ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АРТАМОНОВА НАДЕЖДА ГЕННАДЬЕВНА

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

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,

профессор, Теплова Наталья Вадимовна

Москва – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 14

1.1 Место хронического гломерулонефрита в развитии ХБП..... 14

1.2. Характер и частот различных форм ГН по результатам с биопсии почки ……19

1.3. Частота АГ при различных морфологических вариантах гломерулонефрита ……25

1.4. Характер течения АГ у больных с различными формами ГН 30

1.5. Механизмы и факторы в развитии АГ у больных ГН 35

1.6. Роль изменений структуры и морфологии почек у больных ГН в развитии АГ……..... 39

1.7. Принципы лечения АГ у больных с ГН 42

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....46

2.1. Характеристика исследованных больных..... 46

2.2. Методы исследования ……. 48

2.2.1. Измерение и контроль артериального давления..... 48

2.2.2. Метод эхокардиографии 50

2.2.3. Ультразвуковое исследование почек..... 51

2.2.4. Цветная допплерография почечных артерий..... 52

2.2.5. Биохимические исследования..... 52

2.2.6. Метод чрескожной биопсии почки и морфологическое исследование биоптата ……..... 53

2.2.7. Статистическая обработка полученных данных..... 56

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ..... 57

3.1. Результаты клинических исследований ……..... 57

3.2. Данные инструментальной диагностики ССС у больных хроническим гломерулонефритом осложненным или неосложненным артериальной гипертензией……..61

3.3. Результаты трансторакальной эхокардиографии в группах больных с хроническим гломерулонефритом осложненным артериальной гипертензией и у нормотензивных больных ……..…….....67

3.4. Данные о частоте нарушений сердечного ритма, проводимости по данным ЭКГ в покое и состояние сосудов глазного дна по данным офтальмоскопии у больных ГН с синдромом АГ и нормотензией ……..77

3.5 Результаты оценки структуры почек и почечного кровотока по данным УЗИ и УЗДГ……..…….81

3.6. Анализ результатов пункционной биопсии почек……..86

3.7. Результаты сравнительной оценки биохимически и иммунологических показателей…….90

3.8 Результаты анализа проводимой терапии у пациентов с ГН с АГ и нормотензией…..……..96

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ..... 112

4.1. Характер течения артериальной гипертензии и частота патологических изменений сердечно-сосудистой системы у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита.....……..112

4.2. Особенности изменения функции и структуры почек у больных артериальной гипертензией в группах с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита…….....117

4.3. Оценка гуморальных и иммунологических изменений у больных с различными формами гломерулонефрита с артериальной гипертензией и нормальным АД ……..... 121

4.4. Характер базисной терапии в группах больных с различными вариантами гломерулонефрита с артериальной гипертензией и в группах сравнения..... 123

4.5. Эффективность гипотензивной терапии в группах больных с различными морфологическими формами гломерулонефрита с осложнением артериальной гипертензией …..……..124

ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 127

ВЫВОДЫ 130

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....131

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 133

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....136

ВВЕДЕНИЕ

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 мембранозной 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 С3, С4, 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 C_3 и C_4 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.

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.)

Личный вклад автора: в процессе работы над диссертационной темой соискателем 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 теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

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, ГКБ №52», 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.

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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Место хронического гломерулонефрита в развитии ХБП

Хроническая болезнь почек (ХБП) является всемирной проблемой здравоохранения, которая затрагивает миллионы людей всех расовых и этнических групп [91]. По данным анализа экспертов клинического центра эпидемиологических исследований университета Сент Луиса, (США) [96], с 1990 по 2016 гг., в мировой статистике заболеваемость ХБП увеличилась на 89%, распространенность на 87%, смертность от осложнений ХБП увеличилась на 98% и продолжительность жизни с поправкой на инвалидность от ХБП (CRD DALY) увеличился на 62%. Анализируемые показатели в разных странах мира существенно различались в зависимости от уровня их экономического развития, а также были связаны с ростом и старением населения. В глобальном масштабе в большинстве регионов стандартизированные по возрасту показатели CKD DALY ухудшились за исключением Северной Америки – страны с высоким уровнем доходов населения. А в Центральной Латинской Америки, Океании, Южной Африки и Центральной Азии, неблагоприятная динамика роста ХБП была в основном обусловлена заболеваемостью сахарным диабетом (СД) и в меньшей степени приростом заболеваемости артериальной гипертензией (АГ). В наибольшей степени рост ХБП (63%) был отмечен в странах с низким и средним уровнем дохода. Выявлена обратная связь между стандартизированным по возрасту уровнем ХБП и уровнем доступности и качеством медицинской помощи. Таким образом, общие потери в мире от ХБП значительны и распределены неравномерно; в первую очередь это обусловлено существенным увеличением заболеваемости СД, АГ и низкими доходами населения.

Причины и факторы риска развития ХБП у населения Азиатского континента были изучены в больших исследованиях в Китае и Японии. В Китае в

эпидемиологическом исследовании, проведенном сотрудниками департамента здравоохранения и Пекинского института нефрологии, частота и причины ХБП были проанализированы за период с 2010 по 2015 год [31]. Исследование охватывало 878 больниц третьего класса и включало 64,7 миллиона взрослых пациентов в Китае. Конкретные причины ХБП были сгруппированы по кодам диагнозов выписок МКБ-10. В общей сложности 4,5% госпитализированных пациентов (1,8 миллиона) были идентифицированы как ХБП, с увеличением на 1% с 2010 года (3,7%) до 2015 года (4,7%). В период с 2010 по 2015 год наблюдались тенденции к увеличению диабетической болезни почек (с 19,5% до 24,3%) и гипертонической нефропатии (с 11,5% до 15,9%), особенно среди городских жителей северного Китая. Доля обструктивной нефропатии также постепенно увеличивалась (10,3% в 2010 г. по сравнению с 15,6% в 2015 г.) и являлась еще одной важной причиной ХБП для пациентов, особенно для жителей южного Китая и сельских районов.

В обзоре литературы Tomino Y. (2016) приводятся данные Японского общества нефрологов, о 13,0 миллионах больных ХБП. В Японии основными причинами терминальной стадии заболевания почек являются диабетическая нефропатия 2 типа, хронический гломерулонефрит, особенно IgA нефропатия, гипертонический нефросклероз и поликистоз почек [91]. В конце 2013 года более 300 000 японских пациентов проходили поддерживающую диализную терапию.

В сообщении нефролога Университетского медицинского центра Гамбурга-Эппендорфа констатируется, что ХБП является растущей проблемой здоровья во всех регионах Германии. При этом подчеркивается доминирующая роль сахарного диабета и гипертонии при ХБП, а гломерулонефрит (ГН) является причиной около 20% всех случаев заболевания почек у больных, которые достигают терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) [88].

Сходная статистика ГН приведена в обзоре итальянского центра нефрологии и диализа Каглиари: ГН составляет 10%-20% от общего числа случаев почечной недостаточности терминальной стадии (ТПН) и является третьей по частоте причиной ТПН после диабета и гипертонии в Италии и других западных странах

[68]. В соответствии с их мнением патогенез гломерулонефрита является преимущественно иммунно-опосредованным с вовлечением гуморального и клеточного иммунитета, хотя обоснование этиологического лечения все еще отсутствует. Вместе с тем за последние сорок лет патогенетическое лечение, основанное на использовании кортикостероидов и / или иммунодепрессантов, дало отличные результаты в улучшении выживаемости пациентов.

Наиболее низкая частота ГН, как причины терминальной ХБП, была установлена в контролируемом перекрестном исследовании университетской клиники Форталеза, Бразилия. Был проведен анализ медицинских карт пациентов, находящихся на гемодиализе в пяти специализированных центрах. По данным исследования наибольшая часть заболеваний и причин ТПН не была диагностирована после стационарного обследования – у 35,3%; в остальных случаях СД был выявлен у 26,4% больных, поликистоз почек у 6,2%, недостаточность трансплантата у 6,2%, обструктивная уропатия у 5,7% и первичный ГН у 5,3%. При этом первичная гипертензия была наиболее частой причиной хронического заболевания почек (22,9%) [75].

В многоцентровом контролируемом исследовании в Египте (Эль-Шаркия), изучались эпидемиология и факторы риска терминальных стадий хронических заболеваний почек [25]. Для анализа использовали анкету и прямые интервью с пациентами с ТПН, а также их медицинские карты. 1004 пациента были выбраны случайным образом из 2136 пациентов с ХБП на регулярном гемодиализе. Исследуемая выборка (n = 1004 пациента) состояла из 62,2% мужчин и 37,8% женщин. Средний возраст пациентов составил 52,03 ± 14,67 года. И почти треть пациентов (31,9%) составляли больные в возрастном интервале от 50 до 60 лет, как у мужчин, так и у женщин. Более половины (61,3%) пациентов с ТПН проживали в деревнях. АГ и СД были основными причинами ТПН. У 15,5% пациентов с ТПН был сахарный диабет, у 31,8% - артериальная гипертензия, у 8,4% - мочекаменная болезнь (МКБ), у 8,8% - инфекция мочевыводящих путей, у 4,6% - врожденные аномалии и у 3,7% -первичный ГН. Исследователи сделали вывод, что основными факторами риска заболеваний почек являются АГ и СД, не удалось

выявить причины в 17,7% случаев. Первичный гломерулонефрит в Эль-Шаркия (Египет) был самой редкой причиной ХБП.

Напротив, высокая частота случаев ГН, как причины терминальной ХПН была выявлена в африканском перекрестном обсервационном исследование в амбулаторно-поликлиническом отделении при Университетской больнице им. Комфо Анокье (KATH), Кумази, Гана. В исследование были включены 202 пациента с ХБП, не находящихся на диализе, из них 118 (58,5%) мужчины. Средний возраст составил 46,7 ± 16,2 года. Средний уровень креатинина в сыворотке крови составлял 634,2 мкмоль/л, средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 7 мл / мин / 1,73 м 2. Стадия ХБП 5 была у 143 (71,1%), 4 стадия у 45 (22,4%) и у 13 (6,5%) больных - 3 стадия ХБП. Хронический гломерулонефрит был наиболее распространенной причиной ХБП у 118 (58,5%) пациентов, за которой следовал сахарный диабет у 40 (19,8%) пациентов и гипертония у 19 (9,4%) пациентов [90].

По данным, представленным британским центром патологии почек им.Ричарда Брайта, гломерулонефрит – является второй причиной по распространенности среди заболеваний почек в Великобритании, приводящих к прогрессированию ХБП до конечных стадий. ГН - это гистологический диагноз, выставляемый на основании данных биопсии почки и который определяется как поражение клубочков [36].

В обзоре литературы, представленным абдоминальным центром университетской клиники Хельсинки (Финляндия), сформулировано определение ГН, как патологии клубочков вследствие повреждения, опосредованного иммунологическими механизмами. Большая часть проявлений заболевания вызвана нарушениями в системе комплемента. Они могут быть вызваны генетическими ошибками, аутоиммунитными нарушениями (заболеваниями), микробами или аномальными иммуноглобулинами, такими как модифицированный IgA или парапротеины. Оценка функции почек, уровня протеинурии и гематурии являются первичными элементами для оценки подозреваемого гломерулонефрита. Тем не менее, краеугольным камнем диагноза

являются биопсия почки и изучение характера нарушений в системе комплемента. Дифференциальная диагностика между различными формами ГН только на основании клинических особенностей без данных биопсии невозможна, поскольку они могут быть однотипными [39].

Исследователи из центра нефрологии медицинского университета Миссури (США) в обзоре, посвященном проблемам дифференциального диагноза ГН, отмечают что он является затруднительным, а использование классификации позволяет сузить число патогенных факторов и причин ГН. Проявления гломерулонефрита могут быть классифицированы по его клинической картине (нефротическая и нефритическая, быстро прогрессирующий ГН, хронический ГН) или по гистологическим данным. ГН может быть ограничен почкой (первичный гломерулонефрит) или быть вторичным по отношению к системному заболеванию (вторичный гломерулонефрит). Нефротический синдром диагностируется при наличии выраженной протеинурии (экскреция белка более 3,0 г/сутки), гипоальбуминемии (менее 3,0 г/дл) и периферических отеков. Могут также присутствовать гиперлипидемия и тромботические заболевания. Нефритический синдром проявляется гематурией и минимальной протеинурией с нарушением функции почек, имеет худший прогноз и обычно сочетается с гипертонией. Наиболее распространенными причинами нефритического синдрома являются постинфекционный ГН, нефропатия IgA и волчаночный нефрит. Хронический ГН медленно прогрессирует, связан с гипертонией и постепенной потерей функции почек [40].

Таким образом, хронический гломерулонефрит в большинстве регионов мира является одной из распространенных и существенных форм патологии почек, имеющих значение в развитии терминальных стадий ХБП и выявляется по данным клинико-биохимической диагностики у 3,7-58,5% больных, получающих заместительную почечную терапию. Данные по выявлению ГН на этой стадии ХБП сильно разнятся в зависимости от использованных методов верификации диагноза и могут быть существенно уточнены при проведении гистологического исследования.

1.2. Характер и частот различных форм ГН по результатам с биопсии почки

Рекомендации экспертов ВОЗ и национальных нефрологических ассоциаций помогли унифицировать и стандартизировать показания к проведению диагностической биопсии почек для верификации форм почечных поражений, в том числе морфологических вариантов гломерулонефрита. В соответствии с «Пересмотренным протоколом для гистологического типирования гломерулопатии» (WHO, 1995) был классифицирован гистологический диагноз после биопсии почки и обобщена частота выявления каждого патологического типа. Рекомендуемый период исследования выполнялся с интервалом 5 лет. Нефрологам рекомендуется выделять основные патологические типы поражений почечных клубочков и других структур почки. С учетом этих рекомендаций появилась возможность систематизировать данные о формах ГН и их распространенности, по сведениям различных исследовательских центров.

В методическом обзоре департамента внутренней медицины и клиники Мэйо (США) о целях проведения биопсии почки говорится что она должна осужествляться для выявления морфологических измнений ГН и оценки тяжести поражения. При морфологической оценке ГН подразделяется на пять групп: 1) ГН иммунно-комплексной природы, 2) ГН, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), 3) ГН, вызванный поражением гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), 4) ГН, опосредованный моноклональными иммуноглобулинами и 5) С3 гломерулопатия. Тяжесть ГН оценивается по типу повреждений таких, как серповидный, некротический, диффузный пролиферативный, экссудативный, мембранопролиферативный, мезангиально пролиферативный или склерозирующий. Признаки хронического течения ГН по данным биопсии определяются при оценке: 1) степени гломерулосклероза, 2) канальцевой атрофии, 3) интерстициального фиброза и 4) сосудистого склероза [77].

Распространеннось в городской популяции США различных гистологических форм ГН в период с 1 января 2000 года по 31 декабря 2011 года была изучена сотрудниками отдела нефрологии и гипертензии медицинского центра Лос Анжелеса (США). Изменения в почечных биоптатах были выявлены у 2 501 пациентов с первичной гломерулонефропатией. Средний возраст 50,6 года, 45,7% женщин, 36,1% латиноамериканцев, 31,2% не испаноязычных белых, 17,4% чернокожих и 12,4% азиатов. Основными формами ГН были фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мембранный гломерулонефрит (МГН), болезнь минимальных изменений (БМИ), иммуноглобулин А нефропатия (IgA-нефропатия), и другие. ФСГС был наиболее распространенной формой гломерулонефропатией (38,9%) среди всех рас и этнических групп, за ней следовали MGN (12,7%), MCD (11,0%), IgAN (10,2%) и другие (27,3%). Среди больных с ФСГС преобладали чернокожие пациенты с низким уровнем доходов. IgA-нефропатия была второй по распространенности гломерулонефропатией среди азиатов (28,6%), тогда как среди чернокожих она составляла всего 1,2%. Пациенты с MGN имели самую высокую протеинурию (экскреция белка 8,3 г), тогда как у пациентов с FSGS были самые высокие уровни креатинина (2,6 мг / дл). Общие показатели диагностики гломерулонефропатий ежегодно увеличивались в течение 12-летнего периода наблюдения: ФСГС на (2,7 случая на 100 000) и IgAN на (7 случаев / 100 000). Показатели частоты выявления MGN и MCD оставались неизменными [81].

Сотрудниками отдела нефрологии Стенфордского университета и школы медицины Пало Альто (США) был проведен анализ протоколов почечных биопсий из 29 лабораторий четырех континентов. При анализе биопсий было зарегистрированно 42 603 случаев гломерулярных поражений (средний возраст больных 47 лет, 52% мужчин, 57% белых) из общего числа 60340 бопсий. При этом частота гломерулярных заболеваний значительно различались по континентам. В Северной Америке преобладали диабетический гломерулосклероз (19,1%) и ФСГС (19,1%); волчаночный нефрит (38,1%) с ФСГС (15,8%) - в Латинской Америке, IgA-нефропатия (22,1%) и ФСГС (14,9%) были более распространены в Европе, а в

Азии преобладали IgA-нефропатия (39,5%) и волчаночный нефрит (16,8%). Исследователи определили, что частота клубочковых заболеваний различается по континентам даже среди пациентов одной расы или этнической принадлежности. Сделан вывод, что региональные факторы окружающей среды и образа жизни, а также местные особенности показаний к проведению биопсии могут влиять на оценку распространенности гломерулярных заболеваний независимо от расы/этнической принадлежности [65].

