов питания и лекарственных средств США

FSGS– фокально-сегментарный гломерулосклероз

FRS – Фремингемская шкала риска

IgM, IgG – иммуноглобулины классов М и Джи

JAK 1,2,3, T4 K2 – ферменты семейства янускиназ

JAK-STAT – сигнальный путь цитокинов в лимфоците

n — количество наблюдений

FC KDIGO – национальный фонд почек Великобритании — инициатива по качеству результатов лечения заболевания почек

NephroCheck – лабораторный тест

NGAL – ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липикалин 2

NL – соотношение нейтрофилы/лимфоциты в крови

RASi – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ROC – метод статистического анализа Receiver Operating Characteristic

ROC кривая — графическое отражение анализа

cRT- PCR – полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой

SARS-CoV-2 – вирусное респираторное заболевание вызванное коронавирусом

SCORE – шкала коронарного риска

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raikou, V. D. Renoprotective strategies / V. D. Raikou // *World Journal of Nephrology*. — 2024. — Vol. 13, № 1. — Art. 89637. — DOI: 10.5527/wjn.v13.i1.89637.
2. Subbiah, A. K. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: A neglected subgroup / A. K. Subbiah, Y. K. Chhabra, S. Mahajan // *Heart Asia*. — 2016. — Vol. 8, № 8. — P. 56–61. — DOI: 10.1136/heartasia-2016-010809.
3. Rabadi, M. M. Adenosine receptors and renal ischaemia reperfusion injury / M. M. Rabadi, H. T. Lee // *Acta Physiologica*. — 2015. — Vol. 213, № 2. — P. 222–231. — DOI: 10.1111/apha.12402.
4. Adenosine A2a receptor stimulation prevents proteinuria in diabetic rats by promoting an anti-inflammatory phenotype without affecting oxidative stress / P. Persson, M. Friederich-Persson, A. Fasching [et al.] // *Acta Physiologica*. — 2015. — Vol. 214, № 3. — P. 311–318. — DOI: 10.1111/apha.12511.
5. Activation of annexin A1 signalling in renal fibroblasts exerts antifibrotic effects / H. Neymeyer, R. Labes, V. Reverte [et al.] // *Acta Physiologica*. — 2015. — Vol. 215, № 2. — P. 144–158. — DOI: 10.1111/apha.12586.
6. Spencer, S. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in renal injury: A potential therapeutic target in feline chronic kidney disease / S. Spencer, C. Wheeler-Jones, J. Elliott // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. — 2020. — Vol. 43, № 3. — P. 243–267. — DOI: 10.1111/jvp.12848.
7. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease / M. M. van Timmeren, M. C. van den Heuvel, V. Bailly [et al.] // *Journal of Pathology*. — 2012. — Vol. 212, № 2. — P. 209–217. — DOI: 10.1002/path.2175.
8. Huang, J. Effects of Mineralocorticoid Receptor Blockade and Statins on Kidney Injury Marker 1 (KIM-1) in Female Rats Receiving L-NAME and Angiotensin II / J. Huang, E. Caliskan Guzelce, G. K. Adler // *International Journal of Molecu-*

lar Sciences. — 2023. — Vol. 24, № 7. — Art. 6500. — DOI: 10.3390/ijms24076500.

9. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression / C. Y. Hsu, D. Xie, S. S. Waikar [et al.] ; CRIC Study Investigators ; CKD Biomarkers Consortium // *Kidney International*. — 2017. — Vol. 91, № 1. — P. 196–203. — DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.003.

10. Prevalence of chronic kidney disease in the United States / J. Coresh, E. Selvin, L. A. Stevens [et al.] // *JAMA*. — 2007. — Vol. 298, № 17. — P. 2038–2047. — DOI: 10.1001/jama.298.17.2038.

11. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. N. Fan [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2004. — Vol. 351, № 13. — P. 1296–1305. — DOI: 10.1056/NEJMoa041031.

12. Romejko, K. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) / K. Romejko, M. Markowska, S. Niemczyk // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, № 13. — Art. 10470. — DOI: 10.3390/ijms241310470.

13. Urine Kidney Injury Biomarkers and Risks of Cardiovascular Disease Events and All-Cause Death: The CRIC Study / M. Park, C. Y. Hsu, A. S. Go [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2017. — Vol. 12, № 5. — P. 761–771. — DOI: 10.2215/CJN.08560816.

14. Goodsaid, F. Biomarker qualification pilot process at the US Food and Drug Administration / F. Goodsaid, F. Frueh // *The AAPS Journal*. — 2007. — Vol. 9, № 1. — P. E105–E108. — DOI: 10.1208/aapsj0901010.

15. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium / F. Dieterle, F. Sistare, F. Goodsaid, M. Papaluca-Amati // *Nature Biotechnology*. — 2010. — Vol. 28, № 5. — P. 455–462. — DOI: 10.1038/nbt.1625.

16. Cravedi, P. Which antihypertensive drugs are the most nephroprotective and why? / P. Cravedi, P. Ruggenenti, G. Remuzzi // *Expert Opinion on Pharmacother-*

- apy. — 2010. — Vol. 11, № 16. — P. 2651–2663. — DOI: 10.1517/14656566.2010.521742.
17. Toto, R. D. Treatment of hypertension in chronic kidney disease / R. D. Toto // *Seminars in Nephrology*. — 2005. — Vol. 25, № 6. — P. 435–439. — DOI: 10.1016/j.semnephrol.2005.05.016.
18. Koizumi, K. Hypertension complicated with chronic kidney disease / K. Koizumi, S. Ito // *Nihon Rinsho*. — 2011. — Vol. 69, № 11. — P. 2015–2019. — PMID: 22111323.
19. Kamper, A. L. Hypertension and renal disease / A. L. Kamper, E. B. Pedersen, S. Strandgaard // *Ugeskrift for Laeger*. — 2009. — Vol. 171, № 25. — P. 2109–2113. — PMID: 19567139.
20. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes / B. R. Hemmelgarn, B. J. Manns, A. Lloyd [et al.] // *JAMA*. — 2010. — Vol. 303, № 5. — P. 423–429. — DOI: 10.1001/jama.2010.39.
21. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita, M. van der Velde, B. C. Astor [et al.] // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375, № 9731. — P. 2073–2081. — DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
22. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. R. Hill, S. T. Fatoba, J. L. Oke [et al.] // *PLoS ONE*. — 2016. — Vol. 11, № 7. — Art. № e0158765. — DOI: 10.1371/journal.pone.0158765.
23. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study / A. L. de Francisco, J. J. De la Cruz, A. Cases, M. T. de la Sierra // *Nefrologia*. — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 300–312. — На исп. яз.
24. De Nicola, L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: the CARHES study / L. De Nicola, A. Dal Canton ; Gruppo di Ricerca CARHES, Societa' Italiana di Nefrologia // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. — 2010. — Vol. 11, № 5, suppl. 3. — P. 106S–108S. — На итал. яз.

