На правах рукописи

Артамонова Надежда Геннадьевна

Клинические особенности течения артериальной гипертензии у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии имени Ю.Б.Белоусова института клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет)

Научный руководитель:
Теплова Наталья Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии имени Ю.Б.Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет)

Официальные оппоненты:
Прохорович Елена Адамовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины» министерства здравоохранения Российской Федерации

Барышникова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры семейной медицины и терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Москва

Защита состоится «_____» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65) и на сайте http://www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Матвеев Сергей Анатольевич

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой глобальную проблему здравоохранения, затрагивающую миллионы людей различных расовых и этнических групп. Современные данные указывают на устойчивую тенденцию к росту распространённости ХБП в разных регионах мира. Согласно данным Клинического эпидемиологического центра США (Clinical Epidemiology Center, Research and Education Service, VA St. Louis Health Care System, Missouri), за период с 1990 по 2016 годы глобальная заболеваемость ХБП увеличилась на 89%, распространённость — на 87%, а смертность — на 98% (Xie Y, et al., 2018). Несмотря на общее снижение стандартизированных по возрасту показателей потери трудоспособности (DALY) в большинстве регионов, в некоторых зонах, таких как Северная Америка, Центральная Латинская Америка, Океания, Южная Африка и Центральная Азия, наблюдается рост заболеваемости ХБП, которая в значительной степени связана с ростом заболеваемости диабетом, и в меньшей с гломерулонефритом и хронической артериальной гипертензией (АГ).

Гломерулонефрит (ГН) составляет от 10% до 20% всех случаев терминальной почечной недостаточности (ТПН) и занимает третье место среди её причин после диабета и артериальной гипертензии в странах Западной Европы (Pani A, 2013). В Германии ГН выявляется примерно у 20% пациентов, достигших стадии ТПН (Stahl R.A.K., 2020). В Японии к основным причинам ХБП, прогрессирующей до терминальной стадии, относятся хронический ГН (в частности, IgA-нефропатия), диабетическая нефропатия 2 типа и гипертонический нефросклероз; при этом артериальная гипертензия считается ключевым фактором, способствующим прогрессированию заболевания (Tomino Y, 2014).

В африканском исследовании, проведённом в Гане, хронический гломерулонефрит был самой частой причиной ХБП (58,5% пациентов), опережая диабет (19,8%) и гипертонию (9,4%) (Tannor EK, 2019). В Кот-д'Ивуаре основными этиологическими факторами ХБП среди городского населения были: гипертония (59,9%), хронический ГН (25%), ВИЧ-инфекция (9,1%) и сахарный диабет (4,8%) (Yao HK, 2019).

Имеются многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, свидетельствующие о том, что АГ тесно связана с первичными и вторичными формами ГН, ускоряя прогрессирование ХБП до ТПН (Tomino Y, 2014). В испанском исследовании (1921 пациент) АГ встречалась у 60,5%, особенно при сосудистых заболеваниях почек (93%) и диабетической нефропатии (87%) (Ridao N, 2001). При ГН — у 54%.

Данные последних лет подтверждают высокую распространённость АГ при ГН: Тунис — 41%, Австралия — 60,5%, США — от 27% (до 64 лет) до 62% (старше 65), Китай — 63,3%.

На сегодняшний день наиболее подробно изучена распространённость артериальной гипертензии при IgA-гломерулонефрите, тогда как статистика по другим первичным и вторичным формам ГН остаётся крайне ограниченной.

Данные о распространённости клинико-морфологических форм ГН, их причинах и осложнениях представлены лишь в отдельных крупных исследованиях. Наиболее значимыми являются: международный многоцентровой анализ под руководством специалистов Стэнфордского университета (O'Shaughnessy MM, 2018), африканское исследование, охватившее 24 центра в 13 странах (Okpechi IG, 2016), и китайское национальное исследование с анализом более 11 тысяч почечных биопсий за два периода (1987–1992 и 2008–2012 гг.) (Zhang X, 2014).

Согласно китайским данным, первичный ГН составил 70,7% случаев, вторичный — 20,7%. Чаще всего встречались IgA-нефропатия (37%), мембранозная нефропатия (11,8%) и мезангиопролиферативный ГН (8,9%). Среди вторичных форм преобладал волчаночный нефрит (5,5%), васкулит, связанный с ГН (5,3%), а также нефрит, ассоциированный с вирусом гепатита В и диабетом.

Несмотря на явную связь АГ с различными формами ГН и её влияние на прогрессирование ХБП, данные о частоте АГ при этих формах в литературе остаются единичными. Это существенно ограничивает понимание роли АГ в развитии и терапии ГН.

Цель исследования

Изучить частоту развития артериальной гипертензии, ее тяжесть и характер сердечно-сосудистых изменений в организме больных с различными клинико-морфологическими формами хронического гломерулонефрита и оценить эффективность проведения у них патогенетической (базисной) и симптоматической (гипотензивной) терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту артериальной гипертензии 1-3 степени тяжести, число резистентных к гипотензивной терапии и развившихся до и после морфологической диагностики гломерулонефрита форм гипертензии в группах.
2. Изучить в группах больных с различными формами гломерулонефрита, в том числе мебранозной нефропатии, мембранопролиферативным гломерулонефритом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, иммуноглобулин-А-нефропатией и болезнью минимальных изменений частоту патологических изменений аорты, клапанного аппарата и полостей сердца по данным визуализирующих инструментальных методов диагностики, в зависимости от наличия синдрома артериальной гипертензии.
3. Сравнить частоту поражений сосудов и структур почек инструментальными методами ультразвуковой доплерографии, сканирования почек и по данным прижизненной пункционной

биопсии почек в 5 группах больных с различными формами гломерулонефрита при артериальной гипертензии и с нормальным артериальным давлением.

4. Провести анализ частоты изменения иммунологических показателей крови, уровня мочевой кислоты и эффективности азотовыделительной функции почек в группах больных с различными морфологическими вариантами гломерулонефрита в зависимости от наличия артериальной гипертензии.

5. Дать оценку эффективности патогенетической и симптоматической (гипотензивной) терапии различными группами медикаментозных средств у больных с 5 морфологическими типами гломерулонефрита в группах с повышенным и нормальным уровнем артериального давления.