По данным китайского ретроспективного исследования, проведенного в период с декабря 1987 года по декабрь 2012 года сотрудниками национального клинического медицинского центра нефрологии в Пекине, распространенность хронического заболевания почек значительно возросла. Доля различных патологических форм была оценена авторами по данным 11 618 случаев почечной биопсии. Первичный ГН выявлен в 70,7% случаев, вторичный ГН - в 20,7%, тубулярно-интерстициальная нефропатия (4,0%), наследственная нефропатия (0,3%), ТПН (0,9%) и неклассифицированная почечная недостаточность (3,3%). Среди первичного ГН наиболее часто диагностировалась нефропатия IgA (37,0%), мембранозная нефропатия (МН, 11,8%), мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит (МзПГН, 8,9%), БМИ (6,6%) и ФСГС (3,9%). Среди вторичного ГН чаще всего выявлялся волчаночный нефрит (5,5%), геморрагический васкулит с гломерулонефритом (5,3%), вирус гепатита В - ассоциированный нефрит (HBVAN) - 3,03%, диабетическая нефропатия (2,2%), и злокачественная гипертензия, связанная с поражением почек (1,9%). Исследователи пришли к выводу, что в Китае первичный ГН является наиболее распространенной гломерулопатией (в основном IgA-нефропатия), люпус-нефрит был наиболее распространенной формой вторичных ГН [100].

Сходное по методологии ретроспективное исследование было проведено с 1990 по 2010 год в центре нефрологии, гипертензии и трансплантологи университета г.Лодь (Польша). В анализ вошли результатов 746 повторных нативных биопсий почек. По результатм исследования первичный ГН был обнаружен в 81,4% всех биопсий. МзПГН, включая нефропатию IgA, был наиболее частым типом

первичного ГН (51,2%). Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) диагностировался в период между 1990 и 2000 гг. чаще, чем в последующее десятилетие (26,7 против 7,3%). Вместе с тем наблюдалось значительное увеличение частоты возникновения ФСГС (4,8 против 17,3%) и БМИ (5,1 против 11,2%) в этот же период. Вторичный ГН был выявлен в 18,6% биопсий, а волчаночный нефрит был наиболее частой его причиной в 34,5% случаев. Авторы сделали вывод, что МзПГН, включая нефропатию IgA, остается наиболее частым типом ГН, наблюдаемым в регионе [45].

В польском исследовании медицинского университета г. Познани была проведена ретроспективная оценка распространенности различных паттернов хронических гломерулярных заболеваний на основе клинических, гистологических и иммунофлюоресцентных данных пациентов с гломерулонефритом в период с января 2009 г. по декабрь 2012 г. Оценивались данные о концентрации креатинина в сыворотке, 24-часовой протеинурии, артериальной гипертонии, сахарном диабете, а также гистологические и иммунофлуоресцентные результаты биопсии. Средний возраст пациентов составил 42 ± 15 лет с преобладанием мужского пола (53,1%). По результатм исследования отмечено, что IgA-нефропатия была наиболее частой формой ГН (18,9%), после чего следовал ФСГС (16,3%), МН (10,1%), волчаночный нефрит (8,4%), экстракапиллярный гломерулонефрит (3,3%), и МПГН (2,6%). У 69 (16,5%) пациентов биопсия была неинформативной или трудной для трактовки. Пациенты с МН имели наивысшую частоту нефротического синдрома (71,4%), за которым следовали МПГН и ФСГС. Вывод исследователей: по данным комбинированного анализа клинических, гистологических и иммунофлуоресцентных данных у пациентов с гломерулонефритом и артериальной гипертензией можно конкретизировать тактику ведения, лечения и дальнейшего наблюдения [64].

Частота первичных и вторичных форм ГН по данным биопсии почек была изучена в ретроспективном исследовании университетского госпиталя Кейптауна (Южная Африка). Исследователи проанализировали сообщения о 1284 биоптатах, по заключениям одного и того же патолога с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2009 г.

Средний возраст пациентов составил 36,8 ± 14,0 лет, причем 61,8% из них были моложе 40 лет. Был отмечено некоторое преобладание женщин (54,8%), цветных пациентов (53,7%), больше чем чернокожих (42,2%) или белых (3,9%). Клиническими показаниями для биопсии почки были: 1) протеинурия нефротического уровня (52,5%), 2) острая почечная недостаточность (21,3%), 3) дизурия (13,6%), 4) хроническая почечная недостаточность (6,4%), 5) острый нефритический синдром (5,8%) и 6) гематурия (0,3%). Диагностированными формами патологии почек были: первичный ГН, включая мезангиокапиллярную форму ГН (20,4%), МзПГН (19,2%), МН (18,5%), с полулуниями и некротический ГН (11,4%), ФСГС (10,5%), постинфекционный ГН (8,2%), БМИ (6,0%) и IgA-нефропатия (5,8%) [63].

Данные о спектре почечных заболеваний, распространенных в регионе Кашмир, были получены сотрудниками отдела нефрологии в институте Шер-и-Кашмир. Ретроспективно проанализированы данные о 221 адекватных биопсиях из нативных почек взрослых пациентов за последние 8 лет. Из 221 проведенной биопсии 150 были выполнены у мужчин, 71 у женщин со средним возрастом 29 ± 13,5 лет. Основными показаниями к биопсии были: 1) нефротический синдром у 177 (80%), 2) гипертония у 60 (27%), 3) почечная недостаточность у 48 (21,7%) и 4) аномальный осадок мочи у 42 (20,3%) пациентов. По результатам были диагностированы: БМИ у 69 (31,2%), МГН у 48 (21,7%), ФСГС у 49 (18%) и МзПГН 16 (7,2%). У пациентов с минимальными проявлениями сахарного диабета в 12 случаях (5,4%) выявлена 5) диабетическая нефропатия, 6) волчаночный нефрит был диагностирован у 5 (2,2%) пациентов. У большинства пациентов с МзПГН имелись отложения иммуноглобулина А. Авторы приходят к выводу, что БМИ и МГН были наиболее распространенными первичными заболеваниями клубочков в регионе Кашмир [85].

Выживаемость больных ГН в зависимости от морфологического типа ГН была изучена только в небольшом числе опубликованных контролируемых исследований.

В работе американских нефрологов из отдела нефрологии и гипертензии, и

медицинского центра Лос Анжелеса (США) было проведено сравнение темпов снижения функции почек, сроков развития ТПН и смертности среди пациентов с 5 распространенными гломерулярными заболеваниями в большой смешанной популяции. Ретроспективное когортное исследование проводилось с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2011 г. Из 2350 пациентов с гломерулонефропатией (208 пациентов [9%] моложе 18 лет) со средним периодом наблюдения 4,5 ± 3,6 года 497 (21%) прогрессировали до ТПН и 195 (8%) умерли до ТПН. Среднее снижение СКФ составило 1,0 мл/мин на 1,73 м 2.в год, но варьировало в зависимости от типа гломерулонефропатии. Наибольшая частота ТПН (на 100 человеко-лет) наблюдалась при ФСГС - 8,72, за которым следовали IgA-нефропатия - 4,54; люпус-нефрит - 2,38; МН - 2,15; и БМИ - 1,67. Авторами не было выявлено значительной связи между типами гломерулонефропатии и показателями смертности [82].

Исследователи из китайского института нефрологии и университетского госпиталя Нанджинга (Китай) в проспективном, контролируемом исследовании оценивали долгосрочную выживаемость и связанные с ней факторы риска развития почечной недостаточности у 1155 взрослых китайских пациентов с IgA-нефропатией. Изучали 10-, 15- и 20-летние кумулятивные показатели выживаемости почек, рассчитанные по методу Каплана-Мейера. По данным авторов, показатели выживаемости составили 83, 74 и 64%, соответственно. Многофакторный анализ Кокса показал, что средняя по времени протеинурия во время наблюдения была наиболее важным фактором риска развития почечной недостаточности. У 36% процентов взрослых китайских пациентов с IgA-нефропатией заболевание прогрессирует до стадии терминальной почечной недостаточности в течение 20 лет. Авторы сделали вывод, что пять клинических признаков - повышенная протеинурия, гипертония, нарушение функции почек, гипопротеинемия и гиперурикемия - являются независимыми предикторами неблагоприятного почечного исхода. По этим данным сделано предположение, что основная цель патогенетической терапии для пациентов ИГА-ГН - снизить протеинурию <1,0 г / день, а оптимальным является уровень протеинурии до <0,5 г/день [46].

В единичных исследованиях были оценены возрастные и гендерные факторы и заболевания, приводящие к развитию ТПН при ХБП у больных с ГН по результатам исследования морфологии почек при аутопсии. В исследовании индийских морфологов из медицинского колледжа и госпиталя Мумбая были проанализированы данные всех вскрытий, выполненные в прижизненно диагностированных случаях ХПН и у тех, кто был диагностирован как ХПН при вскрытии в больнице в течение 7-летнего периода. Наибольшее количество случаев ХПН приходилось на возрастную группу 56-65 лет с соотношением мужчин и женщин 1,38:1. Олигурия и анасарка были наиболее распространенными проявлениями ХПН. Хронический пиелонефрит был наиболее распространенной причиной ХПН в данном исследовании, затем - гипертония, диабет и хронический гломерулонефрит. Наиболее частой причиной смерти было сердечно-сосудистые заболевания [67].

Таким образом, использование данных аутопсии почек у больных с различными формами гломерулопатий, позволило оценить распространенность различных морфологических вариантов гломерулонефрита в разных регионах мира, уточнить их связь с возрастом пациентов, с наиболее прогностически неблагоприятными симптомами и синдромами заболеваний, такими как нефротический, нефритический и иммуновоспалительный.

Однако, практически нет исследований по оценке связи морфологических изменений в почках у больных гломерулонефритом с механизмами формирования синдрома артериальной гипертензии, во многом определяющего темпы прогрессирования заболевания до терминальных стадий ХПН.

1.3. Частота АГ при различных морфологических вариантах гломерулонефрита.

Самая высокая частота АГ характерна для пациентов с острыми формами ГН. Имеется несколько ретроспективных исследований подтверждающих это предположение. Так, при ретроспективном анализе частоты АГ у 148 взрослых пациентов с острым постинфекционным ГН, проходивших лечение в госпитале им. Чарлза Николля в Тунисе в период с декабря 1976 года по октябрь 2004 года, артериальная гипертония была диагностирована у 81,8% исследованных. У большинства пациентов (60,7%) было острое повреждение почек, а у четырех пациентов (2,7%) требовался диализ. По данным биопсии почки у 88,8% пациентов были диагностированы диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит, а у 12% связанный с экстракапиллярной пролиферацией у 12% [30].

Исследователями из отдела нефрологии главного госпиталя г. Ченнай (Индия) были ретроспективно проанализированы данные 102 взрослых пациентов с постинфекционным ГН (ПИГН), получавших лечение в период между 2009 и 2011 годами, со средним периодом наблюдения 12 месяцев (6-36 месяцев). Средний возраст пациентов составил 32,7 ± 15 лет, соотношение мужчин и женщин - 1,2:1. На момент госпитализации у 99% пациентов отмечались отеки и олигурия, у 73% - АГ, у 55% макрогематурия и у 60% протеинурия нефротического характера. Биопсия почки выявила диффузный пролиферативный гломерулонефрит у 70% пациентов. В течение 12 месяцев наблюдения и лечения у 2% пациентов сохранялась стойкая гипертензия, у 10% - протеинурия и гематурия и у 11% сывороточный креатинин превышал 1,5 мг/дл [57].

Высокую частоту АГ у молодых больных с IgA-нефропатией выявили нефрологии в бразильском исследовании. Было небольшое преобладание мужчин (56%), а средний возраст составлял 30 лет [22-40] лет. Гематурия была обнаружена у 79% больных, протеинурия ниже нефротического уровня - у 61%, а гипертония - у 69% пациентов. [87].

Высокая частота выявления АГ у больных с IgAN может быть связана с более выраженными возрастными изменениями сосудистой системы почек. Сотрудники отдела нефрологии и гипертензии клиники Майо (США) изучили этот вопрос по

данным биопсии почки у больных с диагнозом IgA-нефропатия (n = 1084), проходивших лечение в клинике в 1994-2013 годах. После исключения вторичной IgA-нефропатии были идентифицированы 45 пожилых пациентов старше 65лет с IgA-нефропатией. 162 человека в возрасте от 18 до 64 лет с IgA-нефропатией были случайным образом отобраны для сравнения. При сопоставлении с более молодыми взрослыми пациентами в группе больных пожилого возраста был отмечен более высокий **уровень хронической гипертензии**. (62,2 против 27,2%), более высокое пульсовое давление (65 ± 17 против 51 ± 15 мм рт.ст.), требующих большего количества **антигипертензивных препаратов (2,5 ± 1,2 против 1,7 ± 0,7)**. В биоптатах почек пожилых пациентов выявлены более выраженная степень тубулоинтерстициального фиброза и ангиосклероза [15].

Сходные данные о более высокой частоте АГ у пожилых больных с IgA-нефропатией были получены и в другом японском исследовании сотрудников отдела медицины и нефрологии Токийского женского медицинского университета [66].

Высокая частота АГ у больных с IgA-нефропатией была отмечена в индийском исследовании. При этом по данным тех же исследователей IgA-нефропатия является наиболее распространенным заболеванием в Индии среди всех форм ГН. Всего было проанализировано 116 пациентов с IgA-нефропатией; 85 (73%) пациентов были мужчинами, средний возраст пациентов составил 29,2 ± 12,2 (от 10 до 70) лет, а средняя продолжительность заболевания составила 10,4 ± 18,7 месяца. По данным исследования **повышенное артериального давление было зарегистрировано в 74 (63,2%) случаях.** Наиболее распространенной клинической картиной был нефротический синдром, с последующим развитием хронической почечной недостаточности. Средний уровень протеинурии составлял 2,5 ± 2,3 г / день (медиана: 1,7 г / день), а средний уровень креатинина в сыворотке крови составлял 3,04 ± 3,3 мг / дл (медиана: 1,7 мг / дл). Использовалась морфологическая подклассификация (по Haas): класс I был наиболее распространенным (44,4%), затем класс V (23%). Совместное осаждение IgA с фракциями комплемента C3 и свободной цепью IgG - лямбда были наиболее

распространенным признаком при иммунофлюоресцентной микроскопии. Скорость клубочковой фильтрации снижалась при прогрессирующем гистологическом повреждении [20].

Частота выявления АГ у больных с IgAN была изучена в чешском исследовании 342 взрослых пациентов. В группе больных IgA-нефропатией преобладали пациенты мужского пола (68%). В период выполнения биопсии почки средний возраст больных IgA-нефропатией составлял 32,3 (18-90) лет, средний уровень креатинина в сыворотке крови 119 мкмоль/л, а средний уровень протеинурии - 1,8 г/день. У большинства пациентов выявлена артериальная гипертензия (56,7%). Авторы отметили, что артериальная гипертензия была связана с гистологическими признаками фиброинтимальной пролиферации артериальных сосудов, интерстициальным фиброзом и интерстициальным воспалением [51].

Вопросы оценки значимости различных гистологических вариантов повреждения почек в развитии артериальной гипертензии у больных с впервые выявленной IgA-нефропатией нашли отражение в большом клинико-патологическом, проспективном исследовании китайских нефрологов. Анализировались доказанные биопсией случаи ГН IgA-нефропатии в Западно-Китайской больнице Университета Сычуань. Исследователями был проведен ретроспективных анализ данных больных проходивших лечение в период между 2008 и 2015 годами. Были проанализированы клинико-патологические особенности заболевания и эффективность методов лечения ГН. Повышенные показатели гломерулосклероза были связаны с более низкими уровнями СКФ и более высокой **частотой артериальной гипертензии (АГ),** а также увеличение доли мезангиальной (M1) и эндокапилярной (E1) гиперклеточности. [70].

Вместе с тем низкие уровни АГ были выявленны у больных с IgA-нефропатией в проспективном исследовании эстонских нефрологов из университета г.Тарту. Исследование было основано на ретроспективном анализе данных биопсии почки и клинических проявлений заболевания. Авторами было проанализировано 73 подтвержденных биопсией случая IgA-нефропатии у мужчин (62%) и женщин

(38%). Средний возраст пациентов составил 33,7 года (от 16 до 76 лет). Среднее артериальное давление (СрАД) составляло 94,5 ± 16,7 мм рт.ст. и только у **7% пациентов отмечалась гипертензия.** [72].

В исследовании нефрологов клиники нефрологии и гемодиализа Монастир (Тунис) была поставлена задача определить распространенность артериальной гипертензии среди пациентов с ФСГС, диагностированном в Тунисе и описать профиль пациентов с ФСГС, страдающих артериальной гипертензией, отличающим их от нормотензивных больных. Это было ретроспективное многоцентровое исследование, основанное на 116 файлах пациентов с ФСГС, расположенных в 5 специализированных центрах Туниса. Распространенность **артериальной гипертонии среди пациентов с ФСГС составила 41%,** с преобладанием женщин, средний возраст которых составил 36,3±15,7года. Систолическое артериальное давление пациентов с артериальной гипертензией составляло в среднем 153 мм рт.ст. Нефротический синдром выявлялся у больных с АГ в 14,5% случаев. Пациенты, страдающие гипертонией, были более тучными. Протеинурия была выше у лиц без артериальной гипертензии. У больных ФСГС с АГ среднее значение суточной протеинурии составляло 5,67±4,51г/сутки, а сывороточный креатинин при поступлении был достоверно выше у пациентов с гипертонией. Сосудистые поражения выявлены при биопсии почки у 39,4% пациентов с АГ, признаки почечной недостаточности у 58,5% пациентов. Этиопатогенное лечение ФСГС в основном базировалось на высоких дозах стероидов. [24].

Термин гипертонический нефросклероз традиционно использовался для описания клинического синдрома, характеризующегося длительной гипертонической болезнью, гипертонической ретинопатией, гипертрофией левого желудочка, минимальной протеинурией и прогрессирующей почечной недостаточностью. При отсутствии биопсии почки диагноз гипертонический нефросклероз является диагнозом исключения. В египетском исследовании этот вопрос с января 2008г по декабрь 2010г ретроспективно на основании данных 735 пациентов, у которых была выполнена биопсия почки.

Распространенность сосудистых изменений, вызванных гипертонией, изучалась с точки зрения клинической картины и патологии клубочковой патологии. Гипертонический нефросклероз, как единственная причина почечной недостаточности, выявлялся только в 1,6% случаев. Существенные ассоциации были обнаружены между степенью сосудистых изменений почек и степенью гипертонии. Пациенты с тяжелыми сосудистыми изменениями были значительно старше и имели более высокий уровень креатинина в сыворотке по сравнению с больными других групп. Авторы делают вывод, что наличие в анамнезе артериальной гипертензии и степень ее тяжести существенно связаны со выраженностью сосудистых изменений в биоптатах почки. **Характерные для артериальной гипертонии, от умеренной до тяжелой, изменения, чаще встречались при биопсии почек с картиной ФСГС, чем при других типах гломерулопатий.** [12].