25. Foley, R. N. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS waves 3 and 4 study / R. N. Foley, C. A. Herzog, A. J. Collins // *Kidney International*. — 2002. — Vol. 62, № 5. — P. 1784–1790. — DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00636.x.
26. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular disease / P. A. McCullough, C. T. Chan, E. D. Weinhandl [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2016. — Vol. 68, № 5. — P. S5–S14. — DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.05.025.
27. Zoccali, C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective / C. Zoccali // *Kidney International*. — 2006. — Vol. 70, № 1. — P. 26–33. — DOI: 10.1038/sj.ki.5000417.
28. Biomarkers and Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Different Stages of Chronic Kidney Disease / B. Stopic, B. Medic-Brkic, K. Savic-Vujovic [et al.] // *Dose-Response*. — 2022. — Vol. 20, № 3. — Art. № 15593258221127568. — DOI: 10.1177/15593258221127568.
29. Malyszko, J. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2-4 chronic kidney disease / J. Malyszko, H. Bachorzewska-Gajewska, E. Sitniewska // *Renal Failure*. — 2008. — Vol. 30, № 6. — P. 625–628. — DOI: 10.1080/08860220802134607.
30. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2009. — Vol. 4, № 2. — P. 337–344. — DOI: 10.2215/CJN.04370908.
31. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and risk of cardiovascular disease and death in CKD: Results from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) Study / K. D. Liu, W. Yang, A. S. Go [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2015. — Vol. 65, № 2. — P. 267–274. — DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.025.
32. N-acetyl- β -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure /

- C. G. Jungbauer, C. Birner, E. Uecer [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. — 2016. — Vol. 21, № 6. — P. 490–498. — DOI: 10.1111/nep.12632.
33. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / C. A. Peralta, R. Katz, J. V. Bonventre [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2012. — Vol. 60, № 6. — P. 904–911. — DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.05.014.
34. Biomarkers of Uremic Cardiotoxicity / B. Stopic, S. Dragicevic, B. Medic-Brkic [et al.] // *Toxins (Basel)*. — 2021. — Vol. 13, № 9. — P. 639. — DOI: 10.3390/toxins13090639.
35. Risk for Chronic Kidney Disease Progression After Acute Kidney Injury: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study / A. N. Muiru, J. Y. Hsu, X. Zhang [et al.] ; CRIC Study Investigators // *Annals of Internal Medicine*. — 2023. — Vol. 176, № 7. — P. 961–968. — DOI: 10.7326/M22-3617.
36. Hojs, R. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with chronic kidney disease / R. Hojs, S. Bevc, R. Ekart // *Renal Failure*. — 2008. — Vol. 30, № 2. — P. 181–186. — DOI: 10.1080/08860220701810315.
37. Towards consensus practices to qualify safety biomarkers for use in early drug development / F. D. Sistare, F. Dieterle, S. Troth [et al.] // *Nature Biotechnology*. — 2010. — Vol. 28, № 5. — P. 446–454. — DOI: 10.1038/nbt.1634.
38. Поттс, М. FDA разрешает продажу первого теста для оценки риска развития острого повреждения почек: пресс-релиз / М. Поттс; Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами. — 2014. — 5 сент. — URL: [fda.gov](https://www.fda.gov) (дата обращения: 08.09.2014). — Режим доступа: свободный.
39. Биомаркеры нефротоксичности: роль и значимость в диагностике лекарственного повреждения почек / О. В. Муслимова, В. А. Евтеев, И. А. Мазеркина [и др.] // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2021. — Т. 9, № 4. — С. 173–184. — DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-4-173-184.

40. Zhang, W. R. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease / W. R. Zhang, C. R. Parikh // *Annual Review of Physiology*. — 2019. — Vol. 81. — P. 309–333. — DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114605.
41. Chronic kidney disease: Biomarker diagnosis to therapeutic targets / Y. N. Wang, S. X. Ma, Y. Y. Chen [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. — 2019. — Vol. 499. — P. 54–63. — DOI: 10.1016/j.cca.2019.08.030.
42. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunström [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 2023. — Vol. 41, № 12. — P. 1874–2071. — DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
43. Systemic and Glomerular Hypertension and Progression of Chronic Renal Disease: The Dilemma of Nephrosclerosis / R. Marín, M. Gorostidi, F. Fernández-Vega, R. Álvarez-Navascués // *Kidney International Supplements*. — 2005. — Vol. 68, suppl. 99. — P. S52–S56. — DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09910.x.
44. Grabysa, R. Diminished glomerular filtration rate as a marker of chronic kidney disease in hypertensive patients / R. Grabysa, M. Cholewa // *Polski Merkuriusz Lekarski*. — 2008. — Vol. 24, № 144. — P. 487–491.
45. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. ERIC-HTA 2003 Study Investigators / J. Redón, L. Cea-Calvo, J. V. Lozano [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 2006. — Vol. 24, № 4. — P. 663–669. — DOI: 10.1097/01.hjh.0000217848.10831.5f.
46. Chronic kidney disease in hypertension under specialist care: the I-DEMAND study / G. Leoncini, F. Viazzi, E. A. Rosei [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 2010. — Vol. 28, № 1. — P. 156–162. — DOI: 10.1097/HJH.0b013e328332038c.
47. Combined effect of albuminuria and estimated glomerular filtration rate on cardiovascular events and all-cause mortality in uncomplicated hypertensive patients / F. Viazzi, G. Leoncini, N. Conti [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 2010. — Vol. 28, № 4. — P. 848–855. — DOI: 10.1097/HJH.0b013e328336ed09.