Научная новизна:

Впервые установлено, что у трети пациентов с хроническим гломерулонефритом артериальная гипертензия (АГ) предшествует клинико-лабораторным проявлениям заболевания, особенно при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) и мембранозной нефропатии (МН), что позволяет рассматривать АГ как значимый фактор риска этих форм ГН. Впервые выявлена высокая частота осложнения течения гломерулонефрита АГ (более 65% случаев), особенно при IgA-нефропатии и болезни с минимальными изменениями (БМИ), что ассоциируется с активацией ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем. Впервые установлены особенности течения АГ при различных формах ГН: наиболее тяжёлое — при МН, отсутствие тяжёлых форм — при БМИ; резистентные и псевдорезистентные формы АГ чаще диагностировались при МН, ФСГС и мезангиокапиллярном ГН (МПГН), что требует усиленного мониторинга АД. На основе данных ЭхоКГ выявлены типичные признаки ремоделирования структур левого сердца у пациентов с ГН и АГ, особенно выраженные при ФСГС, с минимальными изменениями при БМИ. Впервые охарактеризованы ультразвуковые признаки почечного повреждения при ГН с АГ, в том числе повышение эхогенности, нарушение дифференцировки, кисты и деформация контура, как отражение нефросклероза, особенно выраженного при IgA-нефропатии, МПГН и МН. Морфологический анализ не выявил значимых различий по степени структурных повреждений почек между больными с АГ и без, что указывает на большую роль функциональных последствий, чем морфологических нарушений, в патогенезе гипертензии при ГН. Выявлены биохимические маркеры, наиболее значимо отличающие больных с АГ: повышенный уровень креатинина и мочевой кислоты, снижение скорости клубочковой фильтрации, особенно при ФСГС, что указывает на роль азотемии и гиперурикемии в патогенезе АГ. Установлено, что признаки иммунного воспаления (повышение C3, C4, IgM) более характерны для пациентов с нормотензивными формами ГН, что подчёркивает вторичную роль иммунных реакций в развитии АГ. Выявлены особенности применения патогенетической и

ренопротективной терапии у пациентов с АГ: более частое использование стероидов, иммунодепрессантов (включая циклоспорин и ритуксимаб), при этом цитостатическая терапия чаще применялась при нормотензивных формах из-за возможного ухудшения АГ. Доказано, что наличие АГ у больных ГН ассоциируется с более выраженными структурными и функциональными нарушениями почек, меньшей частотой достижения ремиссии и необходимостью в более агрессивной терапии по сравнению с больными без гипертензии.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Практическая значимость работы связана с получением новых данных о существенном значении артериальной гипертензии, как фактора риска, помимо известных иммунно-воспалительных причин и заболеваний, в развитии различных морфологических форм хронического гломерулонефрита, в том числе ФСГС и МН, относящихся к группе подоцитопатий (гломерулярных поражений без морфологических признаков воспаления). Показано, что ремоделирование структур сердечно-сосудистой системы при различных типах гломерулонефрита, связанных с синдромом артериальной гипертензии, имеет большую частоту и полиморфность, способно влиять на развитие таких форм кардиальной патологии, как коронарная (ишемическая) болезнь сердца.

Обоснована тактика дополнительного к имеющимся стандартам наблюдения и контроля артериального давления у пациентов с гломерулонефритом из категорий подоцитопатий, с наиболее часто наблюдающимся тяжелым течением гипертензии и высоким риском развития резистентных к гипотензивной терапии вариантов заболевания.

Методология и методы исследования

В рамках данной работы проводилось открытое, многоцентровое, клинико-морфологическое, сравнительное исследование. Исследуемая популяция состояла из больных с 5 идентифицированными морфологическими типами гломерулопатий, разделенных на однородные группы в зависимости от наличия артериальной гипертензии (116 больных) и состояния нормотензии (83 человека), получавших патогенетическую (базисную) и симптоматическую терапию. Работа проводилась с 2017 по 2020 гг.

В ходе исследования был применена совокупность клинических, лабораторных, инструментальных исследований, в частности : антропометрия, измерение АД и его мониторинг, рентгенография органов грудной клетки, трансторокальная эхокардиография, ультразвуковая доплерография почечных сосудов, ультразвуковое сканирование почек, исследование иммунологического статуса (исследование иммуноглобулинов и фракций комплемента), биохимическое исследование показателей азотистого обмена, мочевой кислоты и скорости

клубочковой фильтрации. У всех больных выполнена прижизненная чрезкожная биопсия почки с морфологическим исследование цитологического материала.

Положения, выносимые на защиту

1. Хроническая артериальная гипертензия предшествует развитию клинических проявлений гломерулонефрита у половины больных с ФСГС и МН, что позволяет считать ее значимым фактором риска этих форм заболевания. Более чем в 65% случаев гипертензия при гломерулонефрите носит вторичный характер и осложняет его течение, чаще всего при таких формах, как IgA-нефропатия и БМИ. Наиболее тяжелое течение гипертензии характерно для больных с МН и напротив, гломерулонефрит при БМИ чаще всего протекает без повышения АД до высоких значений. Резистентные и псевдорезистентные к многокомпонентной гипотензивной терапии формы гипертензии выявляются, в основном, при гломерулопатиях типа подоцитопатий.

2. Признаки ремоделирования левых и правых отделов сердца, изменений выходного отдела аорты, патологические изменения митрального клапана с регургитацией потока крови, увеличение размеров левого предсердия, гипертрофия ЛЖ сердца с увеличением толщины ЗСЛЖ и МЖП, расширение ЛЖ, нарушение его диастолической функции и все формы ИБС достоверно чаще выявляются в группах больных ГН с АГ, по сравнению с больными ГН без гипертензии. Максимально часто эти изменения диагностируются при фокально-сегментарном типе гломерулонефрита и с минимальной частотой при гломерулопатии типа болезни минимальных изменений, что может обуславливать различную степень сердечно-сосудистого риска, необходимость в консультативной помощи кардиолога и проведении кардиопротективной терапии.

3. У больных ГН с АГ при УЗИ-диагностике чаще, чем при гломерулопатиях с нормальным уровнем АД, выявляется повышенная эхогенность паренхимы, нарушение внутрипочечной дифференцировки между корковым и мозговым веществом, наличие очаговых изменений (кист и гематом почки) и неровность контура почки (деформация органа). Изменения могут свидетельствовать о связи синдрома гипертензии с диффузным и очаговым нефросклерозом, с хронической болезнью почек характеризующейся нарушением азотовыделения и снижением скорости клубочковой фильтрации. Чаще УЗИ-патология диагностируеся при таких формах ГН с АГ, как IgA-НП, МПГН и МН, что может быть признаком повышенного риска прогрессирования ХБП в терминальные стадии заболевания.

4. Изменения иммунного статуса с повышением сывороточной концентрации комплемента С3 и С4 и иммуноглобулина М, были более характерны для больных ГН без гипертензии, что свидетельствует о значимости для развития синдрома гипертензии не самого иммунно-воспалительного синдрома, а его функциональных и морфологических последствий и

целесообразности проведения патогенетической терапии именно в раннем периоде гломерулонефрита.