Таким образом, различные формы острого и хронического ГН осложняются или предшествуют развитию артериальной гипертензии у 7-81% больных, независимо от возраста пациентов. Острые формы постинфекционного и постстрептококкового ГН выделяются из них наибольшей частотой формирования синдрома АГ. Хронические формы ГН такие, как IgA-нефропатия и ФСГС сочетаются с гипертензией у более чем половины больных. АГ и ее тяжесть в значительной мере связаны с гистопатологическими типами изменений почки, такими как ФСГС и IgA-нефропатия. При всех видах первичного и вторичного ГН синдром АГ тесно связан с ухудшением прогноза, в том числе развитием терминальной стадией ХБП и сокращением сроков выживаемости почки. При этом, частота артеральной гипертензии и характер ее течения при таких распространенных типах первичного ГН, как БМИ, МПГН, МН, в настоящее время практически не изучена.

1.4 Характер течения АГ у больных с различными формами ГН

Тяжелые формы АГ у больных с ГН описаны, в основном, при вторичном волчаночном нефрите и редко при первичных формах нефрита. Злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ) является редким клиническим проявлением IgA-нефропатии. В совместном сообщении испанских и уругвайских нефрологов приводятся данные о клинических и гистологических вариантах заболевания при его осложнении ЗАГ Авторы провели описательное и ретроспективное исследование клинических характеристик и развитии гипертензии у тринадцати пациентов, у которых была диагностирована IgA-нефропатия при биопсии почки и у которых развилась ЗАГ. Распространенность ЗАГ у пациентов с IgA-нефропатией составила 7% (13/186). Средний возраст составлял 37 ± 12 лет, и 84% были мужчинами. Среднее систолическое/диастолическое артериальное давление при поступлении составило 219 ± 32/132 ± 18 мм рт. ст., соответственно. У всех пациентов было выявлено нарушение функции почек, средний уровень креатинина в сыворотке 4,73 ± 3,12 мг/дл. В конце наблюдения один пациент умер, а десять находились на хроническом диализе, в двух случаях диагностирована стадии 3b ХБП. Выживаемость почки составила 69% и 35% через 3 и 6 лет соответственно. У 6 пациентов выполнена пересадка почки, при этом у четырех из них был диагностирован рецидив IgA-нефропатии. Авторы делают вывод, что злокачественная гипертензия является формой клинической картины IgA-нефропатии, имеющей значительно худший почечный исход без специфического эффективного лечения. [78].

Варианты осложненного течения АГ при ГН описываются редко. В литературе нет надежной статистики осложнения заболевания гипертоническими кризами, гипертензивной энцефалопатией, отеком легких.

Мониторинг АД у больных с ГН и АГ, в том числе амбулаторный, позволяет получить более объективную информацию о недостатках и особенностях проводимой гипотензивной терапии и контролировать ее безопасность.

У взрослых пациентов с IgA нефропатией и АГ связь между измененным циркадным ритмом артериального давления (АД) в частности, ночным подъемом давления, и выраженностью морфологических изменений почек была изучена

сотрудниками отдела нефрологии медицинского университета г.Чонгквинг (Китай). По данным имеющейся литературы, аномальный циркадный ритм кровяного давления должен быть тесно связан с повреждением органов-мишеней при гипертонии. Данные клинического и 24-часового амбулаторного мониторинга АД были получены у 330 пациентов с IgAнефропатией со средним АД в течение 24 ч <130/80 и средним АД в дневное время <135/85 мм рт. Гистопатологическое повреждение почек определяли по Оксфордской классификации IgA-нефропатии. Установили, что среди 330 пациентов с IgA-нефропатией 35,8% страдали ночной гипертензией, из которых 61,5% имели аномальный циркадный ритм АД, а 27% имели ночную гипертензию без физиологического снижения АД ночью (нон-дипперы). В группе nondipper показатели ночного диастолического и систолического АД, мочевой кислоты в крови и гломерулосклероза были значительно выше, а цифры СКФ были ниже, чем у дипперов. У пациентов нондипперов показатели экскреции натрия с мочой и повреждения почечной ткани были значительно выше, чем у пациентов дипперов. Ночная гипертония фиброзом почек и атеросклерозом дуги аорты. Авторы сделали вывод, что аномальный циркадный ритм АД и ночная гипертензия являются частыми клиническими проявлениями у китайских пациентов с IgA-нефропатией и нормальным средним значением АД-24ч. Аномальное циркадное АД и ночная гипертензия могут ускорять прогрессирование IgA-нефропатии, усугубляя дисфункцию почек и их гистопатологические повреждения [48].

Данные сразу нескольких клинических исследований, проведенных нефрологами в клиниках ряда стран у больных с морфологически верфицированным диагнозм ГН, подтвердили наличие у них связи АГ с повреждением интерстиция почек, при этом соль-чувствительность была тесно связана с повышением ночного АД. [42, 29, 56].

Патологическая вариабельность артериального давления (ВАД) в течение суток, отсутствие физиологической динамики АД в течение 24 часов и отсутствие отличия средних значений АД, измеренного в последующие дни, могут быть связаны с повреждением других органов-мишеней и кроме почек у больных ГН.

Этот вопрос был исследован сотрудниками университета г.Хамаматсу (Япония). Авторы оценивали дневной и ночной уровни АД и его суточную вариабельность, которая отражала кратковременные изменения АД, соотношение систалического АД (САД) в ночное время и днем (Н/Д) и 7-дневную динамику АД, у 29 пациентов с нормотензивной IgA-нефропатией. Результаты мониторинга сопоставили со структурными изменениями в биоптатах почек. В исследовании было установлено, что степень артериолярного гиалиноза положительно коррелировала с возрастом пациентов, со средними значениями ночного САД, отсутствием физиологического снижения значений САД в ночное время, аномальной вариабельностью АД в дневное и ночное время, отношением Н/Д для САД и 7-дневной динамикой САД и отрицательно коррелировала с расчетными значениями СКФ. Исследователи подтвердили, что аномальная вариабельность артериального давления (АД) в течение 24 часов и изменения показателя в разное время суток, связаны с повреждением сосудов почек [37].

Исходя из предположения, что протеинурия и повышение артериального давления в ночное время являются значимыми маркерами риска хронического заболевания почек и тесно связаны друг с другом, а суточная экскреция белка с мочой всегда колеблется, японские нефрологи университетского госпиталя Йокогамы провели исследование у пациентов с ГН и минимальным признаками нефротического синдрома. Был изучен вопрос, является ли концентрация альбумина в сыворотке крови надежным маркером протеинурии, и проведена оценка связи между циркадными изменениями АД, уровнем альбуминемии и протеинурией. У пациентов с минимальными признаками нефротического синдрома (12 мужчин и 11 женщин в возрасте 43 ± 18 лет) образцы крови и суточной мочи собирали за три дня до лечения, а также измеряли 24-часовое АД в течение трех дней. Затем у пациентов проводилось исследование циркадных изменений АД, вызванных лечением. Уровень альбумина в крови обратно коррелировал с соотношениями систолического и диастолического АД во время сна и бодрствования за все три дня, в то время как суточная протеинурия не коррелировала значимо с соотношением диастолического АД во время

сна/бодрствования на 3-й день. Систолическое и диастолическое соотношения АД во время сна / бодрствования составляли 96% и 95 % и были выше, чем у здоровых субъектов 89 и 88 %. Лечение снижало уровень протеинурии и гипоальбуминемии и сопровождалось снижением соотношения систолического и диастолического АД во время сна и бодрствования. Данные исследования свидетельствуют о том, что снижение альбуминемии у пациентов с протеинурией связано с нарушением циркадного ритма АД [11].

Амбулаторный мониторинг артериального давления у больных ХБП был проведен в ретроспективном перекрестном исследование Токийского медицинского университета. Исследование включало в общей сложности данные 138 пациентов ХБП с подтвержденным нефросклерозом, у которых как биопсия почки, так и амбулаторный мониторинг артериального давления были выполнены в течение одного и того же периода поступления. Почечные гистопатологические данные, включая признаки гломерулосклероза, интерстициального фиброза/канальцевой атрофии и наличие артериальных поражений и поражений артериол, были оценены и проанализированы в сопоставлении с данными амбулаторного мониторинга артериального давления. Исследователи установили, что только степень **выраженности интерстициального фиброза / канальцевой атрофии** имела значительную связь с повышенным средним значением дневного и ночного артериального давления и была по данным анализа независимой от функции почек, протеинурии и гипотензивного эффекта от антигипертензивных препаратов. Другие гистопатологические признаки показали только тенденции или слабую связь с этими показателями [29].

Следовательно, характер течения АГ у больных с гломерулярными повреждениями существенно связан с этиологическими факторами и причинами ГН. Распространенность тяжелых и злокачественных его форм колеблется в значительных пределах от 7% - при первичном ГН IgA нефропатии, до 44% - при вторичных формах гломерулопатии мезангиопролиферативного характера. В то же время, частота резистентных к гипотензивной терапии форм ГН, вариантов течения заболевания осложненного, в том числе гипертоническими кризами,

гипертонической энцефалопатией, изолированной систолической и ночной АГ у больных с ГН практически не изучена.

1.5 Механизмы и факторы в развитии АГ у больных ГН

Артериальная гипертония, на развитие и прогрессирование которой существенно влияют генетические и средовые факторы, является одним из основных факторов риска ГН и его прогрессирования до терминальных стадий. Выявление генетических факторов, способствующих развитию гипертонии у пациентов с хроническим заболеванием почек, может потенциально улучшить терапевтическую стратегию.

В многоцентровом перекрестном генетическом исследовании больных с IgA-нефропатией, проведенном сотрудниками отдела гериатрии и нефрологи университета г.Осака (Япония), была изучена связь между гипертонией и 28 генными полиморфизмами с частотой минорного генотипа ≥10% среди 100 полиморфизмов, связанных с атеросклерозом. В исследование были отобраны 240 пациентов (в возрасте 15-50 лет с белком мочи ≥0,25 г/день) из 429 пациентов, у которых была диагностирована IgA-нефропатия. Гипертонию оценивали, как уровень САД ≥140 и/или ДАД ≥90 мм рт.ст. и/или необходимость использования гипотензивных средств в момент проведения биопсии почки. Были определены полиморфизмы, связанные с гипертонией в многомерных моделях логистической регрессии. Исходные характеристики анализируемой выборки: артериальная гипертензия была выявлена у 36,3%. Из 28 полиморфизмов критерий xi-квадрат показал, что CD14 (-159CC против CT / TT) и ACE (DD против DI / II) были достоверно связаны с артериальной гипертензией. Модели многомерной логистической регрессии показали, что CD14 -159CC [против CT / TT, отношение шансов 3,58 и ACE DD [против DI / II, отношение шансов 4,41 были независимо связаны с гипертонией. Сделан вывод, что генетические полиморфизмы CD14 C-

159T и ACE I / D способствовали развитию гипертонии у пациентов с IgA-нефропатия. [79].

Китайские нефрологи Пекинского университета исследовали значение генетических факторов в развитии злокачественной гипертензии у больных с идиопатической IgA-нефропатией. Был изучен полиморфизм промотора хромогранина А (CHGA), белка, совместно хранящегося и совместно высвобождаемого с катехоламинами из секреторных везикул в мозговом веществе надпочечников и постганглионарных симпатических аксонов. Его уровень был исследован у 39 пациентов со злокачественной гипертензией вторичнойпо отношению к идиопатической IgA-нефропатии и 63 лиц контрольной группы. Все пациенты были генотипированы секвенированием. Авторы сделали вывод, что варианты полиморфизма промотора хромогранина А могут играть роль в почечной дисфункции у пациентов с IgA-нефропатией и ЗАГ [97].

Одним из наиболее значимых факторов в развитии АГ у больных с ГН, не страдающих сахарным диабетом, длительное время считалась гиперурикемия. Частота АГ у взрослых больных с IgA-нефропатией была изучена в контролируемом ретроспективном китайском исследовании. В исследование в общей сложности было включено 148 пациентов старше 18 лет с диагнозом IgA-нефропатии по данным биопсий почки, проведенных в больнице с января 2007 года по декабрь 2010 года. Пациенты были разделены на группу с гиперурикемией (41 случай) и группу без гиперурикемии (107 случаев). Исследователи выявили достоверные различия между группой с гиперурикемией и группой без гиперурикемии по частоте артериальной **гипертонии (63,4% против 38,3%).** Авторы пришли к выводу, что уровень мочевой кислоты был связан с количеством белка в моче за 24 часа, артериальным давлением и функцией почек при IgA-нефропатии, а степень тубуло-интерстициальных поражений TIL и степень **повреждения почечной артерии** были более тяжелыми в группе с гиперурикемией [17].

Для оценки связи гиперурикемии с артериолопатией японские нефрологи из университета Риукиус (Окинава) исследовали связь уровней сывороточной

мочевой кислоты (UA) с почечным артериолярным гиалинозом и утолщением стенки сосуда. Параметры артериол были оценины путем полуколичественной градации артериол у 167 пациентов с ХБП (средний возраст 42,4 года; 86 мужчин и 81 женщина), которым была проведена биопсия почки. Авторы выявили гиалиноз у 94 пациентов (56%) и утолщение стенки артериол у 119 пациентов (71%). По мере повышения уровня терциля UA, доля гиалиноза и утолщения стенки более высокого уровня увеличивалась. Частота гипертонии, сахарного диабета и предполагаемая скорость клубочковой фильтрации <60 мл мин (-1) на 1,73 м (2) и гиперурикемия (UA ≥7 мг/дл (-1)) были в значительной степени связана с более высоким риском развития гиалиноза и утолщением стенок более высоких градаций. Сделан вывод, что эти результаты позволяют предположить связь гиперурикемии с повреждением почечных артериол у пациентов с ХБП. [41].

В исследовании китайских нефрологов было показано, что гиперурикемия при IgA нефропатии связана не только с ангиопатией, но и с повреждением других структур почек. Авторами было проведено клинико-морфологическое сопоставление с целью определить - повреждение каких внутрипочечных структур связаны с развитием синдрома АГ у пациентов с IgA нефропатией и повышенным уровнем мочевой кислоты. Исследование включало данные 171 пациентов с IgA-нефропатией, диагностированной при биопсии, которые были разделены на 3 группы: нормотензивная с нормальным уровнем мочевой кислоты (группа 1), нормотензивная с повышенным уровнем мочевой кислоты (группа 2) и гипертоническая группа с повышенным уровнем мочевой кислоты (группа 3). Исследователями был сделан вывод, что пациенты с IgA-нефропатией и повышенным уровнем мочевой кислоты отличаются более значительными клинико-патологическими признаками повреждения клубочков, тубуло-интерстиция и гипертрофией артериол, чем пациенты с нормальным уровнем мочевой кислоты, при этом АГ связана с усугублением таких повреждений [47].

Состояние повышенной чувствительности АД к избытку соли в диете было исследовано в работах японских нефрологов. Ранее в клинических исследованиях авторами было показано, что артериальное давление у пациентов с IgA-

нефропатией, становится чувствительным к соли по мере прогрессирования повреждения почек, что повышенные уровни ангиотензиногена в моче у таких пациентов тесно связаны с повышенной экспрессией гена ангиотензиногена в почечной ткани и уровнями ангиотензина II. Продолжая изучение взаимосвязи между ангиотензиногеном в моче и солевой чувствительностью артериального давления у пациентов с IgA-нефропатией, авторы исследовали сорок одного пациента с IgA-нефропатией в условиях различного солевого режима, при котором пациент потреблял обычную солевую диету (12 г / сут NaCl) в течение 1 недели и малосолевую диету (5 г / сут NaCl) в течение 1 недели в случайном порядке. Авторы установили, что соотношение креатинина было значительно выше у пациентов, которые употребляли обычную солевую диету по сравнению с пациентами на диете с низким содержанием соли. Индекс чувствительности к натрию у пациентов положительно коррелировал с показателем гломерулосклероза (r = 0,43) и изменениями в логарифмическом соотношении ангиотензиноген в моче/ креатинин (r = 0,37), но не с изменениями в экскреции белка с мочой (r = 0,18). Напротив, изменения в потреблении натрия не влияли на соотношение ангиотензиноген/креатинин в моче у пациентов с болезнью Меньера и нормальной функцией почек. Авторы предполагают, что несоответствующее увеличение внутрипочечного ангиотензиногена, вызванное высоким потребленнием соли и прогрессированием почечных повреждений, способствует развитию чувствительного к соли типа гипертонии у пациентов с IgA-нефропатией (44).

Основная роль активизации ренин-ангеотензин-альдестероновой системы РААС в развитии АГ при ГН не подвергается сомнению. В работе авторов из центра нефрологии университета Нового Орлеана (США) было показано, что иммунореактивность интраренального ангиотензиногена (AGT) значительно повышена у пациентов с IgA-нефропатией. Исследователи разработали прямые иммуноферментные анализы для измерения AGT в плазме и моче (UAGT) у людей. Для проверки гипотезы, что уровни UAGT повышены у пациентов с хроническим гломерулонефритом, авторы проанализировали результаты исследования 100 образцов мочи от 70 пациентов с

хроническим гломерулонефритом, обусловленным IgA-нефропатией (26), пурпурным нефритом (24), волчаночным нефритом (8), ФСГС (7) и МзПГН без Шп5 от мезангиального пролиферативного гломерулонефрита без IgA-невропатии (5). 30 пациентов служили контролем. Было установлено, что отношение UAGT-креатинин мочи (UAГТ / UCre) положительно коррелировало с диастолическим артериальным давлением, соотношением альбумин-креатинин в моче, соотношением белок-креатинин в моче и латентной эритроцитурией. Отношение UAGT/UCre было значительно увеличено у пациентов с хроническим гломерулонефритом, не получавших блокаторы РААС, по сравнению с контрольными пациентами. У пациентов с гломерулонефритом, получавших блокаторы РААС, отмечалось заметное снижение этого показателя. Полученные результаты указывают на то, что UAGT увеличиваются у пациентов с хроническим гломерулонефритом, а лечение блокаторами РААС снижает активность UAGT. Авторы сделали вывод, что эффективность блокады РААС для снижения активности внутрипочечной РААС может быть подтверждена измерением UAGT у пациентов с хроническим гломерулонефритом. [94].