48. Hidden chronic renal insufficiency and cardiovascular events in patients with hypertension in a primary care center / F. Buitrago, J. I. Calvo-Hueros, C. Gómez-Jiménez [et al.] // *Renal Failure*. — 2010. — Vol. 32, № 7. — P. 757–765. — DOI: 10.3109/0886022X.2010.493982.
49. Association of renal damage with cardiovascular diseases is independent of individual cardiovascular risk profile in hypertension: data from the Italy - Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study / S. Sciarretta, V. Valenti, G. Tocci [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 2010. — Vol. 28, № 2. — P. 251–258. — DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283326718.
50. Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg / A. Siewert-Delle, S. Ljungman, O. K. Andersson [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 1998. — Vol. 13, № 12. — P. 3084–3090. — DOI: 10.1093/ndt/13.12.3084.
51. Ljungman, S. The kidney as a target of hypertension / S. Ljungman // *Current Hypertension Reports*. — 1999. — Vol. 1, № 2. — P. 164–169. — DOI: 10.1007/s11906-999-0014-9.
52. Role of alpha2-Adrenoceptors in Hypertension: Focus on Renal Sympathetic Neurotransmitter Release, Inflammation, and Sodium Homeostasis / L. Hering, M. Rahman, S. A. Potthoff [et al.] // *Frontiers in Physiology*. — 2020. — Vol. 11. — Art. 566871. — DOI: 10.3389/fphys.2020.566871.
53. (alpha)2A-Adrenoceptors modulate renal sympathetic neurotransmission and protect against hypertensive kidney disease / L. Hering, M. Rahman, H. Hoch [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 2020. — Vol. 31, № 4. — P. 783–798. — DOI: 10.1681/ASN.2019060599.
54. Kulkarni, S. Adrenoceptors and Hypertension / S. Kulkarni, I. B. Wilkinson // *Handbook of Experimental Pharmacology*. — 2024. — Vol. 285. — P. 297–332. — DOI: 10.1007/164_2024_719.
55. Effects of renin-angiotensin system blockade on macrophage infiltration in patients with hypertensive nephrosclerosis / T. Imakiire, Y. Kikuchi, M. Yamada,

- T. Kushiyaama // Hypertension Research. — 2007. — Vol. 30, № 7. — P. 635–642. — DOI: 10.1291/hypres.30.635.
56. Macrophage 12(S)-HETE Enhances Angiotensin II-Induced Contraction by a BLT2 (Leukotriene B4 Type-2 Receptor) and TP (Thromboxane Receptor)-Mediated Mechanism in Murine Arteries / T. Kriska, A. Herrnreiter, S. L. Pfister [et al.] // Hypertension. — 2022. — Vol. 79, № 1. — P. 104–114. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17824.
57. Giam, B. Role of Renal Oxidative Stress in the Pathogenesis of the Cardiorenal Syndrome / B. Giam, D. M. Kaye, N. W. Rajapakse // Heart, Lung and Circulation. — 2016. — Vol. 25, № 9. — P. 874–880. — DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.022.
58. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis / K. Damman, M. A. Valente, A. A. Voors [et al.] // European Heart Journal. — 2014. — Vol. 35, № 7. — P. 455–469. — DOI: 10.1093/eurheartj/eh386.
59. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / A. Kottgen, S. D. Russell, L. R. Loehr [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. — 2007. — Vol. 18, № 4. — P. 1307–1315. — DOI: 10.1681/ASN.2006101159.
60. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database / J. T. Heywood, G. C. Fonarow, M. R. Costanzo [et al.] // Journal of Cardiac Failure. — 2007. — Vol. 13, № 6. — P. 422–430. — DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011.
61. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / K. F. Adams, G. C. Fonarow, C. L. Emerman [et al.] // American Heart Journal. — 2005. — Vol. 149, № 2. — P. 209–216. — DOI: 10.1016/j.ahj.2004.04.038.

62. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure / H. L. Hillege, D. Nitsch, M. A. Pfeffer [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 6. — P. 671–678. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506.
63. Damman, K. The kidney in heart failure: an update / K. Damman, J. M. Testani // *European Heart Journal*. — 2015. — Vol. 36, № 23. — P. 1437–1444. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehv010.
64. Plasma kidney injury molecule-1 in heart failure: renal mechanisms and clinical outcome / J. E. Emmens, J. M. Ter Maaten, Y. Matsue [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. — 2016. — Vol. 18, № 6. — P. 641–649. — DOI: 10.1002/ejhf.426.
65. Renal tubular damage and clinical outcome in heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease / Y. Otaki, T. Watanabe, M. Shimizu [et al.] // *ESC Heart Failure*. — 2023. — Vol. 10, № 4. — P. 2458–2468. — DOI: 10.1002/ehf2.14378.
66. Renal tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure: Clinical determinants and relation to prognosis (Bio-SHiFT study) / M. Brankovic, K. M. Akkerhuis, E. J. Hoorn [et al.] // *Clinical Cardiology*. — 2020. — Vol. 43, № 6. — P. 630–638. — DOI: 10.1002/clc.23359.
67. N-acetyl-(beta)-D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure / C. G. Jungbauer, E. Uecer, S. Stadler [et al.] // *Nephrology*. — 2016. — Vol. 21, № 6. — P. 490–498. — DOI: 10.1111/nep.12632.
68. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease / B. Poniatowski, J. Malyszko, H. Bachorzewska-Gajewska [et al.] // *Kidney and Blood Pressure Research*. — 2009. — Vol. 32, № 2. — P. 77–80. — DOI: 10.1159/000208989.
69. Prognostic Value of Urinary N-Acetyl- (beta)-d-Glucosaminidase as a Marker of Tubular Damage in Patients with Heart Failure and Mitral Regurgitation / T.

Zhao, G. Chen, S. Zhu [et al.] // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. — 2023. — Vol. 24, № 8. — Art. 219. — DOI: 10.31083/j.rcm2408219.

70. Renal Denervation Prevents Immune Cell Activation and Renal Inflammation in Angiotensin II-Induced Hypertension / L. Xiao, A. Kirabo, J. Wu [et al.] // *Circulation Research*. — 2015. — Vol. 117, № 6. — P. 547–557. — DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306010.