5. В применении базисной терапии стероидами, в том числе пульс-терапии, лечении иммунодепресантами, моноклональными антителами чаще нуждались больные ГН с АГ, по сравнению с морфологически идентичными группами больных с нормальным АД. Цитостатиками чаще применялись у больным ГН с нормальным АД, но не пациентов с АГ, из-за риска ухудшения течения гипертензии. Характер проводимой патогенетической и ренопротективной терапии существенно отличался у исследованных больных с различными формами хронического гломерулонефрита, в зависимости от наличия синдрома артериальной гипертензии, для которых было характерно наличие более значимых структурных и функциональных изменений почек, более редкое достижение клинико-лабораторных признаков ремиссии гломерулонефрита и необходимость в более частом назначении патогенетической терапии, по сравнению с нормотензивными пациентами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. - Внутренние болезни (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных полученных при выполнении этой работы подтверждается достаточным количеством пациентов, принимавших участие в исследовании (199 человек), проведение разделения больных на группы с однородными клинико-морфологическими вариантами заболевания, выделением контрольной группы лиц с нормальным АД для каждого из 5 вариантов гломерулонефрита, применением методов статистической обработки материала. Полученные результаты согласуются с данными других современных исследований по изучаемой проблеме и были представлены на заседании кафедры клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России (27.05.2021г). Апробация диссертации состоялась 04.03.2025г на заседании кафедры клинической фармакологии имени Ю.Б.Белоусова института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (протокол № 5 от 04.03.2025г.)

Внедрение результатов исследования

Основные положения и результаты исследования используются в практике обследования и ведения больных с гломерулопатиями в нефрологических отделениях ГБУЗ «ГКБ № 15 им.О.М.Филатова», в терапевтических отделениях ГБУЗ «ГКБ №13» ДЗМ, а также в

педагогической работе со студентами 3-6 курсов РНИМУ им.Н.И.Пирогова и курсантами ФГБУ ДПО кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им.Н.И.Пирогова.

Личный вклад автора:

Автору исследования принадлежит ведущая роль в его проведении. В процессе работы над диссертационной темой автором лично проанализированы более 185 современных работ отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи научной работы, разработан дизайн исследования. Автором осуществлялось ведение и обследование пациентов с патологией почек в отделении нефрологии в городском бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г.Москвы, проанализированы истории болезни и выписные эпикризы пациентов, предоставленные городским бюджетным учреждением здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г.Москвы, принимала участие в проведении прижизненной биопсии почек, самостоятельная трактовка данных морфологического исследования почек. На основании полученных данных автором сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 145 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав: обзор литературы, материал и методы исследования, собственные результаты и обсуждение. Содержит 5 выводов, практические рекомендации. Список литературы содержит ссылки на 8 рускоязычных и 93 англоязычных источника. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 23 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

В исследование включены 199 пациентов с хроническим гломерулонефритом (ГН), находившихся на лечении в профильных отделениях ГКБ № 52 г. Москвы. Диагноз ГН подтверждён морфологически на основании результатов чрескожной пункционной биопсии почек. Все пациенты были распределены по пяти основным морфологическим формам заболевания: болезнь минимальных изменений (БМИ) — 26 человек, фокально-сегментарный

гломерулосклероз (ФСГС) — 61, мембранозная нефропатия (МН) — 56, IgA-нефропатия — 32 и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) — 24 пациента.

Из всего числа обследованных у 116 (58,3%) диагностирована артериальная гипертензия (АГ). Средний возраст составил 40,4 ± 9,7 лет. Мужчин было 118 (59,3%), женщин — 81 (40,7%).

Критериями включения в исследование являлись: наличие морфологически верифицированного ГН, клинико-лабораторные признаки активности заболевания, сохранённая возможность оценки почечной функции, информированное согласие. Исключались пациенты с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми, эндокринными и онкологическими заболеваниями.

Оценка наличия и степени АГ проводилась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2021), с использованием как стандартного измерения артериального давления методом Короткова, так и суточного мониторирования АД (СМАД), выполненного у 52 пациентов.

Больные были разделены на группы в зависимости от наличия АГ, а также по морфологическому варианту ГН. Внутригрупповой и межгрупповой анализ позволил выявить особенности клинического течения и выраженности структурных изменений в органах-мишенях у пациентов с ГН, осложнённым АГ.

Методы исследования включали:

Лабораторные показатели: концентрация креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ по формуле CKD-EPI), уровень мочевой кислоты, иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG), компоненты комплемента (C3, C4), маркеры нефротического синдрома.

Инструментальные методы:

Эхокардиография (ЭхоКГ) — проведена 108 пациентам. Изучались размеры и функция левых отделов сердца, толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, наличие клапанных регургитаций.

Ультразвуковое исследование почек — выполнено 103 пациентам. Оценивались эхогенность, структура и размеры почек, очаговые изменения, неровность контура.

Цветовая допплерография (ЦДК) сосудов почек — выполнена 51 пациенту, изучались параметры внутрипочечного кровотока, индекс резистентности и состояние артерий.

Морфологическое исследование биопсийного материала включало световую, иммунофлюоресцентную и электронную микроскопию. Проводилась полуколичественная оценка степени гломерулярных, тубуло-интерстициальных и сосудистых изменений.

Оценка терапии: учитывались схемы патогенетической терапии (ГКС, цитостатики, ритуксимаб), а также структура антигипертензивного лечения, в зависимости от формы ГН и выраженности АГ.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакетов Excel и Statgraphics. Для оценки достоверности различий применялись t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, χ^2-критерий Пирсона и точный тест Фишера. Статистическая значимость различий принималась при уровне $p<0,05$.

Результаты исследования.

В ходе проведенного исследования были изучены особенности клинико-инструментальных, лабораторных и морфологических характеристик у больных хроническим гломерулонефритом (ГН) с наличием и без наличия артериальной гипертензии (АГ), на основе данных 119 пациентов с подтвержденными морфологическими формами заболевания.

Частота развития АГ среди пациентов с ГН составила 59–66% (в зависимости от морфологического варианта), за исключением группы с болезнью минимальных изменений (БМИ), где АГ регистрировалась значительно реже. Наиболее выраженные проявления АГ 3 степени и резистентные формы зафиксированы у больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и мембранозной нефропатией (МН).