1.6 Роль изменений структуры и морфологии почек у больных ГН в развитии АГ

В клинико-морфологическом исследовании больных с IgA-нефропатией, выполненном сотрудниками китайского отдела нефрологии госпиталя Зенгджоу (Китай), был изучен характер внутрипочечных артериальных поражений и оценено их прогностическое значение у пациентов с IgA-нефропатией. Распространенность внутрипочечных артериальных поражений была высокой - до 72,2%. Из них у 978 пациентов (58,1%) выявлено артериальное фиброзное утолщение интимы, у 350 пациентов (20,8%) - артериолярный гиалиноз, у 432 пациентов (25,7%) - отек

артериолярных эндотелиоцитов, у 356 пациентов (21,2%) – признаки артериолярной инфильтрации воспалительными клетками и 43 пациента (2,6%) - признаки артериолярного тромбоза. Авторами было отмечено, что **фиброзное утолщение интимы и артериолярный гиалиноз были тесно связаны** с более высоким СрАД и снижением СКФ, а набухание артериолярных эндотелиоцитов и артериолярный тромбоз коррелировали с более тяжелой протеинурией, и более высоким СрАД. Также найдено, что н**аличие сосудистых поражений почек было связано с худшими** почечными исходами, на которые можно влиять введением в терапию блокаторов рецепторов РААС [65].

В морфологическом исследовании сотрудников отделения нефрологии и диализа госпиталя св.Марии г.Эболи (Италия), отмечено, что прогрессирующие поражение почек может сопровождаться скудностью клинических признаков и, наоборот, выраженные клинические отклонения могут сопровождаться минимальными гистопатологическими изменениями. Поэтому в работе была поставлена цель сопоставить новые, полуавтоматические, количественные характеристики биопсии почек (например, фрактальный анализ) с клиническими и гематологическими параметрами, используя схему поперечного сечения и слайд-изображения из 67 биопсий пациентов с диагнозами диабетическая нефропатия, гипертоническая нефропатия, ФСГС и IgA-нефропатия. По результатам исследования **линейная связь между СКФ и плотностью клубочков в препарате наблюдалась при гипертонии и ФСГС,** но не при диабетической нефропатии, и наоборот, СКФ коррелировал с плотностью канальцев при разных условиях окраски клубочков. Фрактальный размер просвета канальцев коррелировал с уровнем СКФ, но только у пациентов с гипертонической болезнью. Уровень артериального давления не коррелировал ни с одним из протестированных морфологических показателей. Авторы предложили использование фрактальной размерности в качестве нового морфологического критерия целостности нефрона у больных с ГН [58].

В другом клинико-морфологическом исследовании почек у больных с ФСГС при идиопатической МН, выполненном сотрудниками отдела патологии института медицинских исследований г.Нью Дели (Индия), были использованы данные

биопсии почек двадцати трех (23) пациентов с МН и признаками FSGS. Они сравнивались с данными исследования биоптатов 35 пациентов, страдавших только МН, в сопоставлении с клиническими и лабораторными особенностями. Оценивались световые микроскопические данные и стереологические параметры (площадь поперечного сечения клубочков и предполагаемый объем клубочков). В группе пациентов с МН-ФСГС **частота гипертонии была значительно выше.** Анализ показал, что несклерозированные клубочки при биопсии у больных МН-ФСГС имели более **высокую среднюю площадь поперечного** сечения по сравнению с клубочками в случае только с МН. Результаты исследования объективно демонстрируют расширение клубочков в несклерозированных участках почек у больных МН с ФСГС. Этот признак может свидетельствовать о возможном развитии ФСГС, что является плохим прогностическим фактором при МН [27].

В исследовании польских были изучены возможности метода УЗИ почек в диагностике почечного повреждения и формирования кардио-ренального синдрома у больных с хронической АГ. Авторы предположили, что гипертоническое поражение почек можно отличить от хронического гломерулонефрита на ранней стадии хронического заболевания почек (ХБП) по данным ультразвуковой допплерографии (УЗИ). Ими было проведено исследование 56 мужчин (возраст 54 ± 15, ИМТ 28,3 ± 3,5 кг / м 2) с артериальной гипертензией и стабильной ХБП на стадиях 2-4 (в том числе 38 с эссенциальной артериальной гипертензией (ГБ-ХБП); 18 с гломерулонефритом (ГН-ХБП). Авторы установили, что пациентов с ГБ-ХБП была снижена перфузия проксимальной части коры почки, а также уменьшена общая и проксимальная площадь артерии коры почки. Проксимальная площадь артерии коры почки ≤0,149 $см^2$ была признаком ХБП, связанным с артериальной гипертензией (чувствительностью 71% и специфичностью 78%). Сделан вывод, что данные об уменьшении площади артериальной сосудистой системы или о снижении перфузии проксимальной коры почки, полученные из допплерографии, могут помочь в дифференциации гипертонической нефропатии от ХБП, связанной с гломерулонефритом [49].

Известно, что своевременное выявление этиологии кардиоренального синдрома остается постоянной проблемой в нефрологии. По данным проведенных исследований можно заключить, что артериальное фиброзное утолщение интимы и артериолярный гиалиноз тесно связаны с более высоким средним артериальным давлением и снижением СКФ. Так же можно отметить метод ультразвуковой доплерографии, который позволяет на ранних этапах развития ХБП заподозрить основное заболевание. Но стоит отметить, что подробных исследований и конкретных данных по развитию поражения почек на фоне синдрома артериальной гипертензии как первопричины пока очень мало.

1.7 Принципы лечения АГ у больных с ГН

Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования ХБП вне зависимости от ее этиологии [4]. Лечение АГ с достижением целевых значений АГ у больных ГН, уменьшает тяжесть почечных повреждений и замедляет прогрессирование заболевания.

Сотрудниками сиднейского университета (Австралия) были опубликованы данные метаанализа, согласно которым снижение АД существенно уменьшало частоту развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с ХБП и альбуминурией, и не оказывало влияния на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [50].

В другом международном мета-анализе, выполненном коллективом авторов из Сан Диего (США) и Ванкувер (Канада) было отмечено уменьшение общей смертности на фоне снижения АД у пациентов с ХБП. [52].

Напротив, избыточный гипотензивный эффект может быть причиной нарушений водовыделительной функции почек, вплоть до анурии, как это описано при критическом стенозе почечных артерий (авт.). Поскольку снижение АД ведет к уменьшению перфузионного давления в почках, возможно снижение СКФ на 10-

20% при назначении антигипертензивной терапии. В связи с этим, необходимо при лечении больного с АГ контролировать уровень электролитов и СКФ. Если снижение СКФ продолжается лечение необходимо прекратить, а пациента обследовать для исключения реноваскулярного заболевания. [4].

Оптимальные и безопасные уровни снижения АД у больных с ГН практически не были пока изучены в контролируемых клинических исследованиях и указываются в современных международных рекомендациях по гипотензивной терапии применительно ко всем вариантам ХБП, независимо от причин, ее вызывающих. [4, 1].

В методической статье корейских авторов цитируются положения руководства KDIGO, согласно которым, целевое АД у пациентов с хронической болезнью почек без альбуминурии должно быть: систолическое ≤140 мм рт.ст. и диастолическое ≤90 мм рт.ст. У большинства пациентов с уровнем экскреции альбумина ≥30 мг / сутки (как с микро-, так и с макроальбуминурией) предлагается более низкая цель: систолическое ≤130 мм рт.ст. и диастолическое АД ≤80 мм рт.ст. Использование гипотензивных препаратов, блокирующих систему РААС, рекомендуется или рекомендуется для всех пациентов уровнем экскреции альбумина ≥30 мг / сутки. Сочетание блокады РААС с блокатором кальциевых каналов и диуретиком может быть эффективным в достижении целевого АД и в снижении протеинурии у большинства пациентов с хроническим ГН. [32]

В рекомендациях Европейского общества по борьбе с гипертонией 2018 г. рекомендуется начинать лечение пациентов с ХБП при уровне офисного АД ≥140/90 мм рт.ст. Назначаются мероприятия по изменению образа жизни (ОЖ) и лекарственная терапия [50, 52, 93]. Пациентам с диабетической и недиабетической ХБП рекомендуется снижать САД до значений 130-139 мм рт.ст. [50, 38, 83].

В имеющихся рандомизированных исследованиях по оценке целевых и безопасных уровнях снижения АД при гипотензивной терапии у больных ХБП были получены разноречивые данные. Данные мета-анализа проведенного экспертами отдела бостонского нефрологического центра показали что

у пациентов с ХБП без СД минимальная скорость прогрессирования ХБП была достигнута при значениях САД 110-119 мм рт.ст. и при наличии альбуминурии >1 г/сут. Напротив, у больных с альбуминурией <1 г/сут. наименьший риск развития ХБП (но не сердечно-сосудистых осложнений) наблюдался при уровне САД <140 мм рт.ст. [38].

В систематизированном обзоре, опубликованном сотрудниками университета г. Бостона (США) не удалось доказать, что достижение целевых значений АД <130/80 мм рт.ст. у пациентов с ХБП без диабета способствует улучшению клинических исходов в большей степени, чем при целевом уровне <140/90 мм рт.ст. [80].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном сотрудниками отдела нефрологии медицинского центра Лос Анжелеса (США), включавшем 398419 больных АГ, получавших гипотензивную терапию (из них 30% с СД), самый низкий уровень САД и ДАД, ассоциировавшийся с наименьшим риском терминальной почечной недостаточности и смертности, составлял 137 и 71 мм рт.ст., соответственно, но при значении САД <120 мм рт.ст. наблюдалось достоверное увеличение риска смертности [83].

Уменьшение альбуминурии является еще одной терапевтической целью при ГН. Анализ данных РКИ свидетельствует о том, что повышение уровня экскреции альбумина с мочой является предиктором возникновения осложнений и сердечно-сосудистой системы (ССС) [80, 22]. Однако существуют исследования, в которых терапия, оказавшая меньшее влияние на альбуминурию, была более эффективна в отношении предупреждения осложений ССС [13] и наоборот [28, 69].

Блокаторы РААС более эффективны для уменьшения выраженности альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, поэтому они рекомендуются в качестве обязательного компонента терапевтической стратегии у пациентов с АГ при наличии у них микроальбуминурии или протеинурии [38, 83]. В экспериментальных работах была показана возможность иАПФ уменьшать уровень протеинурии за счет влияния на рецепторы ангиотензина II в почечных структурах. Даже в тех случаях, когда нефросклероз был вызван повреждением, специфичным только для подоцитов [54].

В совместной работе китайских и английских нефрологов было показано, что пациенты **с сосудистыми поражениями получали более высокие дозы блокаторов РААС** и меньше глюкокортикоидов и имели худшие почечные исходы. [101].

Своевременная адекватная терапия оказывает большое влияние на прогноз заболевания. Из литературных данных следует, что основными группами препаратов являются лекарственные средства (ЛС) влияющие на РААС, при этом снижающие не только АД, но и протеинурию и альбуминурию. Также необходимо стремиться снижать АД до нормотензивных значений. Если говорить об урикемии, как о факторе развития АГ, то нельзя не отметить положительное влияние аллопуринола на течение заболевания. Вопрос о качественной терапии при гломерулонефрите без АГ и ГН с АГ очень важен, так как на данный момент нет точных исследований по лечению пациентов с разными морфологическими вариантами.

Глава 2. Материал и методы исследования

1.8 Характеристика исследованных больных

В выборку пациентов были включены данные 199 больных с морфологически подтвержденными формами хронического гломерулонефрита (табл.1).

Критерии включения:

1) Мужчины и женщины старше 18 лет
2) Пациенты после биопсии почки с установленным диагнозом хронического гломерулонефрита
3) Пациенты с хроническим гломерулонефрием и артериальной гипертензией
4) Пациенты с хроническим гломерулонефритом без артериальной гипертензии
5) Морфологические варианты хронического гломерулонефрита: болезнь минимальных изменений, ФСГС, мембранозная нефропатия, IgA-нефропатией, МПГН
6) Подписанное информированное согласие

Таблица 1. Средний возраст, длительность течения ГН, наличие АГ и разделение по полу у больных с 5 различными морфологическими вариантами ГН.

Морфологические варианты хронического ГН	Количество больных	Средний возраст (годы)	Пол		Длительность ГН (годы)	Наличие АГ
			Ж	М		
БМИ	26	38,7 ±3,0	14	12	10,2±2,8	8
ФСГС	61	39,0 ±5,8	22	39	6,03±3,3	37
МН	56	50,2 ±7,4	21	35	4,15±2,9	36
IgA-нефропатия	32	35,0 ±2,8	14	18	5,47±1,9	19
МПГН	24	39,3 ±3,4	10	14	5,3±2,1	16

Итого	199	40,4	81	118	6,27	116

Количество мужчин составило 59,3%, общее количество пациентов с ГН и АГ 58,3%.

Патогенетическая терапия, проводимая пациентам 5 групп больных: с ГН без АГ и ГН без АГ отражена в табл.2 и табл.3.

Таблица 2. Характер патогенетической терапии в 5 группах больных ГН без АГ

№	Патология, показатель	МН п=20	IgA-нефро-патия п=13	ФСГС п=24	МПГН п=9	БМИ п=18
1.	Преднизолон	9 (45%)	3 (23,1%)	14(58,3%)	0	14(77,8%)
2.	Пульс-терапия	3 (15%)	2 (15,4%)	0	1(12,5%)	0
3.	Цитостатики	3 (15%)	0	2 (8,3%)	0	5(27,8%)
4.	Ритуксимаб	4 (20%)	0	3 (12,5%)	0	2(11,1%)
5.	Циклоспорин	1(5%)	0	2 (8,3%)	0	0
6.	Циклофосфан	3 (15%)	0	2 (8,3%)	0	5 (27,8%)

Таблица 3. Характер патогенетической терапии в 5 группах больных ГН с АГ

№	Патология, показатель	МН п=36	IgA-нефро-патия п=19	ФСГС п=37	МПГН п=16	БМИ п=8
1.	Преднизолон	13(36,1%)	8(42,1%)	15(40,5%)	8 (50%)	6 (75%)
2.	Пульс-терапия	5 (13,9%)	2(10,5%)	8(21,6%)	3(18,7%)	1 (12,5%)

3.	Цитостатики	0	1 (5,3%)	1 (2,7%)	0	1 (12,5%)
4.	Ритуксимаб	7 (19,4%)	0	7(18,9%)	0	3 (37,5%)
5.	Циклоспорин	5 (13,9%)	0	4 (10,8%)	0	1 (12,5%)
6.	Циклофосфан (азотиаприн)	0	1(5,3%)	1(2,7%)	0	1 (12,5%)

2.2. Методы исследования

2.2.1. Измерение и контроль артериального давления.

Всем 199 больным проводили измерение и контроль АД звуковым методом Короткова, а у 52 (26%) больных выполняли суточное мониторирование АД на 7-20 сутки после госпитализации для оценки эффекта проведенной гипотензивной терапии. Измерение проводили в положении сидя и лежа, на двух руках, по методике, предложенной в рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейской ассоциации гипертензии [7]. Уровнем гипертензии считали значения выше 139 мм рт.ст. - систолическое и 89 мм рт.ст. - диастолическое. По степени тяжести АГ классифицировали на 1-3 степени (табл.4) (легкую, средней тяжести и тяжелую). Критериями низкой чувствительности к лечению современные международные классификации АГ называют: 1) отсутствие снижения АД менее 140/90 мм рт.ст., при терапии тремя гипотензивными препаратами различных механизмов действия, включая диуретик в дозах, близких к максимальным; 2) контроль АД только с применением комбинации из 4 и более препаратов.

Таблица 4. Классификация АД и определении степени АГ

Категория	САД(мм рт.ст)		ДАД(мм рт.ст)
АГ 1 степени (легкая)	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени (средняя)	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени (тяжелая)	≥180	и/или	≥110

Суточное мониторирование АД проводили у 36 больных ГН, в том числе у 11 больных с МН, у 6 с IgA-нефропатией, у 14 - с ФСГС, у 4 - с МПГН и у 1 больного с БМИ. Для суточного мониторирования артериального давления использовали мониторы «МД-110» фирмы «Медиком» (Россия), работающие по осциллометрическому принципу и соответствующий стандартам «Association for the Advancement of Medical Instrumentation» (AAMI) и «British Hypertensive Society» (BHS). Мониторы были запрограммированы для измерения АД в дневное время (7.00 –23.00) каждые 15 минут, в ночное время (23.00 – 7.00) – каждые 30 минут. Пациенты вели индивидуальные дневники, где фиксировали свою активность в дневное время, а также время отхода ко сну и подъем. После каждого исследования данные монитора переносились в компьютер для последующего анализа с помощью программного обеспечения к монитору фирмы «Медиком». При анализе результатов суточного мониторирования АД оценивались средние значения АД (систолического, диастолического, пульсового) за сутки, день и ночь; максимальные и минимальные значения АД в разные периоды суток; показатели «нагрузки давлением» (индекс времени гипертензии, индекс площади гипертензии) за сутки, день и ночь; суточный индекс (степень ночного снижения АД).