71. Resting Afferent Renal Nerve Discharge and Renal Inflammation: Elucidating the Role of Afferent and Efferent Renal Nerves in Deoxycorticosterone Acetate Salt Hypertension / C. T. Banek, M. M. Knuepfer, J. D. Foss [et al.] // *Hypertension*. — 2016. — Vol. 68, № 6. — P. 1415–1423. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07850.

72. Kopp, U. C. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions / U. C. Kopp // *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. — 2015. — Vol. 308, № 2. — P. R79–R95. — DOI: 10.1152/ajpregu.00351.2014.

73. DiBona, G. F. Functionally specific renal sympathetic nerve fibers: Role in cardiovascular regulation / G. F. DiBona // *American Journal of Hypertension*. — 2001. — Vol. 14, № 6, pt. 2. — P. 163S–170S. — DOI: 10.1016/S0895-7061(01)02084-2.

74. Zucker, I. H. Potential Neuromodulation of the Cardio-Renal Syndrome / I. H. Zucker, Z. Xia, H. J. Wang // *Journal of Clinical Medicine*. — 2023. — Vol. 12, № 3. — Art. 803. — DOI: 10.3390/jcm12030803.

75. Cardiorenal syndrome: long road between kidney and heart / C. V. C. Junho, M. Trentin-Sonoda, K. Panico [et al.] // *Heart Failure Reviews*. — 2022. — Vol. 27, № 6. — P. 2137–2153. — DOI: 10.1007/s10741-022-10218-w.

76. Assessment and management of heart failure in patients with chronic kidney disease / A. I. Guaricci, F. Sturdà, R. Russo [et al.] // *Heart Failure Reviews*. — 2024. — Vol. 29, № 2. — P. 379–394. — DOI: 10.1007/s10741-023-10346-x.

77. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and

chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. — 2022. — Vol. 24, № 1. — P. 4–131. — DOI: 10.1002/ejhf.2333.

78. beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality / K. C. Abbott, F. C. Trespalacios, L. Y. Agodoa [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. — 2004. — Vol. 164, № 22. — P. 2465–2471. — DOI: 10.1001/archinte.164.22.2465.

79. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF) / J. K. Ghali, J. Wikstrand, J. D. Van Veldhuisen [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. — 2009. — Vol. 15, № 5. — P. 310–318. — DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.11.003.

80. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial / G. Cice, L. Ferrara, A. D'Andrea [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2003. — Vol. 41, № 9. — P. 1438–1444. — DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00241-9.

81. Beta-blocker dialyzability in maintenance hemodialysis patients: a randomized clinical trial / A. Tieu, T. J. Velenosi, A. S. Kucey [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2018. — Vol. 13, № 4. — P. 604–611. — DOI: 10.2215/CJN.07470717.

82. Renal tubular damage and clinical outcome in heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease / L. Wu, M. Rodriguez, K. E. Hachem [et al.] // *Heart Failure Reviews*. — 2024. — Vol. 29, № 5. — P. 989–1023. — DOI: 10.1007/s10741-024-10415-9.

83. Costanzo, M. R. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure / M. R. Costanzo // *Cardiovascular Clinics*. — 2022. — Vol. 40, № 2. — P. 219–235. — DOI: 10.1016/j.ccl.2021.12.010.

84. Hollenberg, N. K. Aldosterone in the development and progression of renal injury / N. K. Hollenberg // *Kidney International*. — 2004. — Vol. 66, № 1. — P. 1–9. — DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00701.x.

85. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease / T. E. Cooper, C. Teng, D. J. Tunnicliffe [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2023. — Vol. 7, № 7. — Art. CD007751. — DOI: 10.1002/14651858.CD007751.pub3.
86. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.] // Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 89–115.
87. Prospective randomized study of the tolerability and efficacy of combination therapy for hypertensive chronic kidney disease: results of the PROTECT-CKD study / M. Hayashi, S. Uchida, T. Kawamura [et al.] // Clinical and Experimental Nephrology. — 2015. — Vol. 19, № 5. — P. 925–932. — DOI: 10. 1007/s10157-015-1091-5.
88. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for preventing the progression of diabetic kidney disease / P. Natale, S. C. Palmer, S. D. N. Navaneethan [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2024. — Vol. 4, № 4. — Art. CD006257. — DOI: 10.1002/14651858.CD006257.pub2.
89. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) / M. Marre, M. Lievre, G. Chatellier [et al.] // BMJ. — 2004. — Vol. 328, № 7438. — P. 495–502. — DOI: 10.1136/bmj.37970.629537.0D.
90. Cohuet, G. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential / G. Cohuet, H. Struijker-Boudier // Pharmacology & Therapeutics. — 2006. — Vol. 111, № 1. — P. 81–98. — DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.09.002.
91. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E. J. Lewis, L. G. Hunsicker, W.

- R. Clarke [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 345, № 12. — P. 851–860. — DOI: 10.1056/NEJMoa011303.
92. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes / G. L. Bakris, R. Agarwal, S. D. Anker [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2020. — Vol. 383, № 23. — P. 2219–2229. — DOI: 10.1056/NEJMoa2025845.
93. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis / R. Agarwal, G. Filippatos, B. Pitt [et al.] // *European Heart Journal*. — 2022. — Vol. 43, № 6. — P. 474–484. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehab777.
94. Wan, N. Esaxerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker (MRB) in hypertension and chronic kidney disease / N. Wan, A. Rahman, A. Nishiyama // *Journal of Human Hypertension*. — 2021. — Vol. 35, № 2. — P. 148–156. — DOI: 10.1038/s41371-020-0377-6.
95. Effects of Mineralocorticoid Receptor Blockade and Statins on Kidney Injury Marker 1 (KIM-1) in Female Rats Receiving L-NAME and Angiotensin II / J. Huang, E. Caliskan Guzelce, S. K. Gholami [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, № 7. — Art. 6500. — DOI: 10.3390/ijms24076500.
96. Systemic Aldosterone, But Not Angiotensin II, Plays a Pivotal Role in the Pathogenesis of Renal Injury in Chronic Nitric Oxide-Deficient Male Rats / T. Suehiro, K. Tsuruya, H. Ikeda [et al.] // *Endocrinology*. — 2015. — Vol. 156, № 7. — P. 2657–2666. — DOI: 10.1210/en.2014-1369.
97. Burden of cardio-renal-metabolic conditions in adults with type 2 diabetes within the Diabetes Collaborative Registry / S. V. Arnold, M. Kosiborod, J. Wang [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2018. — Vol. 20, № 8. — P. 2000–2003. — DOI: 10.1111/dom.13303.
98. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2019. — Vol. 380, № 4. — P. 347–357. — DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

99. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial / O. Mosenzon, S. D. Wiviott, A. Cahn [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. — 2019. — Vol. 7, № 8. — P. 606–617. — DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
100. Renal tubular damage and clinical outcome in heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease / L. Wu, M. Rodriguez, K. E. Hachem [et al.] // *Heart Failure Reviews*. — 2024. — Vol. 29, № 5. — P. 989–1023. — DOI: 10.1007/s10741-024-10415-9.
101. Robles, N. R. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease / N. R. Robles, F. Fici, G. Grassi // *Hypertension Research*. — 2017. — Vol. 40, № 1. — P. 21–28. — DOI: 10.1038/hr.2016.85.
102. Pathophysiological significance of T-type Ca^{2+} channels: role of T-type Ca^{2+} channels in renal microcirculation / K. Hayashi, S. Wakino, K. Homma [et al.] // *Journal of Pharmacological Sciences*. — 2005. — Vol. 99, № 3. — P. 221–227. — DOI: 10.1254/jphs.fmj05002x6.
103. Calcium handling in afferent arterioles / M. Salomonsson, C. M. Sorensen, W. J. Arendshorst [et al.] // *Acta Physiologica Scandinavica*. — 2004. — Vol. 181, № 4. — P. 421–429. — DOI: 10.1111/j.1365-201X.2004.01314.x.
104. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles—with special references to glomerular hypertension / K. Hayashi, Y. Ozawa, K. Fujiwara [et al.] // *American Journal of Nephrology*. — 2003. — Vol. 23, № 4. — P. 229–244. — DOI: 10.1159/000072054.
105. Divergent renal vasodilator action of L- and T-type calcium antagonists in vivo / M. Honda, K. Hayashi, H. Matsuda [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 2001. — Vol. 19, № 11. — P. 2031–2042. — DOI: 10.1097/00004872-200111000-00014.
106. Differential blocking action of dihydropyridine Ca^{2+} antagonists on a T-type Ca^{2+} channel ($\alpha 1\text{G}$) expressed in *Xenopus* oocytes / T. Furukawa, T. Nukada,

- R. Miura [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. — 2005. — Vol. 45, № 3. — P. 241–247. — DOI: 10.1097/ 01.fjc. 0000154374.88283.15.
107. Wenzel, R. R. Renal protection in hypertensive patients: selection of antihypertensive therapy / R. R. Wenzel // *Drugs*. — 2005. — Vol. 65, Suppl. 2. — P. 29–39. — DOI: 10.2165/00003495-200565002-00005.
108. Cerbai, E. Lercanidipine and T-type calcium current / E. Cerbai, A. Mugelli // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2018. — Vol. 22, № 12. — P. 4025–4031. — DOI: 10.26355/eurrev_201806_15289.
109. Ferri, N. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers and renal protection: focus on lercanidipine and lercanidipine/enalapril / N. Ferri, A. Corsini, R. Pontremoli // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2022. — Vol. 26, № 20. — P. 7482–7492. — DOI: 10.26355/eurrev_202210_30018.
110. T-Type Ca channel blockade as a determinant of kidney protection / K. Hayashi, K. Homma, S. Wakino [et al.] // *The Keio Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 59, № 3. — P. 84–95. — DOI: 10.2302/kjm.59.84.
111. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats / M. Sabbatini, A. Leonardi, R. Testa [et al.] // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35, № 3. — P. 775–779. — DOI: 10.1161/ 01.HYP.35.3.775.
112. Robles, N. R. Calcium antagonists and renal failure progression / N. R. Robles // *Renal Failure*. — 2008. — Vol. 30, № 3. — P. 247–255. — DOI: 10.1080/08860220701856946.
113. Omae, K. Influence of T-calcium channel blocker treatment on deterioration of renal function in chronic kidney disease / K. Omae, T. Ogawa, K. Nitta // *Heart and Vessels*. — 2009. — Vol. 24, № 4. — P. 301–307. — DOI: 10.1007/s00380-008-1125-y.
114. New Insights into the Nephroprotective Potential of Lercanidipine / J. Hajdys, P. Fularski, K. Leszto [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, № 18. — Art. 14048. — DOI: 10.3390/ ijms241814048.

115. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update / G. Grassi, N. R. Robles, G. Seravalle, F. Fici // *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapy*. — 2017. — Vol. 8, № 4. — P. 155–165. — DOI: 10.4103/ jpp.JPP_34_17.
116. Pruijm, M. T. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine / M. T. Pruijm, M. P. Maillard, M. Burnier // *Vascular Health and Risk Management*. — 2008. — Vol. 4, № 6. — P. 1159–1166. — DOI: 10.2147/vhrm.s3510.
117. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats / M. Sabbatini, L. Vitaioli, E. Baldoni, A. Amenta // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2000. — Vol. 294, № 3. — P. 948–954.
118. Melnik, M. V. The role pleotropic effects of calcium channel blocker lercanidipine in preoperative therapy of arterial hypertension / M. V. Melnik, I. I. Afonicheva, A. V. Beloborodova // *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. — 2016. — Vol. 61, № 5. — P. 395–398.
119. Antza, C. Combination therapy with lercanidipine and enalapril in the management of the hypertensive patient: an update of the evidence / C. Antza, S. Stabouli, V. Kotsis // *Vascular Health and Risk Management*. — 2016. — Vol. 12. — P. 443–451. — DOI: 10.2147/VHRM.S91020.
120. Combination therapy with lercanidipine and enalapril reduced central blood pressure augmentation in hypertensive patients with metabolic syndrome / L. Ghiadoni, R. M. Bruno, G. Cartoni [et al.] // *Vascular Pharmacology*. — 2017. — Vol. 92. — P. 16–21. — DOI: 10.1016/j.vph.2015.06.004.
121. Clinical Barnidipine or Lercanidipine on Echocardiographic Parameters in Hypertensive, Type 2 Diabetics with Left Ventricular Hypertrophy: A Randomized Clinical Trial / G. Derosa, A. Mugellini, F. Querci [et al.] // *Scientific Reports*. — 2015. — Vol. 5. — Art. 12603. — DOI: 10.1038/srep12603.
122. Enalapril/lercanidipine combination on markers of cardiovascular risk: a randomized study / G. Derosa, A. Bonaventura, D. Romano [et al.] // *Journal of the American Society of Hypertension*. — 2014. — Vol. 8, № 5. — P. 329–338. —

DOI: 10.1016/j.jash.2014.03.329. (Retraction in: Journal of the American Society of Hypertension. — 2015. — Vol. 9, № 10. — P. 822. — DOI: 10.1016/j.jash.2015.08.013).