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ГН, протекающим с АГ и без АГ

Формы ГН	ГН с АГ					ГН без АГ				
	БМИ	ФСГС	МН	IgA-нефропатия	МПГН	БМИ	ФСГС	МН	IgA-нефропатия	МПГН
Число больных	8	37	36	19	16	18	24	20	13	8
Мужчины	3	25	26	13	10	9	14	9	5	4
Женщины	5	12	10	6	6	9	10	11	8	4
Возраст (годы)	47,2 ±4,1	43,5	55,9 ±6,8	38,6	39,5± 4,2	30,2	32,0 ±2,9	46,5 ±5,3	31,4	30,5± 4,2
Длитель-ность течения ГН (годы)	10,2	6,03	4,15	5,47	5,3± 0,7	4,4	7,3	5,3	4,93	5,2

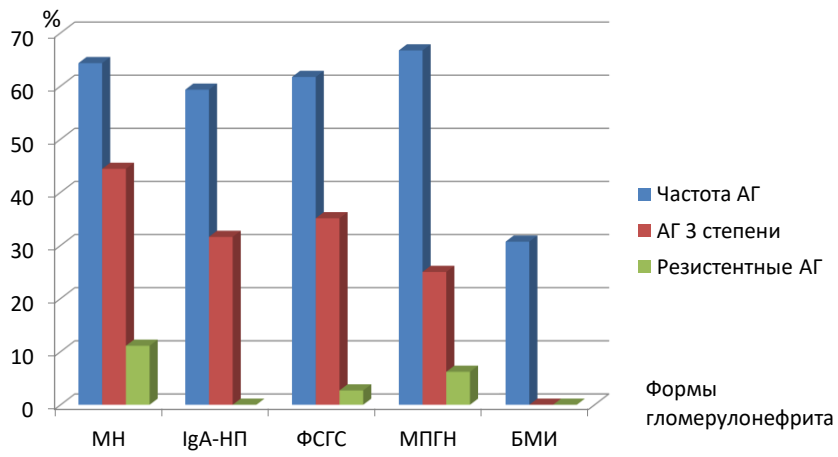

Рисунок 1. Показатели частоты в % выявления гипертензии, ее форм 3 степени тяжести и доля резистентных к гипотензивной терапии вариантов в 5 группах больных с гломерулонефритом.

Анализ ЭхоКГ показал, что структурные изменения левых отделов сердца (увеличение ЛП, гипертрофия ЛЖ, утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, нарушение диастолической функции) достоверно чаще встречались у пациентов с ГН и АГ ($p<0,01$), особенно при ФСГС и МН. Частота гипертрофии ЛЖ при АГ достигала 259,2% по сумме, по сравнению с 136,4% при нормотензивных вариантах ($p<0,001$).

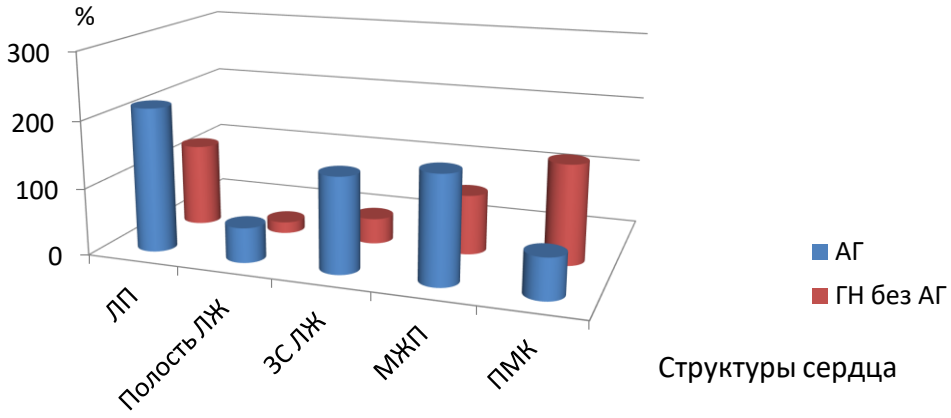

Рисунок 2. Суммарная частота изменения размеров структур и полостей сердца и пролапса митрального клапана в 5 группах больных ГН с АГ и 5 группах с нормотензией по данным трансторакальной эхокардиографии (в процентах)

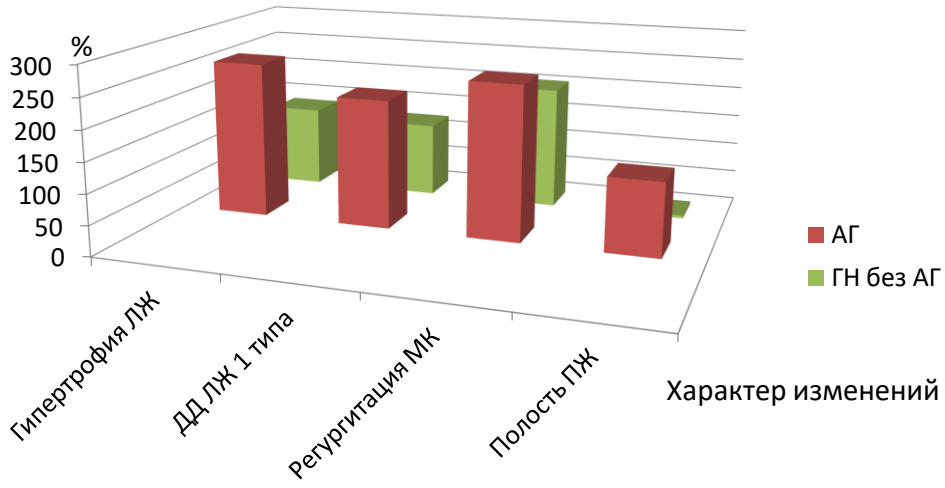

Рисунок 3. Частота в процентах диагностики гипертрофии левого, расширения правого желудочков сердца, изменений внутрижелудочковой гемодинамики по суммарным данным в 5 группах больных гломерулонефритом с гипертензией и 5 группах с нормальным АД методом Эхо-КГ

Увеличение правого желудочка и признаки патологии клапанов также чаще диагностировались при АГ, преимущественно у больных с МПГН, ФСГС и МН ($p<0,05$). Частота легочной гипертензии в этих группах достигала 17,4% при АГ против 7,1% при нормотензии.

Ультразвуковое исследование почек выявило более частое наличие эхогенности паренхимы, нарушения дифференцировки и очаговых изменений в группах с АГ ($p<0,001$). Объемные образования (кисты) и неровность контура почек также достоверно преобладали у гипертензивных пациентов, особенно при IgA-нефропатии и МПГН.

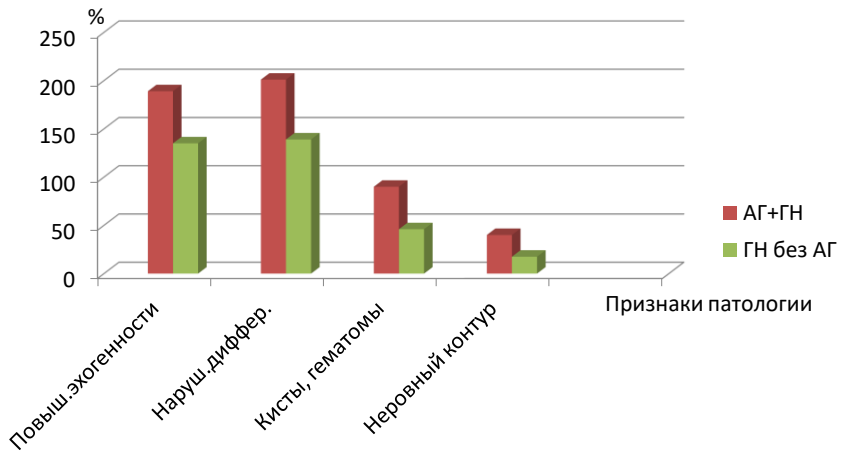

Рисунок 4. Суммарные по 5 группам больных показатели частоты патологических изменений почек в процентах выявленные при эхосканирования у пациентов с гломерулонефритом осложненным гипертензией и с нормальным АД.