Согласно имеющимся рекомендациям, для оценки тяжести и резистентности АГ наиболее информативны такие показатели гемодинамической нагрузки на артериальную систему пациентов за дневной период измерения, как среднее САД 131 мм рт.ст. и выше, среднее ДАД 82 мм рт.ст., индекс времени (ИВ) САД 33%,

ИВ ДАД 33%, нормализованный индекс площади (НИП) САД 2,6 мм рт.ст., НИП ДАД 1,8 мм рт.ст., а за ночной период измерения: среднее САД - 119 мм рт.ст. и выше, среднее ДАД 72 мм рт.ст., ИВ САД 43 %, ИВ ДАД 23%, НИП САД 6,7 мм рт.ст., НИП ДАД 1,7 мм рт.ст. и показатели выраженности утреннего (в период с 6 до12 часов) повышения АД: выраженность утреннего повышения САД 40 мм рт.ст. и выше, выраженность утреннего повышения ДАД 33 мм рт.ст., наибольшего значения САД 148 мм рт.ст. и выше и наибольшего значения ДАД 96 мм рт.ст. и выше [5, 9, 26]

2.2.2. Метод эхокардиографии

Эхокардиографию у больных с ГН проводили на приборе "Acuson-128XP" компании "Acuson Corporation" (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Систолическую функцию левого желудочка оценивали в В-режиме по методу Simpson. Высчитывали такие показатели насосной функции, как ударный объем левого желудочка (УО) в мл, который относили на квадратный метр поверхности тела - показатель сердечного индекса (СИ) в мл/м2. Через показатель минутного объема сердца, используя частоту сердечных сокращений и средне-гемодинамическое АД высчитывали величину 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). Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка в см, толщину задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП) по методике, приведенной в "Руководстве по кардиологическим расчетам Системы Компьютерной Сонографии Акусон 128XP". Для оценки выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка применяли

методику расчета его массы по формуле Deveroux RB.et al.: Масса миокарда ЛЖ=0,8х[1,04х(STd+LVId+PWTd)3-LVId3]+0,6 г, Где STd - толщина МЖП в см в диастолу, LVId - конечный диастолический размер левого желудочка (внутренний) в см, PWTd - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу в см. По данным литературы, нормальная масса левого желудочка составляет у мужчин - 135 г, у женщин - 99 г.

Эхокардиографическое исследование было выполнено у 76 больных ГН с АГ у 32 больных группы ГН с нормальным АД.

2.2.3. Ультразвуковое исследование почек

Ультразвуковое исследование почек (УЗИ) выполняли на ультразвуковом сканере «Lojik – 400», производства компанией «General Electric» (USA), в В-режиме и реальном масштабе времени, транслюмбальным и трансабдоминальным доступами. Оценивали размеры, положение почек и состояние их чашечно-лоханочной системы. Толщину паренхимы почек измеряли в средней трети почек на границе пирамидок и мозгового слоя по методике, описанной в руководстве под редакцией академика РАМН проф. Н.А. Мухина и соавт. [2002]. 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. Всего исследование было проведено у 76 больных основной группы и у 27 больных в группе сравнения.

2.2.4. Цветная доплерография почечных артерий

Цветную допплерографию почечных артерий выполняли на ультразвуковом аппарате «Esaote Technos MP» (Япония) в режиме цветного доплеровского картирования с использованием доступа из правого подреберья и из боковых проекций по подмышечным линиям. Оценивали тип кровоснабжения, сосудистую архитектонику обеих почек, определяли такие показатели, как пиковая скорость кровотока в систолу и в диастолу, резистивный индекс, время ускорения, ренально-аортальный индекс, диаметр артерии. Данные показатели измеряли на основной почечной артерии, а также на артериях I и II порядка обеих почек по методике, описанной в работе В.П. Куликова [1997].

2.2.5. Биохимические исследования.

Скорость клубочковой фильтрации определяли расчетным методом по формуле CKD-EPI, с учетом уровня концентрации креатинина в сыворотке крови, возраста и пола больного. Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли по методике О.Шюк (1980) с пикратом натрия на спектрофотометре «Get premier» (США).

Для разделения больных на группы использовали классификации ХБП 2006 и 2013 гг. (табл.5)

Классификация ХБП (K/DOQI, 2006)

Хроническая болезнь почек делится на 5 стадий по величине СКФ.

- Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят как нижняя граница нормы.

- Значение СКФ < 60 мл/мин. (для диагностики ХБП) выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов.

Таблица 5 Стадии ХБП по уровню СКФ.

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/1,73м^2
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	90 и более
2	Повреждение почек с лёгким снижением СКФ	60 – 89
3	Умеренное снижение СКФ	30 – 59
4	Выраженное снижение СКФ	15 – 29
5	Почечная недостаточность	менее 15

2.2.6. Метод чрескожной биопсии почки и морфологическое исследование биоптата.

Чрескожная пункционная биопсия почки выполнялась под визуальным ультразвуковым контролем срезающей иглой 16–18 G у 199 больных ГН под местной анестезией с последующим гистологическим исследованием препарата. Биопсийный метод позволяет отдифференцировать различные морфологические типы ГН. За 1ч. - 30 мин до биопсии давали седативный препарат (или транквилизатор). Пациента информировали, что, несмотря на местную анестезию, он может почувствовать сжимающую боль в момент проникновения биопсийной иглы в ткань почки. Перед биопсией определяли основные физиологические показатели (АД, ЧСС, ЧДД) и попросить пациента помочиться.

Процедура и последующий уход.

Пациента укладывали на живот, под живот подкладывали плотный валик. При пальпации почки пациента просили глубоко дышать. Длинной иглой (17 см) 20-го калибра инфильтрировали ткани в месте предполагаемой биопсии раствором местного анестетика (новокаин, лидокаин). На коже анестезированного участка делали маленький разрез и через него вводили иглу Сильвермана со стилетом на отмеренную глубину. При проведении иглы через поясничные мышцы, фасцию, паранефральную жировую клетчатку и капсулу почки пациента просили задержать дыхание. После проведения иглы через перечисленные образования пациента предлагали сделать несколько глубоких вдохов. Колебание иглы при этом свидетельствовало о нахождении ее в капсуле почки. На игле отмечали глубину ее проникновения и, попросив пациента не двигаться и задержать дыхание, иглу извлекали. Для гистологической диагностики МКН, включающей световую, иммунофлюоресцентную, а также электронную (при необходимости) микроскопию, фрагмент ткани почки был представлен корковым и мозговым веществом. В каждом из 1–3 столбиков ткани (длиной от 1–2 см, шириной 2–3 мм) должно содержаться не менее 6–8 почечных клубочков [8].

Морфологическое исследование биоптатов почек. Материал для светооптического исследования фиксировали в формалине (10% раствор), производили проводку по спиртам восходящей концентрации и заключали в парафин по стандартной методике. В дальнейшем срезы с парафиновых блоков толщиной 3–4 мкм были окрашены гематоксилином и эозином, трихромом по Массону и PAS-реактивом по классической общеприменимой методике. Полученный фрагмент ткани почек исследовали методом световой микроскопия (гематоксилин и эозин, трихром по Массону, Pas-реакция). У всех пациентов проводили компьютерную количественную морфометрию, иммуно-гистохимию (ИГХ). Выполняли также иммунофлюоресцентную микроскопия с введением в морфобиоптат (FITC меченные антитела к IgG, IgM, IgA, C3 и C1q фрагментам комплемента, κ и λ легким цепям).

Характеристика используемых окрасок.

Окраски для световой микроскопии биоптата почки, используемые в работе, и характеристика выявляемых ими структурных изменений. Световая микроскопия. Значение окраски. Гематоксилин и эозин Обзорная окраска. Позволяет: оценить адекватность гистологического материала, общую структуру нефробиоптата. Исключить солитарную опухоль почки PAS-окрашивание PAS-положительно (ярко-розовый цвет) окрашиваются: базальные мембраны клубочков, канальцев и стенок сосудов, мезангиальный матрикс, щеточная кайма эпителия проксимальных извитых канальцев, большинство белков. Оценить состояние канальцевого эпителия, в том числе степени его атрофии. Оценить площадь и количество мезангиального макрикса. Оценить состояние стенок сосудов. Заподозрить амилоидоз -трихром по Массону В сине-голубой цвет окрашиваются: базальные мембраны клубочков, канальцев и сосудов, мезангиальный матрикс, коллаген (фиброз). Выявить белковые депозиты. Оценить степень фиброза интерстиция. Оценить мезангиальное пространство и количество матрикса. В пурпурно-красный окрашиваются: плазменные белки, эритроциты, белковые депозиты. Заподозрить амилоидоз - конго красный. Яблочно-зеленое свечение при исследовании в поляризованном свете позволяет: выявить в нефробиоптате отложения амилоида.

Всем пациентам проводилось иммунофлюоресцентное исследование нативной почечной ткани на замороженных срезах со стандартной панелью моноклональных FITC-меченных антител к IgG, IgM, IgA, C3 и C1q-фрагментам комплемента, а также к легким цепям κ и λ (кроличьи, DAKO). У пациентов с подозрением на амилоидоз выполнялась окраска Конго красным. У 47 больных была проведена электронная микроскопия с целью уточнения диагноза и подтверждения сочетанного поражения почек.

Поскольку биопсии почек были выполнены в разное время в течение 10 лет в рамках поставленных задач исследования все нефробиоптаты были повторно пересмотрены экспертом морфологом «слепым» методом, т.е. без сопоставления с клиническими и лабораторными данными. Повторно был выполнен описательный и полуколичественный анализ, с целью соблюдения единых принципов оценки

морфологических изменений и устранения субъективного компонента. Для полуколичественной оценки использовали критерии, применяемые в общепринятых морфологических классификациях [21, 76, 77, 86].

На основании отношения распространенности патологических изменений к площади коркового вещества почки выделяли четыре степени поражения: 0 степень (отсутствие) <10%, 1 степень (легкая) 10–25%, 2 степень. (умеренная) 26–50%, 3 степень (тяжелая)> 50%. По этим полуколичественным критериям на основании данных световой микроскопии при окраске гематоксилином и эозином, трихромом по Массону и PAS-реакции была оценена распространенность фиброза интерстиция и степень тубулярной атрофии. Тубулярная атрофия является ключевым звеном в диагностике сформировавшегося фиброза интерстиция. Поскольку расширение интерстициального пространства может быть проявлением не только фиброза, но и отека интерстиция – при окраске трихромом по Массону и то, и другое окрашивается анилиновым синим – эти изменения расценивались как фиброз интерстиция лишь в зонах атрофии канальцев. При полуколичественной оценке использовался термин фиброз интерстиция/тубулярная атрофия, применяющийся и в других классификациях патологии почек.

1.2.7. Статистическая обработка полученных данных

Все результаты исследования были обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ «Excel» и «Statgraphics» (версия 2.6). Для сравнения непрерывных переменных использовали «t-критерий» Стьюдента. Для оценки признака, характеризующего частоту явления – применяли критерий хи-квадрат или точный тест Фишера. Сравнение величин с негауссовским распределением проводили с помощью «U-критерия» Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Результаты клинических исследований

Таблица 6. 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
Длительность 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

В таблице 6 обращает на себя внимание 2 цифры:1) явное преобладание лиц мужского пола среди больных с гипертонией; 2) в 2 раза меньше частота АГ при БМИ, чем при других морфологических вариантах ГН. Также видно, что длительность течения ГН у больных в группах ГН с АГ и ГН без АГ имела выраженные и статистически достоверные различия при таких формах ГН, как МН, ФСГС и БМИ. При этом максимально различие в длительности ГН было отмечено в группе БМИ с гипертензией – на 56,9%(достоверно, $p<0,001$), длительность ГН у больных с АГ превышала длительность ГН у больных без АГ. В двух других группах больных с МН и ФСГС, напротив, средняя длительность ГН достоверно

превышала показатели больных в группах без АГ, на 21,7% у больных МН без АГ (достоверно, p<0,03) и в группах больных ФСГС на 17,4% (достоверно, p< 0,05).

Таблица 7. Время развития АГ по отношению к началу ГН

№ №	Патология, показатель	БМИ	ФСГС	МН	IgA- нефро- патия	МПГН	Всего
		Число больных					
1.	АГ и ГН диагностированы одновременно	4(50%)	13 (35,1%)	9 (25%)	12 (63,2%)	8 (50%)	46
2.	АГ диагностирована раньше ГН	1(12,5%)	19 (51,3%)	17 (47,2%)	5 (26,3%)	4 (25%)	46
3.	АГ диагностирована позже ГН	3(37,5%)	5 (13,6%)	10 (27,8%)	2 (10,5%)	4 (25%)	24

Время развития ГН и АГ существенно отличались в группах больных с различными формами ГН. Наиболее часто, при анализе данных всех 5 групп больных, выявлялся вариант, когда синдром артериальной гипертензии развивался одновременно с первыми клиническими признаками ГН (1 вариант) частота таких случаев составляла 223,3%. Реже - в 162,3% случаев синдром АГ предшествовал развитию ГН (2 вариант) и реже всего – в 114,4% случаев - развившийся ранее гломерулонефрит затем осложнялся синдромом АГ (3 вариант).

Развитие ГН с артериальной гипертензией может быть связано с острым иммунным воспалением гломерул и сосудов почек, а также с нефрогенными факторами, такими как задержка натрия и воды, повышение продукции вазопрессорных гормонов и снижение способности к выработке вазодилятаторов. Частота сочетания ГН и АГ в исследованных группах была наибольшей среди больных с IgA-НП (63,2%), наименьшей — с МН (25%), с достоверными

различиями между группами (p<0,01). В группах с МПГН и БМИ частота была выше, чем в группе с МН, на 25% (p<0,03).

Гипертензивный нефросклероз как причина первичного повреждения гломерул чаще встречался у больных с ФСГС (51,3%), реже — с БМИ (12,5%) (p<0,001). В группе с МПГН частота составила 47,2%, что было достоверно выше, чем в группе с БМИ (p<0,01).

Наиболее часто развитие ГН с присоединением АГ происходило в группе с БМИ (37,5%), реже всего — в группе с IgA-НП (10,5%) (p<0,03). В группе с МН частота составила 27,8%, что достоверно выше, чем в группе с IgA-НП (p<0,05).

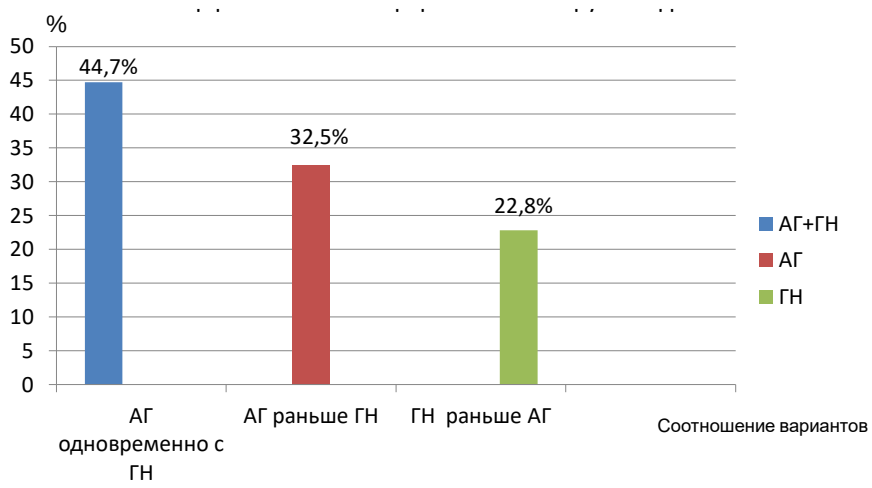


Рисунок 1. Соотношение вариантов по времени развития артериальной гипертензии и гломерулонефрита в 5 группах больных с различными морфологическими вариантами ГН.

Таким образом, как видно из таблицы 7 и рисунка 1 одновременное развитие ГН и АГ было самым частым вариантом и более характерным для больных в группе с IgA-нефропатией и достоверно реже этот вариант осложненного ГН развивался у больных с МН и ФСГС морфологическими формами. Артериальная гипертензия предшествовала развитию ГН чаще всего у больных с ФСГС, более чем у половины из них и достоверно реже гипертензия осложняла течение ГН в группах с БМИ, МПГН и IgA-нефропатией. Гломерулонефрит осложнялся последующим развитием АГ чаще всего у больных с БМИ, достоверно чаще, чем при таких формах, как IgA-нефропатия и МПГН.

Таблица 8.

Показатели частоты и тяжести АГ у больных с различными формами ГН

№№	Патология, показатель	БМИ	ФСГС	МН	IgA-нефро-патия	МПГН	Всего
1.	Число случаев, процент	8 (30,7%)	37(61,7 %)	36 (64,3%)	19 (59,3%)	16 (66,7%)	116
2.	АГ 1 степени тяжести	6 (75%)	11(29,8 %)	10 (27,8%)	8(42,1%)	6 (37,5%)	41
3.	АГ 2 степени тяжести	2 (25%)	13 (35,1%)	10 (27,8%)	5 (26,3%)	6 (37,5%)	36
4.	АГ 3 степени тяжести	0	13 (35,1%)	16 (44,4%)	6 (31,6%)	4 (25%)	39
5.	Псевдорезистентная АГ	0	0	3 (8,3%)	0	1 (6,2%)	4
6.	Резистентная АГ	0	1 (2,7%)	1 (2,8%)	0	0	2

Оценка частоты АГ (Таблица 8) позволила установить, что при всех изученных морфологических вариантах ГН, кроме БМИ, АГ диагностируется у 59-66% больных и без достоверных различий показателя между группами. При анализе тяжести течения АГ было выявлено, что вариант БМИ наиболее редко осложнялся АГ, а гипертензия в этой группе протекала более легко чем в 4-х других сравниваемых группах больных с ГН. В группе пациентов БМИ - АГ 1 степени тяжести составляла 75%, что было достоверно больше, чем во всех других 4 группах больных с ГН, в том числе выше, чем в группе МН, на 47,2%(достоверно, $p<0,001$); на 45,2%, чем в группе с ФСГС (достоверно, $p<0,001$);на 37,5%, чем в группе МПГН(достоверно, $p<0,01$) и на 32,9%, чем в группе с IgA-НП (достоверно, $p<0,01$). табл.8.