123. PAIT-Survey Follow-Up: Changes in Albuminuria in Hypertensive Diabetic Patients with Mild-Moderate Chronic Kidney Disease / F. Fici, E. Ari Bakir, E. Ilkay Yüce [et al.] // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. — 2020. — Vol. 27, № 1. — P. 43–49. — DOI: 10.1007/s40292-020-00358-1.

124. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study / N. R. Robles, C. Calvo, J. Sobrino [et al.] // Current Medical Research and Opinion. — 2016. — Vol. 32, Suppl. 2. — P. 29–34. — DOI: 10.1080/03007995.2016.1218838.

125. Effect of Lercanidipine on the Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Carvedilol Enantiomers in Patients With Chronic Kidney Disease / E. H. Schaab, V. L. Lanchote, G. H. Balthazar Nardotto [et al.] // The Journal of Clinical Pharmacology. — 2020. — Vol. 60, № 1. — P. 75–85. — DOI: 10.1002/jcph.1485.

126. Three generations of beta-blockers: history, class differences and clinical applicability / G. T. do Vale, C. S. Ceron, N. A. Gonzaga [et al.] // Current Hypertension Reviews. — 2019. — Vol. 15, № 1. — P. 22–31. — DOI: 10.2174/1573402114666180918102735.

127. Kulkarni, S. Adrenoceptors and Hypertension / S. Kulkarni, I. B. Wilkinson // Handbook of Experimental Pharmacology. — 2024. — Vol. 285. — P. 297–332. — DOI: 10.1007/164_2024_719.

128. The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency / T. W. Gehr, D. M. Tenero, D. A. Boyle [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. — 1999. — Vol. 55, № 4. — P. 269–277. — DOI: 10.1007/s002280050628.

129. Efficacy and safety of carvedilol treatment of heart failure in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials / R. K. Wali, M. Iyengar, G. J. Beck

[et al.] // *Circulation: Heart Failure*. — 2011. — Vol. 4, № 1. — P. 18–26. — DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932558.

130. The β -Blocker to Lower Cardiovascular Dialysis Events (BLOCADE) Feasibility Study: A Randomized Controlled Trial / M. A. Roberts, H. L. Pilmore, F. I. Ierino [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2016. — Vol. 67, № 6. — P. 902–911. — DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.10.029.

131. Жежа, В. В. Нейтральная (alpha)-глюкозидаза и аланинаминопептидаза мочи как биомаркеры нефропротективной терапии ингибиторами АПФ гипертензивных больных с хронической болезнью почек / В. В. Жежа, В. В. Белянин // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2016. — Т. 15, спец. вып. (Материалы 5 Международного форума кардиологов и терапевтов, Москва, 29–31 марта 2016 г.). — С. 65.

132. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — Москва : МедиаСфера, 2002. — 312 с.

133. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек / О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин [и др.] // *Нефрология*. — 2017. — Т. 21, № 2. — С. 24–32.

134. Раннее выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией: сравнительная оценка биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи / О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, Д. Н. Бегун [и др.] // *Артериальная гипертензия*. — 2019. — Т. 25, № 4. — С. 407–415.

135. Влияние ингибиторов синтеза простагландинов и кининов на формирование почечных эффектов дигоксина / В. В. Жежа, Н. В. Бучнева, В. В. Белянин [и др.] // *Оренбургский медицинский вестник*. — 2016. — Т. 4, № 1 (13). — С. 57–62.

136. Овчинникова, Я. В. Частота развития нефропатии больных гипертонической болезнью / Я. В. Овчинникова, И. И. Шапошник // *Вестник Южно-*

Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. — 2012. — № 42. — С. 124–128.

137. Батюшин, М. М. Хроническая болезнь почек: состояние проблемы / М. М. Батюшин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2020. — Т. 16, № 6. — С. 938–947. — DOI: 10.20996/1819-6446-2020-11-06.

138. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / F. Locatelli, A. R. Nissenson, B. J. Barrett [et al.] // Kidney International. — 2008. — Vol. 74, № 10. — P. 1237–1240. — DOI: 10.1038/ki.2008.299.

139. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Hospital With COVID-19: A Retrospective Cohort Study / T. Pitre, A. H. T. Dong, A. Jones [et al.] // Canadian Journal of Kidney Health and Disease. — 2021. — Vol. 8. — Art. 20543581211027759. — DOI: 10.1177/20543581211027759.

140. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney International Supplements. — 2013. — Vol. 3, № 1. — P. 1–150.

141. Andrassy, K. M. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease' / K. M. Andrassy // Kidney International. — 2013. — Vol. 84, № 3. — P. 622–623. — DOI: 10.1038/ki.2013.243.

142. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group // Kidney International. — 2021. — Vol. 99, № 3S. — P. S1–S87. — DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.

143. Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W. K. Han, V. Bailly, R. Abichandani [et al.] // Kidney International. — 2002. — Vol. 62, № 1. — P. 237–244. — DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x. — PMID: 12081583.