Морфологические изменения почек по данным биопсии показали, что выраженность повреждения клубочков, мезангия, интерстиция и канальцев была выше у пациентов с АГ, но достоверных различий по большинству параметров по сравнению с группами без АГ не выявлено. Наиболее частое поражение клубочков отмечено при ФСГС, мезангия и канальцев — при IgA-нефропатии.

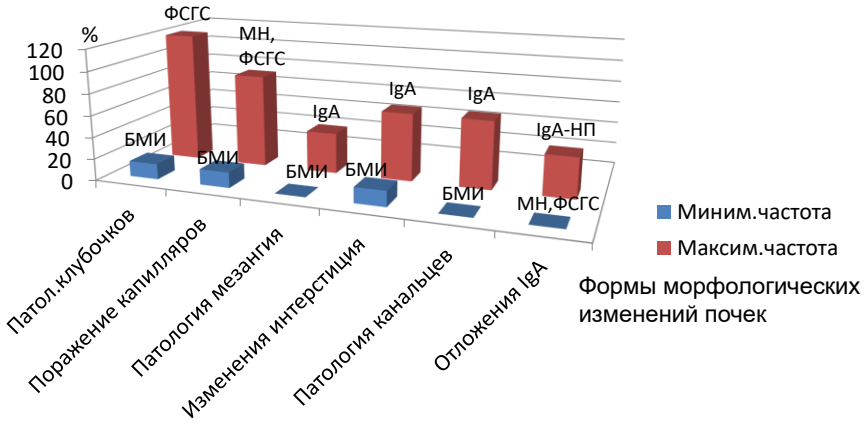

Рисунок 5. Максимальная и минимальная частота (в процентах) выявления морфологических изменений в различных группах больных гломерулонефритом и гипертензией по данным пункционной биопсии почек

В иммунологических исследованиях наиболее часто регистрировалось повышение IgA при IgA-нефропатии (до 71,2%) и у пациентов с АГ — в 254% наблюдений ($p<0,001$). Концентрация IgM чаще превышала норму у нормотензивных больных ($p<0,05$), в то время как уровень С3-комплемента был достоверно выше при отсутствии АГ ($p<0,01$), особенно у пациентов с БМИ.

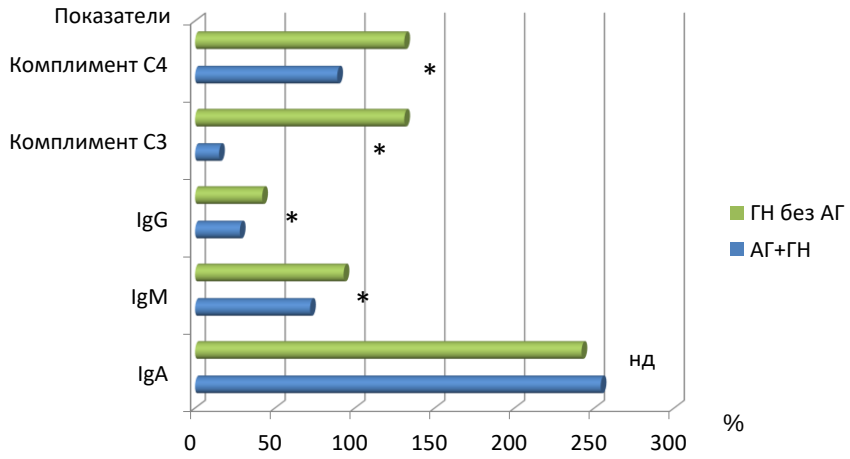

Рисунок 6. Суммарная в 5 группах частота (в %) аномально высоких концентраций иммуноглобулинов и фракций комплемента в сыворотке крови больных гломерулонефритом с АГ и нормотензией.

Показатели биохимии отражали более выраженные нарушения азотовыделительной функции у больных с АГ: концентрация креатинина и мочевой кислоты была достоверно выше, скорость клубочковой фильтрации — ниже ($p<0,001$). Максимальные различия по СКФ между группами достигали 29,8 мл/мин при ФСГС ($p<0,01$).

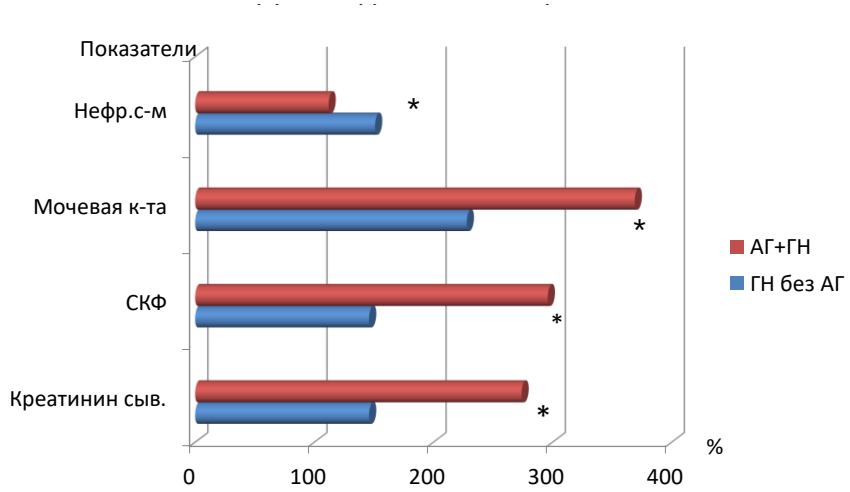

Рисунок 7. Суммарная частота диагностики нефротического синдрома, гиперурикемии, азотемии и снижения СКФ в 5 группах больных гломерулонефритом с гипертензией и без нее (в процентах)

Признаки нефротического синдрома чаще встречались у больных без АГ ($p<0,01$), особенно при БМИ. В то же время, гиперурикемия была значительно более выражена при АГ ($p<0,001$).

Результаты терапии показали, что пациенты с АГ чаще нуждались в комбинированной гипотензивной терапии, включающей два и более класса препаратов, особенно при МН (среднее число используемых классов — 2,83) и МПГН, в отличие от пациентов с IgA-нефропатией (1,63). Снижение систолического АД за период стационарного лечения было наиболее выражено в группах с ФСГС, МПГН и МН ($p<0,05$), тогда как снижение диастолического давления было менее выраженным.