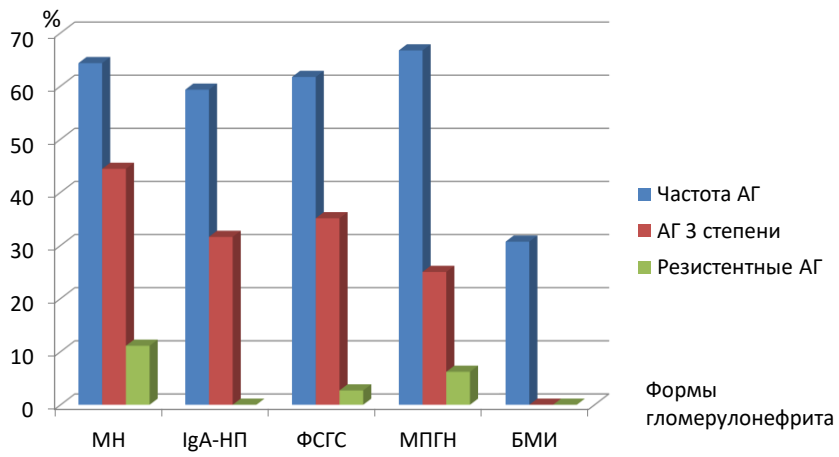


Рисунок 2. Показатели частоты в % выявления гипертензии, ее форм 3 степени тяжести и доля резистентных к гипотензивной терапии вариантов в 5 группах больных с гломерулонефритом.

Обращает на себя внимание, в группе больных с БМИ вариантом ГН не отмечалось случаев АГ 3ст, резистентных и псевдорезистентных форм АГ. Напротив, наиболее тяжелое течение АГ3 ст. было выявлено в группе с МН – у 44% больных, что было достоверно чаще, чем в остальных группах ($p < 0,05$).

3.2. Данные инструментальной диагностики ССС у больных хроническим гломерулонефритом осложненным или неосложненным артериальной гипертензией.

Частота и характер выявленной в период госпитализации патологии сердца и аорты с применением методов инструментальной диагностики, в том числе коронорографии, чрезпищеводной эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии и рентгенографии органов грудной клетки в группах больных ГН с АГ приведены в табл.9.,рис.3.

Таблица 9. Выявленная патология органов сердечно-сосудистой системы по данным инструментальной диагностики в 5 группах больных гломерулонефритом и АГ (76 пациентов).

№№	Патология, показатель	БМИ	ФСГС	МН	IgA-нефропатия	МПГН	Всего
	Число больных	4	23	25	13	11	76
1.	ПМК 1 -2 ст.	2 (50%)	5 (21,7%)	3 (12%)	1(7,7%)	1(9,1%)	12
2.	Дополнительная хорда, трабекула ЛЖ	0	3(13%)	2(8%)	1 (7,7%)	2 (18,2%)	8
3.	Уплотнение, склерозирование АО	2 (50%)	4 (17,4%)	2(8%)	2 (15,4%)	1(9,1%)	11
4.	Кальциноз АО	0	0	7 (28%)	0	0	7
5.	Аневризма АО	0	0	1 (4%)	0	0	1
6.	Порок клапана (ов)	2 (МК-1, АК-2)	1 (АК, МК, ТК) (4,3%)	1 (АК) 4%	0	0	4
7.	Склерозирование , уплотнение АК	0	4(17,4%)	6 (24%)	1 (7,7%)	0	11
8.	Склерозирование, уплотнение МК	0	4 (17,4%)	6 (24%)	1 (7,7%)	0	11
9.	Расширение ЛП	0	2 (8,7%)	3(12%)	2 (15,4%)	0	7
10.	Расширение ПП	0	2 (8,7%)	0	0	0	2
11.	Расширение ЛЖ	0	2 (8,7%)	3 (12%)	0	1 (9,1%)	6
12.	Расширение ПЖ	0	4 (17,4%)	0	0	0	4
13.	ДКМП	0	4 (17,4%)	0	0	1 (9,1%)	5
14.	ИБС. Постинфарктный кардиосклероз	0	1 (4,3%)	3 (12%)	2 (15,4%)	1 (9,1%)	7
15.	ИБС. Кардиосклероз	0	2 (8,7%)	1 (4%)	0	1 (9,1%)	4

16.	Аневризма стенки ЛЖ	0	1 (4,3%)	0	0	1 (9,1%)	2
17.	Наличие коронарного стента	0	1 (4,3%)	1(4%)	1 (7,7%)	1 (9,1%)	4
18.	Легочная гипертензия	0	1 (4,3%)	1 (4%)	0	1 (9,1%)	3
19.	Застой в МКК	0	0	1 (4%)	0	0	1
20.	Без изменений	2 (50%)	8 (34,8%)	7 (28%)	5(38,5%)	6 (54,5%)	28

1) Наиболее частыми патологиями ССС у обследованных больных оказались: ПМК 1 -2 ст.; уплотнение, склерозирование АО; склерозирование, уплотнение АК; склерозирование, уплотнение МК. А наиболее редкими патологиями: кальциноз АО, Аневризма АО, Расширение ПП, Расширение ПЖ и застой в МКК. Не выявлено изменений ССС у 28 (36,8%). 2) Не выявлено изменений ССС у 28 пациентов (36,8%). 3) Самой редкой патологией оказалось склерозирование, уплотнение АК. 4) Наименьшее количество пациентов с патологиями ССС отмечено при морфотипах: БМИ и МПГН.

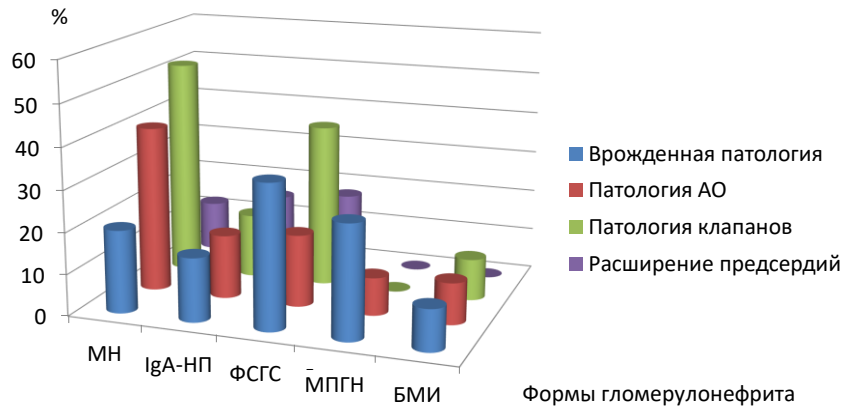


Рисунок 3. Частота выявленных при инструментальной диагностике форм патологии клапанов, аорты и предсердий в 5 группах больных гломерулонефритом с различными морфологическими формами (в процентах)

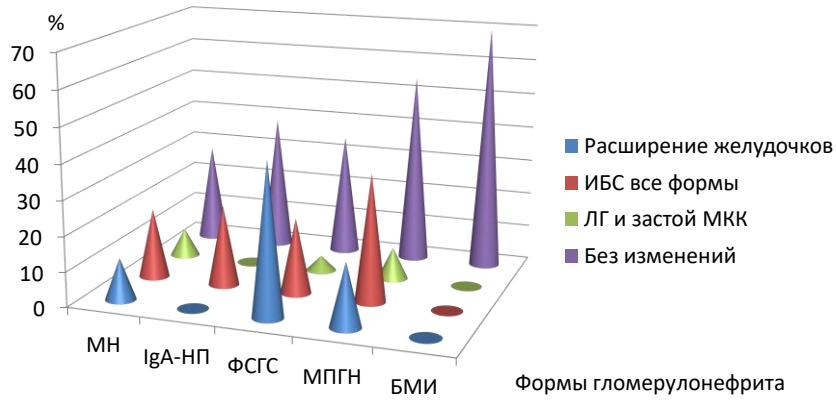


Рисунок 4. Частота выявления методами инструментальной диагностики признаков патологии желудочков сердца, ИБС, легочной гипертензии, застоя в легких у больных гломерулонефритом в 5 группах с различными морфологическими формами (в процентах)

Таблица 10. Характер выявленной патологии органов сердечно-сосудистой системы по данным инструментальной диагностики в 5 группах больных гломерулонефритом у нормотензивных лиц (43 пациента)

№ №	Патология, показатель	БМИ	ФСГС	МН	IgA-нефропатия	МПГН	Всего
	Число больных	6	14	12	8	3	43
1.	ПМК 1 -2 ст.	2 (33,3%)	6 (42,8%)	3 (25%)	3(37,5%)	1(33,3%)	15
2.	Дополнительная хорда, трабекула	1 (16,7%)	0	1(8,3%)	1(12,5%)	0	3
3.	Склерозирование, уплотнение АО	1 (16,7%)	1 (7,1%)	1 (8,3%)	1(12,5%)	0	4
4.	Кальциноз АО	1(16,7%)	0	0	0	0	1
5.	Аневризма АО	0	0	0	0	0	0
6.	Порок клапанов (МК,АК)	2 (33,3%)	0	0	0	0	2
7.	Склерозирование,	1 (16,7%)	1(7,1%)	0	0	0	2

	уплотнение АК						
8.	Склерозирование , уплотнение МК	0	1 (7,1%)	0	0	0	1
9.	Расширение ЛП	1 (16,7%)	0	1(8,3%)	0	1 (33,3%)	3
10.	Расширение ПП	0	0	0	0	0	0
11.	Расширение ЛЖ	0	0	1 (8,3%)	0	0	1
12.	Расширение ПЖ	0	0	0	0	0	0
13.	Дилятационная кардиомиопатия	0	0	1 (8,3%)	0	0	1
14.	ИБС.Постинфарктный кардиосклероз	0	0	0	0	0	0
15.	ИБС. Кардиосклероз	0	0	1 (8,3%)	0	0	1
16.	Аневризма стенки ЛЖ	0	0	3 (25%)	0	0	3
17.	ХСН	0	1 (2 ст.)(7,1%)	0	0	0	1
18.	Легочная гипертензия	1(16,7%)	0	1 (8,3%)	0	1 (33,3%)	3
19.	Застой в МКК	0	0	1 (8,3%)	0	0	1
20.	Без изменений	1(16,7%)	8(57,1%)	6 (50%)	4 (50%)	1 (33,3%)	20

У 46,5% больных без АГ не выявлено изменений, тогда как среди пациентов с АГ таких было на 10% меньше (36,8%), что указывает на дополнительное негативное влияние АГ. Чаще патология встречалась у больных с БМИ.

Врожденные аномалии сердца (включая пролапс МК и дополнительные структуры желудочков) встречались у 107,4% больных с АГ (15,4–34% в группах), чаще всего при ФСГС (на 19,3% больше, чем при IgA-НП, $p<0,03$). У нормотензивных пациентов — у 186,1%, достоверно чаще, чем при АГ (на 78,7%,

p<0,03), особенно при БМИ и IgA-НП (по 50%). При сравнении пар «АГ/без АГ», врождённая патология чаще встречалась при АГ в группах с БМИ (на 40%) и IgA-НП (на 34,6%) (p<0,01).

Приобретённые изменения аорты (уплотнение, склероз, аневризмы) выявлены у 91,9% больных с АГ (9,1–40%), наиболее часто — при МН (достоверно выше, чем при МПГН, IgA-НП и ФСГС, p<0,02–0,03). У нормотензивных — у 44,6%, достоверно реже (на 47,3%, p<0,03). В группе без АГ наиболее часто при БМИ (33,4%, достоверно выше других, p<0,05–0,02). Особенно выраженные различия — при МН (на 31,7% чаще при АГ, p<0,02).

Патология клапанов сердца диагностирована у 115,6% пациентов с АГ (0–52% в группах), особенно часто при МН (52%, достоверно выше, чем при МПГН, БМИ и IgA-НП, p<0,001–0,01). У больных без АГ — у 64,2%, на 51,4% реже (p<0,01). При БМИ без АГ патология была чаще, чем при ФСГС (на 35,8%, p<0,03). Значимые различия между АГ/без АГ выявлены в группах с МН (на 52%, p<0,001) и ФСГС (на 24,6%, p<0,05). Напротив, при БМИ без АГ патология встречалась чаще (на 40,9%, p<0,01).

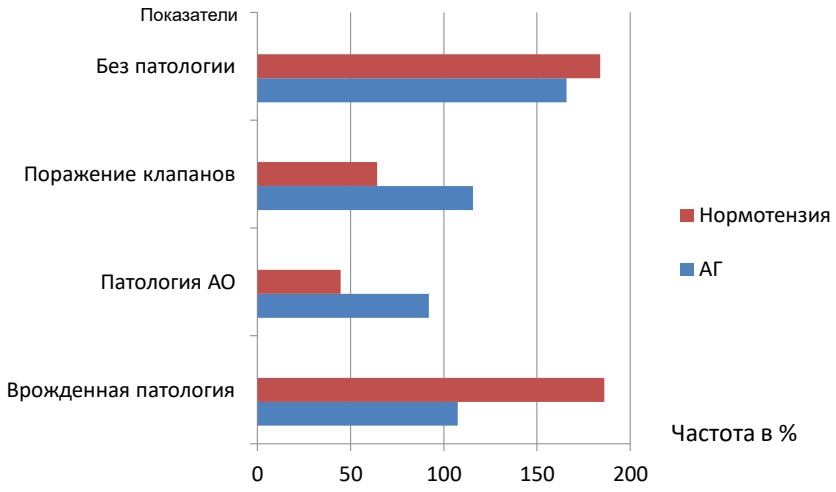


Рисунок 5. Суммарная частота различных видов сердечно-сосудистой патологии в 5 группах больных с различными формами гломерулонефрита с АГ и нормотензией (в процентах)

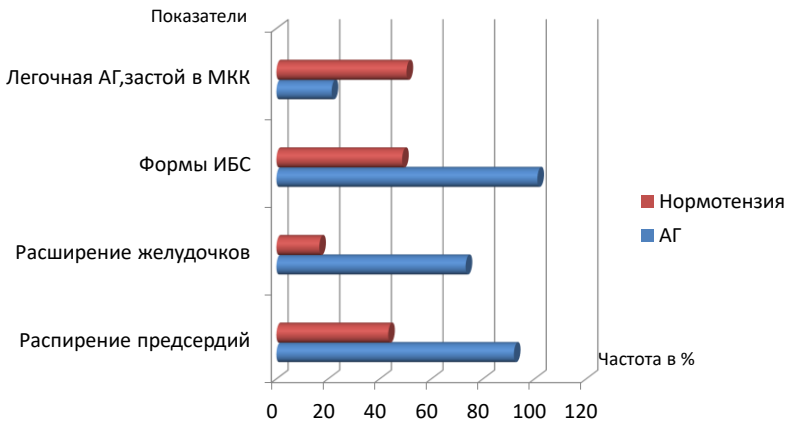


Рисунок 6. Суммарные показатели частоты патологии желудочков и предсердий в 5 группах больных с АГ и гломерулонефритом в сравнении с больными 5 групп с ГН без гипертензии (в процентах)

У пациентов с гломерулонефритом, осложнённым артериальной гипертензией, достоверно чаще диагностировались приобретённые изменения сердечно-сосудистой системы: дилатация левого и правого предсердий (наиболее выражена при ФСГС), расширение полостей желудочков (чаще при МН и ФСГС), клапанные поражения (преимущественно при МН), а также патология аорты и проявления ИБС (при IgA-нефропатии, ФСГС, МПГН). Во всех перечисленных случаях различия с нормотензивными группами были статистически достоверными ($p<0,05–0,001$).

Врожденные аномалии сердца, лёгочная гипертензия и отсутствие признаков патологии ССС чаще встречались достоверное чаще ($p<0,01$) у больных с ГН без АГ. Однако различия по этим признакам между отдельными морфологическими формами ГН были недостоверными.

3.3. Результаты трансторакальной эхокардиографии в группах больных с хроническим гломерулонефритом осложненным артериальной гипертензией и у нормотензивных больных.

По данным трансторакальной ЭХО-КГ были проанализированы изменения внутрисердечной гемодинамики в 5 группах больных ГН с АГ и без гипертензии (табл.11.-14.).