144. Лукомская, И. С. Растворимая и мембраносвязанная нейтральная (alpha)-глюкозидаза почек человека / И. С. Лукомская, Н. А. Ушакова, Е. В. Казлас // Биохимия. — 1983. — Т. 48, № 11. — С. 1810–1819.
145. Диагностическое значение определения активности нейтральной альфа-глюкозидазы и N-ацетил-бета-D-гексоаминидазы в моче при патологии почек / И. С. Лукомская, Т. П. Лавренова, Н. А. Томилина [и др.] // Вопросы медицинской химии. — 1986. — Т. 32, № 5. — С. 112–119.
146. Белова, М. А. Особенности функционального состояния канальцевого аппарата почек у детей с сахарным диабетом типа 1 / М. А. Белова // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2006. — № 6 (2). — С. 155–158.
147. Белова, М. А. Диагностика функционального состояния и степени повреждения почечных канальцев I типа у детей, больных сахарным диабетом I типа : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Белова Марина Анатольевна. – Оренбург, 2008. – 137 с.
148. Лавренова, Т. П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек / Т. П. Лавренова // Лабораторное дело. — 1990. — № 7. — С. 4–10.
149. A Comprehensive Review of Advanced Biomarkers for Chronic Kidney Disease in Older Adults: Current Insights and Future Directions / U. Pradeep, A. Chiwhane, S. Acharya [et al.] // Cureus. — 2024. — Vol. 16, № 9. — Art. e70413. — DOI: 10.7759/cureus.70413. — PMID: 39473640.
150. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Бактериологический анализ мочи. Правила проведения клинических лабораторных исследований : КЛД 8 : клинические рекомендации / разработчики: Р. С. Козлов, В. В. Меньшиков, В. С. Михайлова [и др.]; Федерация лабораторной медицины. — Москва, 2014. — 170 с.
151. Глазун, Л. О. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек / Л. О. Глазун, Е. В. Полухина. — Москва: Видар-М, 2014. — 296 с. — ISBN 978-5-88429-198-0.

152. Диагностический ультразвук / Е. В. Альбицкая, В. Е. Гажонова, А. В. Зубарев [и др.]; под ред. А. В. Зубарева. — Москва: Реальное время, 1999. — 175 с. — ISBN 5-900080-4-8.
153. Трансторакальная эхокардиография у взрослых: методические рекомендации / составители: Д. А. Дорошенко, М. А. Беневская, Н. Н. Ветшева. — Москва: [б. и.], 2020. — 40 с. — (Серия «Лучшие практики московского здравоохранения» ; вып. 35). — ISSN 2618-7124.
154. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Р. М. Ланг, М. Биринг, Р. Б. Деверо [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2012. — Т. 17, № 3, прил. 1. — С. 1–28.
155. Zweig, M. H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M. H. Zweig, G. Campbell // Clinical Chemistry. — 1993. — Vol. 39, № 4. — P. 561–577. — PMID: 8472349.
156. DeLong, E. R. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a non-parametric approach / E. R. DeLong, D. M. DeLong, D. L. Clarke-Pearson // Biometrics. — 1988. — Vol. 44, № 3. — P. 837–845. — PMID: 3203132.
157. Contribution of glomerular filtration rate to 10-year cardiovascular and mortality risk among hypertensive adults: Tehran lipid and glucose study / R. Mohebi, M. Bozorgmanesh, F. Sheikholeslami [et al.] // Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). — 2013. — Vol. 15, № 5. — P. 350–358. — DOI: 10.1111/jch.12083. — PMID: 23614851.
158. Cohuet, G. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential / G. Cohuet, H. Struijker-Boudier // Pharmacology & Therapeutics. — 2006. — Vol. 111, № 1. — P. 81–98. — DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.09.002. — PMID: 16288809.
159. Digoxin: Pharmacology and toxicology - A review / J. Patocka, E. Nepovimova, W. Wu, K. Kuca // Environmental Toxicology and Pharmacology. — 2020. — Vol. 79. — Art. 103400. — DOI: 10.1016/j.etap.2020.103400. — PMID: 32464461.

160. Potential effects of digoxin on long-term renal and clinical outcomes in chronic heart failure / J. M. Testani, M. A. Brisco, W. H. Tang [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. — 2013. — Vol. 19, № 5. — P. 295–302. — DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.03.007.
161. The effect of digoxin on renal function in patients with heart failure / P. Shah, P. Pellicori, I. Hanning [et al.] // *BMC Nephrology*. — 2021. — Vol. 22, № 1. — Art. 349. — DOI: 10.1186/s12882-021-02562-0. — PMID: 34593005.
162. Potential effects of digoxin on long-term renal and clinical outcomes in chronic heart failure / J. M. Testani, M. A. Brisco, W. H. Tang [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. — 2013. — Vol. 19, № 5. — P. 295–302. — DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.03.007.
163. The effect of digoxin on renal function in patients with heart failure / P. Shah, P. Pellicori, I. Hanning [et al.] // *BMC Nephrology*. — 2021. — Vol. 22, № 1. — Art. 349. — DOI: 10.1186/s12882-021-02562-0. — PMID: 34593005.
164. Association between the risk of heart failure hospitalization and end-stage renal disease with digoxin usage in patients with cardiorenal syndrome: A population-based study / K. T. Chang, H. F. Kuo, Y. H. Chang [et al.] // *Frontiers in Public Health*. — 2023. — Vol. 10. — Art. 1074017. — DOI: 10.3389/fpubh.2022.1074017. — PMID: 36733284.
165. PAIT-Survey Follow-Up: Changes in Albuminuria in Hypertensive Diabetic Patients with Mild-Moderate Chronic Kidney Disease / F. Fici, E. Ari Bakir, E. Ilkay Yüce [et al.] // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. — 2020. — Vol. 27, № 1. — P. 43–49. — DOI: 10.1007/s40292-020-00358-1. — PMID: 31916208.
166. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study / N. R. Robles, C. Calvo, J. Sobrino [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. — 2016. — Vol. 32, sup. 2. — P. 29–34. — DOI: 10.1080/03007995.2016.1218838. — PMID: 27779460.
167. Nebivolol reduces proteinuria and renal NADPH oxidase-generated reactive oxygen species in the transgenic Ren2 rat / A. Whaley-Connell, J. Habibi,