Таблица 2. Характер гипотензивной и патогенетической терапии у больных АГ с различными формами ГН

№№	Патология, показатель	МН	IgA-нефро-патия	ФСГС	МПГН	БМИ
1.	Число больных	34	19	37	16	8
2.	Среднее количество классов гипотен-зивных препаратов	2,83±0,57 (1-5)	1,63±0,44 (0-3)	1,98±0,49 (0-5)	2,25±0,73 (1-4)	1,75±0,66 (1-4)
3.	Соотношение: сте-пень снижения сАД (%) /количество классов гипотензив-ных препаратов	6,3±2,5	3,3±1,2	11,4±3,7	8,8±2,9	3,1±0,8
4.	Соотношение: сте-пень снижения дАД/количество классов гипотензив-ных препаратов	4,5±1,8	10,3±3,2	7,9±2,3	4,3±1,5	3,1±0,6
5.	Число больных(%) получавших диуретики	15 из 34(44,1%)	2 из 19 (10,5%)	4 из 37(10,8%)	3 из 16(18,7%)	1 из 8(12,5%)
6.	Число больных(%) получавших иАПФ	15 из 34(44,1%)	9 из 19 (47,4%)	15 из 37 (40,5%)	9 из 16(57,2%)	3 из 8(37,5%)
7.	Число больных(%) получавших блока-	24 из 34 (70,6%)	11 из 19(57,9%)	25 из 37(67,6%)	7 из 16 (43,7%)	5 из 8 (62,5%)

	торы ангиотензин-1 рецепторов (сартаны)					
8.	Число больных(%) получавших антагонисты Са+2	11 из 34 (32,3%)	4 из 19 (21%)	11 из 37 (29,7%)	4 из 16 (25%)	1 из 8 (12,5%)
9.	Число больных(%) получавших бета-блокаторы	16 из 34 (47,0%)	7 из 19 (36,8%)	3 из 37 (8,1%)	7 из 16 (43,7%)	2 из 8 (25%)
10.	Число больных(%) получавших центральные антиадренергические	5 из 34 (14,7%)	0	2 из 37 (5,4%)	1 из 16 (6,25%)	1 из 8 (12,5%)
11.	Число больных(%) получавших альфа-АБ	1 из 34 (2,9%)	0	1 из 37 (2,7%)	1 из 16 (6,25%)	0
Базисная терапия ГН						
1.	Преднизолон	13 из 34 (38,2%)	8 из 19 (42,1%)	15 из 37 (40,5%)	8 из 16 (50%)	6 из 8 (75%)
2.	Пульс-терапия	5 из 34 (14,7%)	2 из 19 (10,5%)	8 из 37 (21,6%)	3 из 16 (18,7%)	1 из 8 (12,5%)
3.	Цитостатики	0	1 из 19 (5,3%)	1 из 37 (2,7%)	0	1 из 8 (12,5%)
4.	Ритуксимаб	7 из 34 (20,6%)	0	7 из 37 (18,9%)	0	3 из 8 (37,5%)
5.	Циклоспорин	5 из 34 (14,7%)	0	4 из 37 (10,8%)	0	1 из 8 (12,5%)

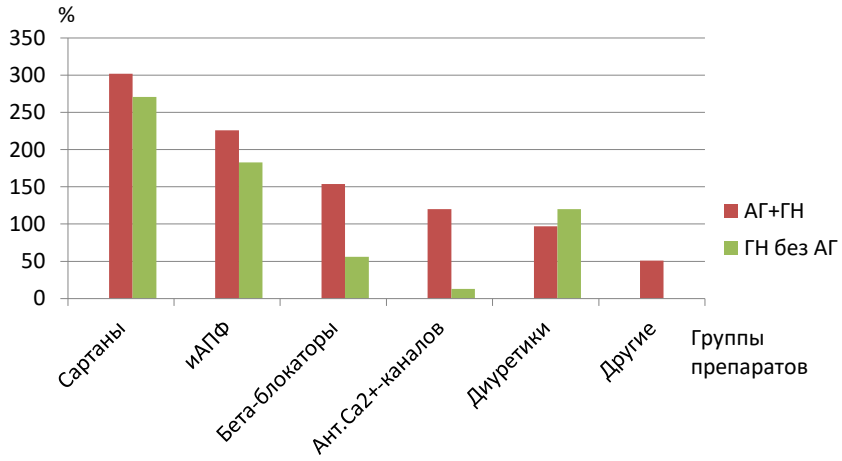

Рисунок 8. Суммарная частота назначения различных групп гипотензивных препаратов в 5 группах больных гломерулонефритом с гипертензией и 5 группах с нормотензией (в процентах).

Показатель эффективности гипотензивной терапии, учитывающий степень снижения АД в зависимости от числа назначенных препаратов, был наивысшим при ФСГС, IgA-нефропатии и МПГН. Резистентные и псевдорезистентные формы гипертензии выявлялись преимущественно у пациентов с МН, ФСГС и МПГН, что требует более тщательного амбулаторного мониторинга и индивидуализации терапии.

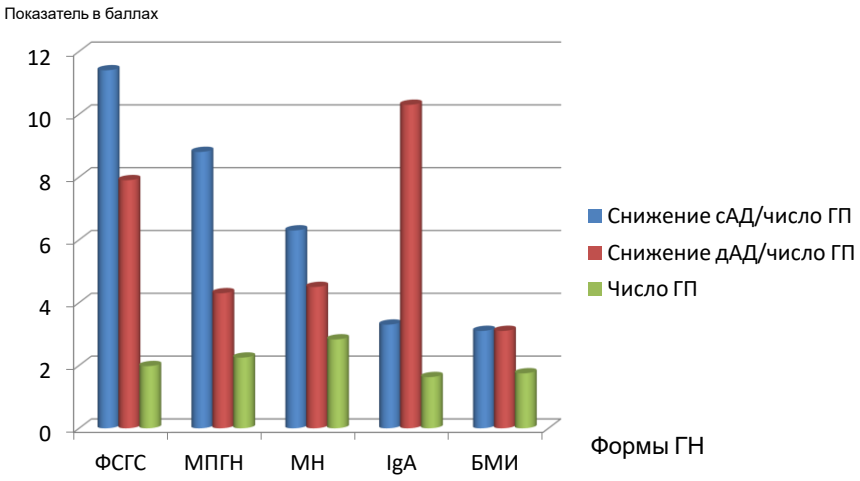

Рисунок 9. Показатель эффективности гипотензивной терапии для снижения систолического и диастолического АД в 5 группах с различными морфологическими формами гломерулонефрита.

В отношении базисной терапии, больные с АГ чаще получали стероиды, включая пульс-терапию, а также иммунодепрессанты — циклоспорин и моноклональные антитела

(ритуксимаб). Пациенты с БМИ и АГ чаще других нуждались в двух классах препаратов. Цитостатики чаще использовались у больных без АГ, учитывая риск ухудшения течения гипертензии.