Таблица 11. Данные трансторакальной эхокардиографии в 5 группах больных гломерулонефритом и АГ (левые отделы сердца) (N=76)

№№	Патология ССС (число больных, %)	МН	IgA-нефропатия	ФСГС	МПГН	БМИ	Всего
0.	Число больных	25	13	23	11	4	76
1.	ПМК 2 ст.	3 (12%)	1 (8,3%)	5 (21,7%)	1 (9,1%)	2 (50%)	12
2.	Число (%) регургитации на митральном клапане 1-2 степени	16 (64%)	7 (58,3%)	16(69,5%)	6(54,5%)	2 (50%)	47
3.	Частота случаев (%) регургитации на аортальном клапане 1-2 степени	0	0	2 (8,7%)	0	0	2
4.	Размер левого предсердия (см)	4,19±0,28 (2,0-5,8)	4,10±0,22 (3,4-5,1)	4,41±0,41 (2,8-6,2)	4,27±0,31 (3,4-5,9)	4,17±0,52 (3,5-4,6)	
5.	Число случаев (%) с увеличением размеров ЛП более 4,0 см	13(56,5 %)	5(41,7%)	14(63,6%)	4(44%)	2 (50%)	38
6.	Толщина МЖП (в см)	1,26±0,17	1,16±0,11 (0,9-1,5)	1,19±0,12 (0,9-1,5)	1,25±0,20 (1,0-1,5)	1,16±0,34 (1,03-1,3)	

		(0,9-1,5)					
7.	Число случаев (%) с увеличением размеров МЖП более 1,2 см	12 (52,5%)	2 (18,2%)	9 (39,1%)	4 (40%)	1 (25%)	28
8.	Толщина ЗСЛЖ (в см)	1,17±0,12 (0,9-1,5)	1,16±0,10 (0,9-1,5)	1,17±0,13 (0,9-1,5)	1,29±0,23 (1,0-1,9)	1,17±0,35 (0,9-1,5)	
9.	Число случаев (%) с увеличением размеров ЗСЛЖ более 1,2 см	7 (30,4%)	2(18,2%)	10 (43,5%)	5 (50%)	0	24
10.	Число случаев с гипертрофией ЛЖ (%)	19 (70%)	6 (50%)	13 (56,5%)	8(72,7%)	2 (50%)	48
11.	Число случаев с расширением полости ЛЖ (%)	3 (12%)	0	5 из 23 (21,7%)	2 из 11 (18,2%)	0	10
12.	КДР ЛЖ(в см)	4,97±0,44 (3,7-5,6)	4,81±0,37 (3,4-5,6)	4,98±0,51 (4,0-6,2)	4,80±0,38 (3,4-5,8)	4,70±0,62 (4,2-5,2)	
13.	Количество случаев (%) увеличения КДР ЛЖ более 5,8 см	0	0	1 из 23 (4,3%)	0	0	1
14.	Диастолическая дисфункция	15 из 25 (60%)	5 из 12 (41,7%)	13 из 23 (56,5%)	5 из 11 (45,4%)	1 из 4	39

	ЛЖ I типа (количество случаев, %)						
15.	Фракция выброса ЛЖ (в %)	60,8±1,7 (56-68)	65,4±2,5 (59-78)	63,7±2,0 (57-73)	65,7±2,3 (59-75)	62,2±4,9 (57-67)	

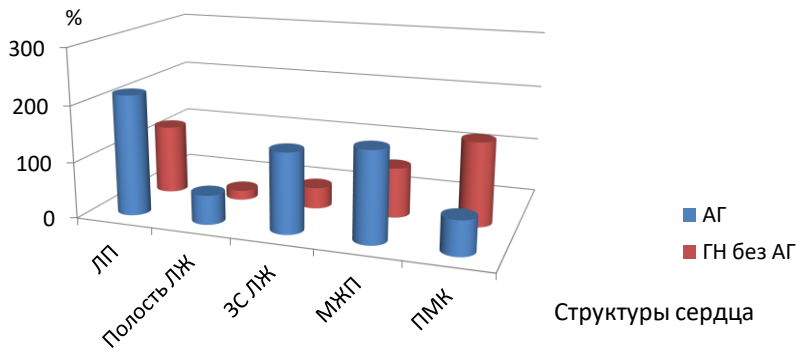


Рисунок 7. Суммарная частота изменения размеров структур и полостей сердца и пролапса митрального клапана в 5 группах больных ГН с АГ и 5 группах с нормотензией по данным трансторакальной эхокардиографии (в процентах)

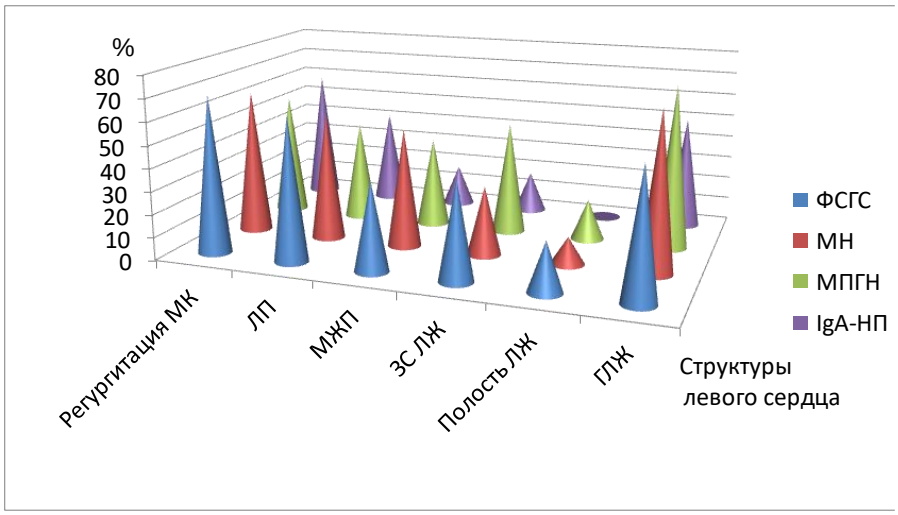


Рисунок 8. Частота (в процентах) патологии структур левого сердца, гипертофии левого желудочка и регургитации на митральном клапане в 4 группах больных гломерулонефритом с артериальной гипертензией

Таблица 12.

Данные трансторакальной эхокардиографии в 5 группах больных гломерулонефритом и нормотензией (левые отделы сердца) (N=43)

№№	Патология ССС (количество больных, %)	МН	IgA-нефропатия	ФСГС	МПГН	БМИ	Всего
0.	Число больных	12	8	14	3	6	43
1.	ПМК 1 -2 ст.	3 из 12 (25%)	1 из 8 (37,5%)	6 из 14 (42,8%)	1 из 3	2 из 6 (33,3%)	13
2.	Частота случаев (процент) регурги-тации на митра-льном клапане 1-2 степени	6 из 12 (50%)	3 из 8 (37,5%)	8 из 14 (57,1%)	2 из 3	3 из 6 (50%)	22
3.	Частота случаев (процент) регурги-тации на аорта-льном клапане 1-2 степени	0	0	1 из 14 (7,1%)	0	0	1
4.	Размер левого предсердия(см)	4,07±0,22 (3,5-4,7)	3,46±0,08 (3,2-3,8)	3,76±0,15 (2,0-5,4)	3,51±0,41 (3,4-4,2)	4,05±0,54 (3,2-5,0)	
5.	Число случаев(процент) с увеличением размеров ЛП более 4,0 см	6 из 12(50%)	0	2 из 14 (14,3,%)	1 из 3	3 из 6(50%)	12
6.	Толщина МЖП (в см)	1,15±0,11 (0,7-1,5)	0,94±0,07 (0,8-1,3)	1,03±0,10 (0,8-1,3)	1,0±0,26 (0,8-1,1)	0,98±0,32 (0,7-1,3)	
7.	Число случаев (процент) с	4 из 12 (33,3%)	2 из 8 (25%)	2 из 14 (14,3%)	0	1 из 6 (16,7%)	9

	увели-чением размеров МЖП более 1,2 см						
8.	Толщина ЗСЛЖ (в см)	1,14±0,10 (0,8-1,5)	1,02±0,09 (0,8-1,25)	0,99±0,08 (0,8-1,25)	1,0±0,27 (0,8-1,1)	0,98±0,35 (0,8-1,1)	
9.	Число случаев (процент) с увели-чением размеров ЗСЛЖ более 1,2 см	2 из 12 (16,7%)	1 из 8 (12,5%)	1 из 14 (7,1%)	0	0	4
10.	Число случаев с гипертрофией ЛЖ(процент)	6 из 12(50%)	3 из 8(37,5%)	3 из 14 (21,4%)	1 из 3	1 из 6 (16,7%)	14
11.	Расширение полости ЛЖ	2 из 12 (16,7%)	0	0	0	0	2
12.	КДР ЛЖ(в см)	5,13±0,52 (4,3-7,4)	4,67±0,31 (4,0-5,4)	4,38±0,40 (2,3-5,4)	4,53±0,51 (3,4-5,4)	4,37±0,73 (3,6-5,2)	
13.	Частота случаев(процент) увеличения КДР ЛЖ более 5,8 см	2 из 12 (16,7%)	0	0	0	0	2
14.	Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа(частота,про-цент)	5 из 12 (41,7%)	1 из 8 (12,5%)	2 из 14 (14,2%)	0	1 из 6 (16,7%)	9
15.	Фракция выброса ЛЖ (в %)	58,8±2,6 (40-72)	65,2±2,3 (59-72)	66,4±3,7 (57-73)	68,0±4,8 (61-72)	64,8±6,7 (60-72)	

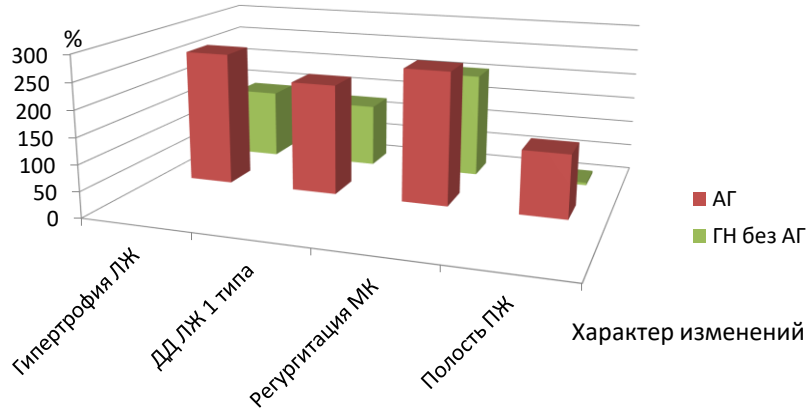


Рисунок 9. Частота в процентах диагностики гипертрофии левого, расширения правого желудочков сердца, изменений внутрижелудочковой гемодинамики по суммарным данным в 5 группах больных гломерулонефритом с гипертензией и 5 группах с нормальным АД методом Эхо-КГ

Данные таблиц свидетельствуют о достоверно большей частоте патологических изменений левых отделов сердца у больных ГН с артериальной гипертензией по сравнению с пациентами без неё. Наиболее выраженные отличия касались частоты митральной регургитации ($p<0,001$), увеличения левого предсердия ($p<0,001$), утолщения межжелудочковой перегородки ($p<0,001$), задней стенки ЛЖ ($p<0,001$), увеличения массы миокарда ЛЖ ($p<0,001$), расширения полости ЛЖ ($p<0,01$) и диастолической дисфункции 1 типа ($p<0,001$).

При межгрупповом сравнении однотипных форм ГН с и без АГ достоверные различия установлены:

– при IgA-нефропатии по частоте ПМК (на 29,2%, $p<0,03$), увеличения ЛП (на 18,2%, $p<0,05$), гипертрофии МЖП (на 20,9%, $p<0,05$), диастолическая дисфункция 1 типа (ДД 1 типа) (на 29,2%, $p<0,03$);

– при ФСГС по увеличению ЛП (на 24,8%, $p<0,03$), гипертрофии МЖП (на 24,8%, $p<0,03$), гипертрофии ЛЖ (на 35,1%, $p<0,01$), расширению ЛЖ (на 21,7%, $p<0,05$), ДД 1 типа (на 42,3%, $p<0,01$);

– при МПГН по гипертрофии МЖП (на 40%, $p<0,01$), утолщению ЗСЛЖ (на 50%, $p<0,001$), расширению ЛЖ (на 18,2%, $p<0,05$), ДД 1 типа (на 45,4%, $p<0,01$);

– при МН по гипертрофии ЛЖ (на 20%, $p<0,05$), ДД 1 типа (на 28,3%, $p<0,03$).

Можно сделать вывод, что при ГН с АГ достоверно чаще выявлялись изменения структуры и функции левых отделов сердца, включая митральную регургитацию, увеличение ЛП, гипертрофию ЛЖ (МЖП и ЗСЛЖ), расширение ЛЖ и диастолическую дисфункцию. Наиболее выраженные нарушения зафиксированы при ФСГС, реже – при МН и МПГН. Минимальная частота патологии — у пациентов с БМИ.

Сведения о состоянии правых отделов сердца, полученные в исследовании больных ГН с АГ и нормотензией приведены в табл. 13.,14.

Таблица 13.

Данные трансторакальной эхокардиографии в 5 группах больных гломерулонефритом и АГ (правые отделы сердца) (N=76)

№№	Патология ССС (количество больных %)	МН	IgA-нефропатия	ФСГС	МПГН	БМИ	Всего
0.	Число больных	25	13	23	11	4	76
1.	Размер ПЖ (в см)	3,10±0,23 (2,0-4,4)	2,75±0,11 (2,3-3,5)	2,97±0,17 (2,3-4,6)	2,90±0,15 (2,2-3,4)	2,70±0,34 (2,60-2,90)	
2.	Частота случаев (%) увеличения ПЖ более 3,1 см	8 из 21 (38,1%)	2 из 12 (16,7%)	8 из 23 (34,7%)	3 из 9 (33,3%)	0	21
3.	Частота случаев (%) регургитации на трикуспи-дальном клапане 1-2 степени	11 из 25 (44%)	8 из 12 (66,7%)	14 из 23 (60,9%)	8 из 11 (72,7%)	2 из 4	43
4.	Частота случаев (%)	0	0	3 из 23 (13%)	3 из 11 (27,3%)	2 из 4	8

	регургитации на клапане легочной артерии 1-2 степени						
5.	Легочная АГ(частота случаев, процент)	1 из 25 (4%)	0	1 из 23 (4,3%)	1 из 11 (9,1%)	0	3

Таблица 14.

Данные трансторакальной эхокардиографии в 5 группах больных гломерулонефритом и нормотензией (правые отделы сердца) (N=43)

№№	Патология ССС (число больных, %)	МН	IgA-нефропатия	ФСГС	МПГН	БМИ	Всего
0.	Число больных	12	8	14	3	6	43
1.	Размер ПЖ (в см)	2,91±0,23 (2,4-3,6)	2,77±0,19 (2,4-3,2)	2,82±0,22 (2,0-4,5)	3,3±0,35 (2,5-4,5)	3,15±0,57 (2,6-3,7)	
2.	Частота случаев (%) увеличения ПЖ более 3,1 см	1 из 12 (8,3%)	1 из 8 (12,5%)	1 из 13 (7,7%)	1 из 3	2 из 6 (33,3%)	6
3.	Частота случаев (%) регургитации на трикуспи-дальном клапане 1-2 степени	4 из 12 (33,3%)	3 из 8 (37,5%)	9 из 14 (64,3%)	2 из 3	3 из 6 (50%)	21
4.	Частота случаев (%) регургитации на клапане	0	2 из 8 (25%)	2 из 14 (14,2%)	1 из 3	0	5

	легочной артерии 1-2 степени						
5.	Легочная АГ(частота случаев, %)	0	0	1 из 14 (7,1%)	0	0	1

Увеличение размеров правого желудочка (ПЖ) достоверно чаще выявлялось у пациентов с гломерулонефритом (ГН), осложнённым артериальной гипертензией (АГ) — 122,8% против 78,5% без АГ (различие 44,3%, $p<0,01$). Максимальные размеры ПЖ отмечены при мембранозной нефропатии (МН) с АГ (3,10±0,23 см), минимальные — при болезни минимальных изменений (БМИ) (2,70±0,34 см), но различие недостоверно ($p>0,1$).

Частота увеличения ПЖ была достоверно выше у пациентов с АГ и МН, ФСГС и МПГН по сравнению с IgA-нефропатией и БМИ (различия 18–21,4%, $p<0,05$–$0,01$). У нормотензивных больных увеличение ПЖ чаще выявлялось при БМИ (33,3%), достоверно чаще, чем при других формах ($p<0,05$–$0,03$). Сравнение однотипных форм ГН с и без АГ показало достоверное увеличение частоты признака при МН и ФСГС (на 29,8% и 27%, $p<0,02$).

Регургитация на трикуспидальном клапане также достоверно чаще встречалась при АГ — 56,6% против 48,8% (различие 49,6%, $p<0,001$), особенно при МПГН (72,7%), достоверно чаще, чем при МН (на 28,7%, $p<0,02$). У нормотензивных чаще регистрировалась при ФСГС (64,3%), достоверно выше, чем при МН и IgA-нефропатии ($p<0,02$–$0,03$). Существенное различие между однотипными формами ГН с и без АГ выявлено только при IgA-нефропатии ($p<0,03$).

Регургитация на клапане лёгочной артерии диагностировалась реже, без достоверных различий между группами (50,3% при АГ и 49,2% без; $p>0,5$), за исключением IgA-нефропатии ($p<0,03$).

Лёгочная гипертензия чаще отмечалась у пациентов с АГ (17,4% против 7,1%), однако достоверных отличий между группами не выявлено.

Таким образом, наиболее выраженные признаки нарушений внутрисердечной гемодинамики при АГ — увеличение ПЖ и регургитация на трикуспидальном клапане, особенно при МПГН, МН, ФСГС и IgA-нефропатии.

3.4. **Данные о частоте нарушений сердечного ритма, проводимости по данным ЭКГ в покое и состояние сосудов глазного дна по данным офтальмоскопии у больных ГН с синдромом АГ и нормотензией**

Таблица 15.