- M. Johnson [et al.] // American Journal of Nephrology. — 2009. — Vol. 30, № 4. — P. 354–360. — DOI: 10.1159/000229305. — PMID: 19609077.
168. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension / R. J. Zepeda, R. Castillo, R. Rodrigo [et al.] // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. — 2012. — Vol. 111, № 5. — P. 309–316. — DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00911.x. — PMID: 22703478.
169. Three generations of beta-blockers: history, class differences and clinical applicability / G. T. do Vale, C. S. Ceron, N. A. Gonzaga [et al.] // Current Hypertension Reviews. — 2019. — Vol. 15, № 1. — P. 22–31. — DOI: 10.2174/1573402114666180918102735. — PMID: 30232420.
170. Cardiorenal Syndrome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights into Pathophysiology and Recent Advances / H. Khandait, S. S. Sodhi, N. Khandekar [et al.] // Cardiorenal Medicine. — 2025. — Vol. 15, № 1. — P. 41–60. — DOI: 10.1159/000542633. — PMID: 39756385.
171. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола у больных гипертрофической кардиомиопатией / Т. А. Абдуллаев, О. Х. Аллаберганов, Б. У. Марданов, Р. Д. Курбанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10, № 8. — С. 57–62.
172. Effects of carvedilol therapy on restrictive diastolic filling pattern in chronic heart failure / A. Palazzuoli, A. Carrera, P. Calabria [et al.] // American Heart Journal. — 2004. — Vol. 147, № 1. — P. E2. — DOI: 10.1016/j.ahj.2003.07.010.
173. Left ventricular diastolic function improvement by carvedilol therapy in advanced heart failure / A. Palazzuoli, I. Quatrini, L. Vecchiato [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. — 2005. — Vol. 45, № 6. — P. 563–568. — DOI: 10.1097/01.fjc.0000159880.12067.34. — PMID: 15897784.
174. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol / S. Capomolla, O. Febo, M. Gnemmi [et al.] // American Heart Journal. — 2000. — Vol. 139, № 4. — P. 596–608. — DOI: 10.1016/s0002-8703(00)90036-x. — PMID: 10740140.

175. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC) / A. Bergström, B. Andersson, M. Edner [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. — 2004. — Vol. 6, № 4. — P. 453–461. — DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.02.003. — PMID: 15182771.
176. Restrictive left ventricular filling pattern and its effect on the clinical course of systolic heart failure in patients receiving carvedilol / J. Nessler, B. Nessler, M. Kitliński [et al.] // *Cardiology Journal*. — 2008. — Vol. 15, № 4. — P. 329–337. — PMID: 18698541.
177. Эффективность и безопасность применения карведилола и бисопролола при лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Р. Гиляревский, Н. И. Столярова, Ю. П. Новикова [и др.] // *Журнал Сердечная Недостаточность*. — 2004. — Т. 5, № 4. — С. 137–139.
178. Яркова, Н. А. Влияние спираприла и его комбинации с карведилолом на структурно-функциональные показатели сердца при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией / Н. А. Яркова // *Пермский медицинский журнал*. — 2009. — Т. 26, № 3. — С. 32–38.
179. Why, H. J. Effect of carvedilol on left ventricular function and mass in hypertension / H. J. Why, P. J. Richardson // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. — 1992. — Vol. 19, suppl. 1. — P. S50–S54. — DOI: 10.1097/00005344-199219001-00011. — PMID: 1378151.
180. Effect of beta-blocker therapy on left atrial function in patients with heart failure: comparison of metoprolol succinate with carvedilol / S. Arslan, M. K. Erol, E. Bozkurt [et al.] // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. — 2007. — Vol. 23, № 5. — P. 549–555. — DOI: 10.1007/s10554-006-9195-3. — PMID: 17171429.
181. Carvedilol and nebivolol improve left ventricular systolic functions in patients with non-ischemic heart failure / M. Karabacak, A. Doğan, Ş. Tayyar [et al.] // *An-*

atolian Journal of Cardiology. — 2015. — Vol. 15, № 4. — P. 271–276. — DOI: 10.5152/akd.2014.5337. — PMID: 25413223.

182. Young, P. H. A comparison of carvedilol with atenolol in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension / P. H. Young ; INT-CAR-07 (U.K.) Study Group // Journal of Cardiovascular Pharmacology. — 1992. — Vol. 19, suppl. 1. — P. S82–S85. — DOI: 10.1097/00005344-199219001-00016. — PMID: 1378155.

183. Park, K. Comparative effects of nebivolol and carvedilol on left ventricular diastolic function in older heart failure patients with preserved ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial / K. Park, T. H. Park // Trials. — 2016. — Vol. 17, № 1. — Art. 530. — DOI: 10.1186/s13063-016-1656-y.

184. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multi-center, randomized, longitudinal study / D. Galzerano, P. Tammaro, L. del Viscovo [et al.] // American Journal of Hypertension. — 2005. — Vol. 18, № 12. — P. 1563–1569. — DOI: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.011. — PMID: 16364826.

185. Tomita, K. Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension / K. Tomita, F. J. Marumo // Journal of Cardiovascular Pharmacology. — 1992. — Vol. 19, suppl. 1. — P. S97–S101. — DOI: 10.1097/00005344-199219001-00019. — PMID: 1378158.

186. Incremental prognostic value of echocardiography of left ventricular remodeling and diastolic function in STICH trial / K. H. Kim, S. Lilin, K. L. Lee [et al.] // Cardiovascular Ultrasound. — 2020. — Vol. 18, № 1. — Art. 17. — DOI: 10.1186/s12947-020-00195-1. — PMID: 32466790.

187. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron / T. H. Flo, K. D. Smith, S. Sato [et al.] // Nature. — 2004. — Vol. 432, № 7020. — P. 917–921. — DOI: 10.1038/nature03104. — PMID: 15616563.

188. Диагностика диабетической нефропатии и хронической болезни почек у детей допубертатного возраста с сахарным диабетом 1-го типа / В. К. Поляков, А. В. Шутрова, Н. В. Болотова [и др.] // Российский вестник

перинатологии и педиатрии. — 2022. — Т. 67, № 1. — С. 82–88. —
DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-82-88.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)
Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность, доктору медицинских наук, профессору Кузьмину Олегу Борисовичу за определение концептуальных направлений исследования, многолетнюю поддержку и неоценимую помощь в обобщении результатов работы».

Автор выражает искреннюю признательность и глубокую благодарность доктору медицинских наук, профессору Евсикову Евгению Михайловичу за научно-консультативную поддержку, ценные методологические указания и творческую помощь, оказанные на этапе завершения данного диссертационного исследования.