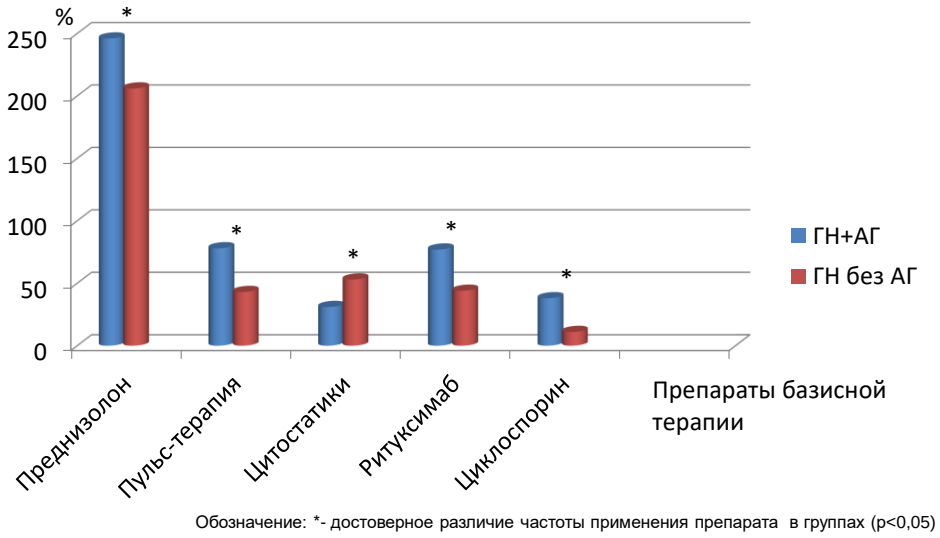

Рисунок 10. Суммарная частота назначения препаратов базисной терапии в 5 группах больных гломерулонефритом с АГ и 5 группах с нормотензией (в процентах).

Таким образом, наличие АГ у больных ГН ассоциировано не только с более выраженными структурными изменениями сердца и почек, но и с необходимостью более интенсивной патогенетической терапии и более частым применением комбинированных схем. Это требует комплексного подхода к лечению таких пациентов с учетом морфологического варианта ГН, степени АГ и индивидуальных рисков прогрессирования ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования установлено, что хроническая артериальная гипертензия предшествует клинико-лабораторным симптомам развития гломерулонефрита у трети больных, чаще всего у пациентов с ФСГС и мембранозной нефропатией и реже - при БМИ, МПГН и IgA-нефропатии, что позволяет считать ее значимым фактором риска этих форм заболевания. Более чем в 65% случаев при гломерулонефрите гипертензия осложняет развитие и прогрессирования гломерулярных поражений, чаще всего у больных с IgA-нефропатией и БМИ, что характерно для поражений почек сопровождающихся выраженной активацией их прессорных гуморальных систем - ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой. Наиболее тяжелое 3 степени течение гипертензии было характерно для больных с МН и напротив,такие градации тяжести АГ не были выявлены у больных с БМИ. Резистентные и псевдорезистентные

к многокомпонентной гипотензивной терапии формы гипертензии выявлялись в группах больных с МН,ФСГМ и МПГН, что требует у них проведения мер дополнительного контроля АД в амбулаторно-поликлинических условиях.

Данные визуализирующей инструментальной диагностики, в том числе трансторакальной Эхо-КГ о состоянии и функции левых отделов сердца у больных ГН с АГ позволили установить, что патологические изменения митрального клапана с регургитацией потока крови, увеличение размеров левого предсердия, гипертрофия ЛЖ сердца с увеличением толщины ЗСЛЖ и МЖП, расширение ЛЖ, нарушение его диастолической функции значительно чаще выявлялись в группах больных ГН с АГ, по сравнению с больными ГН без гипертензии. При этом 5 из 6 типов изменений структур и функции отделов левого сердца, достоверно чаще, чем при других видах ГН с АГ, были диагностированы у больных с ФСГС, что является признаком выраженного ремоделирования у них структур левого сердца. Минимальная частота различных типов такой патологии левого сердца была характерна для больных с БМИ.

По данным ультразвуковой диагностики состояния почек больных ГН с АГ отличали повышенная эхогенность паренхимы, нарушение внутрипочечной дифференцировки между корковым и мозговым веществом, наличие очаговых изменений (в первую очередь кист почки) и неровность контура почки (деформация органа), что является признаком связи у них синдрома гипертензии с диффузным и очаговым нефросклерозом. Чаще признаки УЗИ-патологии в группах больных ГН с АГ превышали значения показателей в таких группах без АГ при IgA-НП (по признаку нарушения почечной дифференцировки и наличия кист почек), при МПГН (повышенная эхогенность, кисты почек) и при МН (повышенная эхогенность почки).

Частота выявленных изменений морфологии почек в группах больных ГН с АГ, в том числе склерозирования, гипертрофии и запустения клубочков, изменения гломерулярных капилляров, склерозирования и пролиферации мезангия, повреждения интерстиция и почечных канальцев ни по одному из признаков значимо и достоверно не превышала показатели в группах исследованных больных ГН без АГ, что свидетельствует о значимости в генезе гипертензии не столько самого факта повреждения почечных структур, сколько его последствий для функционирования почки. У больных различными формами ГН и АГ самое частое поражение клубочков было отмечено при ФСГС, мезангия, интерстиция и канальцев – при IgA-нефропатии, а наиболее редкое – при БМИ.

Наиболее значимыми изменениями и отличиями биохимических показателей у больных ГН с АГ и нормотензией были различия в уровнях сывороточной концентрации креатинина, мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации, что свидетельствует о значении азотемии, гиперурикемии и нарушении почечного азотовыведения в механизмах поддержания повышенного АД у таких больных. Максимальные средние значения концентрации

сывороточного креатинина и минимальные значения СКФ были характерны для больных ФСГС, отличавшие их от больных с БМИ.

Признаки иммунного воспаления почек с повышением сывороточной концентрации комплемента С 3 и С4 и иммуноглобулина М, были более характерны для больных ГН без гипертензии, что свидетельствует о значимости для развития синдрома гипертензии не самого иммунно-воспалительного синдрома, а его функциональных и морфологических последствий и целесообразности проведения патогенетической терапии именно в раннем периоде гломерулонефрита.

В базисной терапии и стероидами, в том числе пульс-терапии и лечении иммунодепресантом циклоспорином, моноклональными антителами (ритуксимаб) чаще нуждались больные ГН с АГ, по сравнению с морфологически идентичными группами больных с нормальным АД. Из отдельных форм гломерулонфрита чаще такой тип терапии чаще был показан и назначался в группах больных АГ с БМИ (двумя классами препаратов из 3).Терапию ритуксимабом, с примерно равной частотой, проводили при АГ и у больных с нормотензивными вариантами ГН (за исключением группы с БМИ), а цитостатиками чаще были показаны больным ГН с нормальным АД, но не пациентам с АГ из-за опасности ухудшения течения гипертензии.

Характер проводимой патогенетической и ренопротективной терапии существенно отличался у исследованных больных с различными формами хронического гломерулонефрита, в зависимости от наличия синдрома артериальной гипертензии. Для них было характерно наличие более значимых структурных и функциональных изменений почек, более редкое достижение клинико-лабораторных признаков ремиссии и необходимость в более частом назначении патогенетической терапии, по сравнению с нормотензивными пациентами.

ВЫВОДЫ

1. Артериальная гипертензия диагностировалась у 59–66% пациентов при всех изученных морфологических формах гломерулонефрита, за исключением БМИ, где частота и тяжесть АГ были достоверно ниже. Наиболее выраженные формы гипертензии наблюдались при МН, ФСГС и МПГН, где также регистрировались резистентные и псевдорезистентные варианты АГ.

2. Патологические изменения структур левых отделов сердца (включая митральную регургитацию, дилатацию предсердия, гипертрофию и расширение ЛЖ, а также диастолическую дисфункцию) достоверно чаще выявлялись у больных с АГ. Максимальная частота всех типов изменений зафиксирована у пациентов с ФСГС, минимальная — при БМИ.

3. Морфологические признаки почечного повреждения (включая склероз клубочков, изменения капилляров, мезангия, интерстиция и канальцев) в группах с АГ не отличались достоверно от таковых в нормотензивных группах. Это указывает на значимость

функциональных нарушений и вторичных изменений в развитии АГ, а не исключительно структурных повреждений.

4. Наиболее выраженные различия между группами с АГ и нормотензией касались уровней креатинина, мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации. Иммунологические показатели (уровни иммуноглобулинов, комплемента) были менее специфичны и имели разнонаправленные изменения, с тенденцией к большей выраженности у нормотензивных пациентов.

5. Число классов применяемых гипотензивных препаратов было наибольшим при МН и МПГН (до 2,8), наименьшим — при IgA-нефропатии. Наиболее выраженное снижение систолического АД достигнуто при ФСГС, МПГН и МН, тогда как диастолическое АД снижалось менее значительно. Максимальная эффективность терапии (по отношению снижения АД к числу препаратов) зафиксирована при ФСГС, МПГН и IgA-нефропатии. Случаи резистентной и псевдорезистентной АГ встречались при МН, ФСГС и МПГН.

Практические рекомендации

1. Больным хроническим гломерулонефритом, протекающим с артериальной гипертензией и признаками активности иммунно-воспалительного процесса, с нефротическим синдромом устойчивым к патогенетической терапии, целесообразно проведение инструментального обследования сердечно-сосудистой системы (трансторокальной эхокардиографии как метода скрининга) для оценки наличия и выраженности признаков ремоделирования сердца и аорты и определения степени риска развития кардиальной патологии, в том числе ишемической (коронарной) болезни сердца по официально рекомендованным шкалам риска.

2. Наиболее угрожаемыми по развитию патологии сердца и сосудов формами гломерулонефрита являются подоцитопатии, в том числе мембранозная нефропатия и фокально-сегментарный гломерулосклероз.Больным с такими типами гломерулопатий рекомендуется проведение суточного мониторинга артериального давления, а при развитии артериальной гипертензии – назначение антигипертензивной и нефропротективной терапии ингибиторами-АПФ или блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР), с достижением целевых уровней АД не выше 130/80 мм рт.ст.

3. У больных с морфологически подтвержденным диагнозом гломерулонефрита и нормальным уровнем артериального давления, но высокой активность иммунно-воспалительного процесса и наличием нефротического синдрома,требуется проведение нефропротективной терапии иАПФ или БАР, даже при наличии гипотензии. При сохранении

протеинурии в сроки более 3 месяцев - рекомендуется назначение патогенетической терапии по выбору нефролога стероидами, цитостатиками или иммунодепрессантами.

4. В случаях отсутствия у больных гломерулонефритом с артериальной гипертензией, в процессе проведении комбинированной гипотензив-ной терапии, нормализации АД и достижения его целевых значений, целесообразно добавление к терапии тиазидного (гидрохлортиазид) или сульфонамидного (индапамид) диуретика, а при выявлении признаков гиперурикемии – мероприятий по диетическому ограничению приема мочевой кислоты или медикаментозному ускорению ее выведения из организма.

Перспективны дальнейшей разработки темы

1. Представляется целесообразным дальнейшее изучение гуморальных и метаболических причин повреждения и ремоделироваания структур сердечно-сосудистой системы у больных ГН с АГ, в том числе малоизученных факторов эндотелиального повреждения - цитокинов – принимающих активное участие в иммунно-воспалительных процессах .Разработка и внедрение в клиническую практику доступных методов их лабораторной диагностики.

2. Необходимо продолжать изучение вопросов перспективности использования в базисной терапии больных с хроническим гломерулонефритом при таких его формах, как подоцитопатии (непролиферативные гломерулопатии), когда отсутствуют морфологические признаки воспаления, новых медикаментозных средств из класса моноклональных антител и иммунодепрессантов класса циклоспоринов , в том числе в аспекте возможной профилактики сердечно-сосудистого ремоделирования.

3. Должен быть продолжен поиск перспективных сочетаний гипотензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии при гломерулонефрите различных морфологических вариантов с целью уменьшения выраженности нефротического синдрома и метаболических нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинические особенности течения артериальной гипертензии у больных с различными формами гломерулопатий/ Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Вечорко В.И., Корсакова Л.В., Артамонова Н.Г //Медицинский алфавит. – 2021. – №. 36. – С. 13-19.

2. Механизмы и факторы развития артериальной гипертензии у больных с различными типами морфологически верифицированного гломерулонефрита/ Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Вечорко В.И., Корсакова Л.В., Артамонова Н.Г// Медицинский алфавит. Кардиология. Неотложная медицина. – 2021. - № 36. – С. 21-27.

3. Современные принципы лечения артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек и гломерулонефритом/ Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Вечорко В.И., Корсакова Л.В., Артамонова Н.Г//Медицинский алфавит. Кардиология. Неотложная медицина. – 2021. - № 4. - С. 12-16.

4. Изменения функции почек и перморбидный нефрологический анамнез у больных COVID-19, осложненным пневмонией./ Вечорко В.И., Евсиков Е.М., Гордеев И.Г., Байкова О.А., Артамонова Н.Г.//Профилактическая медицина. – 2020. - № 7. - С. 37-42.

5. Частота и характер течения артериальной гипертензии у больных с различными морфологическими формами хронического гломерулонефрита/ Теплова Н.В., Вечорко В.И., Евсиков Е.М., Корсакова Л.В., Артамонова Н.Г.// Материалы Национального конгресса кардиологов. Нижний Новгород. - 2020.