Показатели ЭКГ и состояния сосудов глазного дна у больных в 5 группах больных гломерулонефритом и АГ

№№	Патология, показатель	МН	IgA-нефропатия	ФСГС	МПГН	БМИ	Всего
	Число больных	30	17	24	16	8	95
1.	Синусовый ритм	29 из 30 (96,7%)	17 из 17 (100%)	24 из 24 (100%)	15 из 16 (93,7%)	8 из 8 (100%)	93
2.	Синусовая брадикардия	4 из 30 (13,3%)	3 из 17 (17,6%)	0	3 из 16 (18,7%)	1 из 8 (12,5%)	11
3.	Синусовая тахикардия	3 из 30(10%)	0	0	0	1 из 8 (12,5%)	4
4.	Фибрилляция пред-сердий	1 из 30 (3,3%)	0	0	1 из 16 (6,3%)	0	2
5.	Синдром ранней реполяризации желудочков	0	0	0	0	1 из 8 (12,5%)	1

6.	Экстрасистолия суправентрикулярная (СВ) и желудочковая(ЖЭ)	СВ - 3 из 30(10%) ЖЭ-1 из 30 (3,3%)	1 из 17(5,9%) СВ	0	1 из 16 (6,2%) СВ	1 из 8 (12,5%) СВ	7
7.	Нарушение атрио-вентрикулярного проведения	1 из 30(3,3%) 1 степени	0	0	1 из 16 (6,2%)	0	2
8.	Нарушение внутрижелудочковой проводимости	6 из 30 (20%)	1 из 17 (5,9%)	3 из 24 (12,5%)	1 из 16 (6,2%)	0	11
9.	Рубцовые изменения миокарда ЛЖ	2 из 30 (6%)	0	0	0	0	2
10.	Изменения реполяризации миокарда ЛЖ	6 из 30 (20%)	2 из 17(11,8%)	1 из 24(4,2%)	1 из 16 (6,2%)	1 из 8 (12,5%)	11
11.	ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ	2 из 30(6,6%)	0	0	2 из 16 (12,5%)	0	4
12.	Ангиопатия сосудов глазного дна	10 из 11(90,9%)	8 из 11(72,7%)	10 из 14(71,4%)	3 из 6 (50%)	2 из 2 (100%)	33

Таблица 16. ЭКГ и глазное дно в 5 группах больных гломерулонефритом при нормотензии

№ №	Патология, показатель	МН	IgA-нефропатия	ФСГС	МПГН	БМИ	Всего
	Число больных	18	11	12	6	17	64
1.	Синусовый ритм	18 из 18(100%)	11 из 11(100%)	12 из 12 (100%)	6 из 6 (100%)	17 их 17 (100%)	64
2.	Синусовая брадикардия	0	3 из 11 (27,3%)	1 из 12 (8,3%)	1 из 6 (6,7%)	1 из 17 (5,9%)	6

3.	Синусовая тахикардия	0	1 из 11 (11%)	1 из 12 (8,3%)	0	2 из 17 (11,8%)	4
4.	Фибрилляция пред-сердий	0	0	0	0	0	0
5.	Синдром ранней реполяризации желудочков	1 из 18(5,5%)	1 из 11 (11%)	2 из 12 (16,7%)	2 из 6 (33,3%)	0	6
6.	Экстрасистолия суправентрикулярная (СВ) и желудочковая(ЖЭ)	1 из 18(5,5%) СВ	0	0	0	0	1
7.	Нарушение атрио-вентрикулярного проведения	0	0	0	0	0	0
8.	Нарушение внутрижелудочковой проводимости	1 из 18(5,5%)	0	1 из 12 (8,3%)	0	1 из 17 (5,9%)	3
9.	Рубцовые изменения миокарда ЛЖ	0	0	0	0	0	0
10.	Изменения реполяризации ЛЖ	6 из 18 (33,3%)	1 из 11 (11%)	2 из 12 (16,7%)	1 из 6 (6,7%)	2 из 17 (11,8%)	12
11.	ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ	2 из 18(11,1 %)	0	0	1 из 6 (6,7%)	0	3
12.	Ангиопатия сосудов глазного дна	6 из 12(50%)	3 из 6(50%)	7 из 8 (87,5%)	2 из 2 (100%)	4 из 7 (57,1%)	22

Рисунок 10. Суммарная частота (в %) некоторых ЭКГ признаков патологии, достоверно различающихся между группами больных ГН с АГ и без АГ.

Синусовый ритм сохранялся у большинства пациентов с ГН, не зависел достоверно от наличия АГ. Синусовая брадикардия встречалась чаще при АГ (62,1% против 48,2%), но различия были недостоверными. Частота тахикардии также существенно не различалась.

Синдром ранней реполяризации желудочков достоверно чаще наблюдался при ГН без АГ (66,5% против 12,5%, $p<0,001$), особенно при МПГН (33,3%, $p<0,02$).

Экстрасистолия регистрировалась чаще у пациентов с АГ (27,9%, $p<0,05$), но между формами ГН различий не было. Нарушения атриовентрикулярной проводимости выявлялись только при АГ (9,5%), без достоверных различий.

Изменения внутрижелудочковой проводимости и блокады пучка Гиса чаще регистрировались при АГ (44,6% против 15,2%, $p<0,02$), максимум — при МН.

Признаки рубцовых изменений миокарда ЛЖ были редкими, тогда как изменения его реполяризации чаще встречались при нормотензии (79,5% против 54,7%, $p<0,03$).

Гипертрофия ЛЖ по ЭКГ выявлялась редко, но только при МН и МПГН.

Ангиопатия сосудов сетчатки была частой находкой у всех пациентов (среднее — 68,9% на группу), чаще при АГ (различие 40,4%, $p<0,01$), особенно у больных с БМИ. Достоверные различия по формам и при сравнении однотипных ГН с и без

АГ выявлены в группах с МН, IgA-нефропатией и БМИ (p<0,01–0,05).

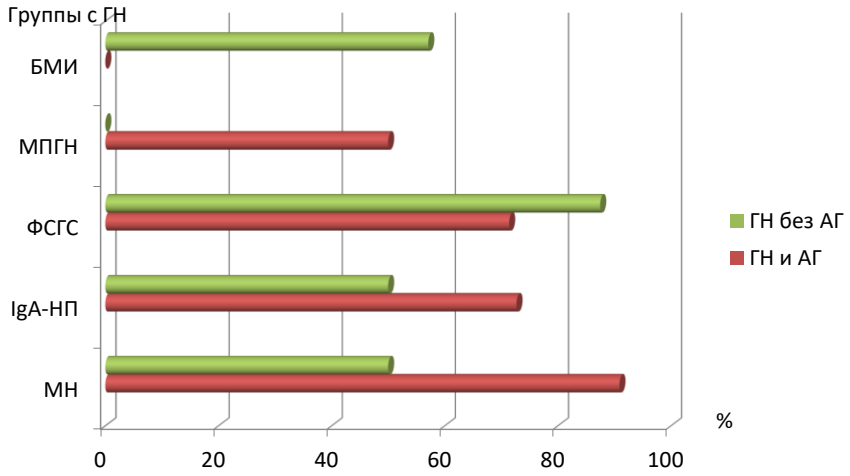


Рис. 11. Частота выявления признаков ангиопатии сосудов сетчатки в 5 группах больных с различными морфологическими вариантами гломерулонефрита с артериальной гипертензией и в 5 группах с нормотензией

При ГН, осложнённом АГ, достоверно чаще регистрировались внутрижелудочковые блокады, блокады ножек пучка Гиса и экстрасистолия. У пациентов без АГ преобладали синдром ранней реполяризации и изменения конечной части желудочкового комплекса.

Ангиопатия сетчатки чаще наблюдалась при АГ, но и при нормотензии встречалась часто, а при МПГН без АГ — даже достоверно чаще, чем при той же форме с АГ.

По данным УЗИ и УЗДГ, при ГН с АГ достоверно чаще выявлялись повышение эхогенности почек, нарушение дифференцировки коркового и мозгового слоёв, объёмные образования (кисты, гематомы), а также неровный контур и деформация почек. Эти признаки особенно выражены при МН, МПГН и IgA-нефропатии, с достоверными различиями в сравнении с аналогичными формами ГН без АГ.

3.5 Результаты оценки структуры почек и почечного кровотока по данным УЗИ и УЗДГ

Таблица 17. Оценка структуры почек и почечного кровотока по данным УЗИ и УЗДГ у пациентов с АГ в 5 группах с различными морфологическими вариантами ГН

№№	Патология, показатель	МН	IgA-нефро-патия	ФСГС	МПГН	БМИ
1.	Число больных	31	16	32	12	8
УЗИ почек						
2.	Эхогенность почки:					
	нормальная	15 из 31 (48,5%)	5 из 16 (31,2%)	17 из 32 (53,1%)	2 из12 (16,7%)	4 из 8 (50%)
	средняя	5 из 31 (16,1%)	4 из 16 (25%)	5 из 32 (15,6%)	5 из12 (41,7%)	1 из 8 (12,5%)
	повышенная	11 из 31 (35,4%)	7 из 16 (43,7%)	10 из 32 (31,2%)	5 из 12 (41,7%)	3 из 8 (37,5%)
3.	Дифференцировка коркового и мозгового вещества:					
	сохранена	22 из 31 (71%)	6 из 16 (37,5%)	14 из 32 (43,7%)	5 из 12 (41,7%)	6 из 8 (75%)
	сглажена	8 из 31 (25,8%)	9 из 16 (56,3%)	14 из 32 (43,7%)	6 из 12 (50%)	2 из 8 (25%)
	отсутствует	1 из 31 (3,2%)	1 из 16 (6,2%)	4 из 32 (12,6%)	1 из 12 (8,3%)	0
4.	Неровность контура почки	3 из 31 (9,7%)	1 из 16 (6,2%)	1 из 32 (3,1%)	1 из 12 (8,3%)	1 из 8 (12,5%)
5.	Киста(кисты) почек	10 из 31 (32,2%)	3 из 16 (18,7%)	2 из 32 (6,2%)	4 из 12 (33,3%)	0
6.	МКБ	1 из 31	1 из 16	1 из 32	0	0

		(3,2%)	(6,2%)	(3,1%)		
7.	Нефроптоз	0	2 из 16 (12,5%)	0	1 из 12 (8,3%)	1 из 8 (12,5%)
УЗДГ сосудов почек						
1.	Объемный кровоток: норма снижен	 11 из 12 (91,7%) 1 из 12 (9,3%)	 4 из 4	 11 из 11	 3 из 3	 4 из 4
2.	Внутрипочечный кровоток норма	12 из 12	4 из 4	11 из 11	3 из 3	4 из 4
3.	Артерии без патологии Уплотнение артерии Стеноз артерии Стеноз инфраренальной АО	 11 из 12 (91,7%) 1 из 12 (9,3%) 1 из 12 (9,3%) 1 из 12 (9,3%)	 3 из 4 1 из 4 0 0	 10 из 11 (90,9%) 1 из 12 (9,1%) 0 0	 3 из 3 0 0 0	 4 из 4 0 0 0
5.	Сопротивление почечных артерий: норма увеличение	 11 из 12 1 из 12 (9,3%)	 4 из 4 0	 12 из 12 0	 3 из 3 0	 4 из 4 0
6.	Вены без патологии	12 из 12	4 из 4	12 из 12	3 из 3	4 из 4

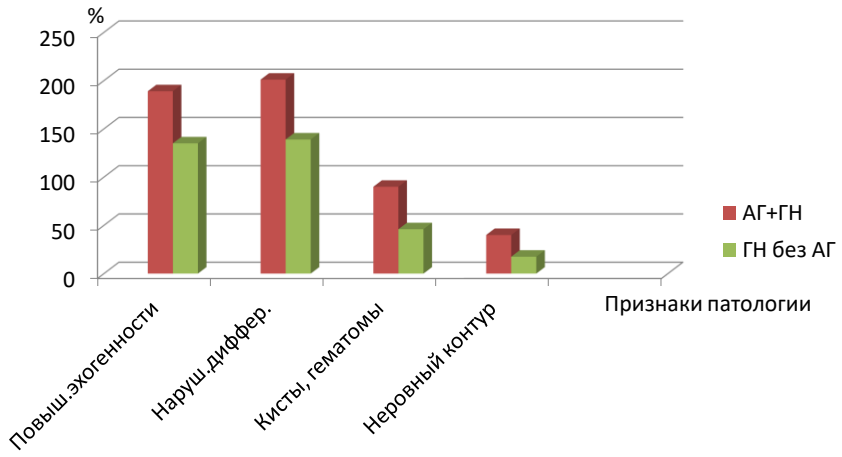


Рисунок 12. Суммарные по 5 группам больных показатели частоты патологических изменений почек в процентах выявленные при эхосканирования у пациентов с гломерулонефритом осложненным гипертензией и с нормальным АД.

При сравнительном анализе показателей УЗДГ сосудов почек у 34 пациентов с ГН, осложнённым АГ, и 17 пациентов без АГ, выявлены следующие особенности: в группе с АГ изменения сосудистого почечного кровотока регистрировались у 14,6% больных. В частности, у двух пациентов выявлено уплотнение стенок почечной артерии, в одном случае – стеноз почечной артерии, ещё в одном – стеноз инфраренального отдела аорты, а также в одном случае (при МН и ФСГС) диагностированы признаки повышения сосудистого сопротивления с уменьшением объёмного кровотока в обеих почках.

В группе без АГ патологические изменения сосудов отмечены только у одного пациента с МН (уплотнение стенки почечной артерии), что составило 5,9% от общего числа обследованных. Несмотря на более высокую частоту сосудистых нарушений при наличии АГ (различие — 8,7%), статистически достоверной разницы между группами не выявлено ($p>0,3$).

Таблица 18. Оценка структуры почек и почечного кровотока по данным УЗИ и УЗДГ у пациентов без АГ в 5 группах с различными морфологическими вариантами ГН.

№№	Патология, показатель	МН	IgA-нефро-патия	ФСГС	МПГН	БМИ
1.	Число больных	18	10	19	6	15
УЗИ почек						
2.	Эхогенность почки:					
	нормальная	16 из 18 (88,9%)	7 из 10 (70%)	10 из 19 (52,6%)	3 из 6 (50%)	5 из 15 (33,3%)
	средняя	0	0	2 из 19 (10,5%)	2 из 6 (33,3%)	4 из 15 (26,7%)
	повышенная	2 из 18 (11,1%)	3 из 10 (30%)	7 из 19 (36,8%)	1 из 6 (16,7%)	6 из 15 (40%)
3.	Дифференцировка коркового и мозгового вещества:					
	сохранена	12 из 18 (66,7%)	7 из 10 (70%)	11 из 19 (57,9%)	4 из 6 (66,7%)	11 из 15 (73,3%)
	сглажена	5 из 18 (27,8%)	2 из 10 (20%)	6 из 19 (31,6%)	2 из 6 (33,3%)	4 из 15 (26,7%)
	отсутствует	1 из 18 (5,5%)	1 из 10 (10%)	2 из 19 (10,5%)	0	0
4.	Неровность контура почки	1 из 18 (5,5%)	0	1 из 19 (5,3%)	0	1 из 15 (6,7%)
5.	Расширение ЧЛС	0	2 из 10 (20%)	1 из 19 (5,3%)	0	0
6.	Гематома	0	0	0	0	1 из 15 (6,7%)
7.	Киста(кисты) почек, очаги,фиброз	4 из 18 (22,2%)	0	2 из 19 (10,5%)	0	2 из 15 (13,3%)
8.	Нефроптоз	0	0	0	0	1 из 15 (6,7%)

9.	Кальцинаты,МКБ	2 из 18 (11,1%)	0	0	1 из 6 (16,7%)	0
УЗДГ сосудов почек						
1.	Объемный кровоток норма	4 из 4	3 из 3	4 из 4	0	6 из 6
2.	Внутрипочечный кровоток норма	4 из 4	3 из 3	4 из 4	0	6 из 6
3.	Артерии без патологии уплотнение артерии	3 из 4 1 из 4	3 из 3 0	4 из 4	0 0	6 из 6 0
4.	Сопротивление почечных артерий норма	4 из 4	3 из 3	4 из 4	0	6 из 6
5.	Вены без патологии	4 из 4	3 из 3	4 из 4	0	6 из 6

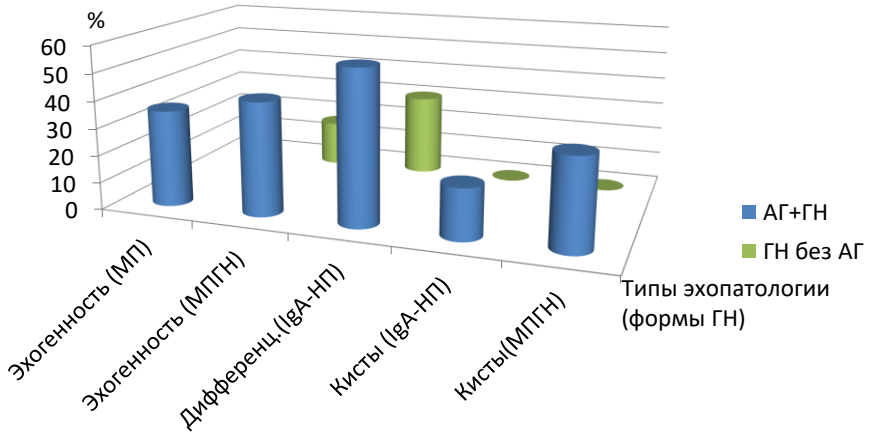


Рисунок 13. Частота (в процентах) признаков патологии почек, выявленных при УЗИ-диагностике в различных группах больных гломерулонефритом с гипертензией и нормальным уровнем АД

Таким образом, ультразвуковое исследование почек у больных с ГН и АГ выявило достоверно более высокую частоту структурных изменений — повышенной эхогенности, нарушения корково-мозговой дифференцировки, наличия кист и деформации контура — по сравнению с группами без АГ. Особенно выраженные различия зафиксированы при IgA-нефропатии и МПГН. У больных

без АГ ни один из указанных признаков не встречался чаще, чем при наличии гипертензии. Изменения почечного кровотока по данным УЗДГ были редкими и статистически не различались между группами.

3.6. Анализ результатов пункционной биопсии почек

Анализ результатов пункционной биопсии почек показал, что несмотря на общее более высокое суммарное количество выявленных гломерулярных изменений (склероз, гипертрофия, формирование полулуний) у больных ГН с АГ, достоверных различий по частоте этих признаков между группами с гипертензией и без неё получено не было. При этом, по показателю «признак–число наблюдений», гломерулярные изменения встречались с сопоставимой частотой: 20,5% при АГ и 23,3% при нормальном АД. Изменения капилляров клубочков (утолщение, склероз, сращения с капсулой Боумена) у больных с АГ встречались чаще (30%) по сравнению с группой без АГ (16,7%), однако разница оказалась статистически недостоверной ($p>0,1$). Следует отметить, что максимальная частота этих нарушений отмечалась при МН и ФСГС, что может свидетельствовать о связи данных форм патологии с сосудистым компонентом поражения. Что касается поражения мезангия, оно наблюдалось с одинаковой частотой в группах с АГ и без АГ (23,1% и 20% соответственно), но при этом достоверные различия ($p<0,05$) были выявлены внутри групп: наиболее выраженные изменения отмечались при IgA-нефропатии (37,5%), а наименьшие — при ФСГС (20%), что подтверждает морфологическую гетерогенность патогенеза гипертензии при разных вариантах ГН

Таблица 19. Данные биопсии почек у больных с АГ в 5 группах с различными морфологическими вариантами ГН

№№	Патология, показатель	МН	IgA-нефро-патия	ФСГС	МПГН	БМИ

1.	Число больных	7	8	5	12	7
2.	Склерозированные клубочки	0	4 из 8 (50%)	5 из 5 (100%)	6 из 12 (50%)	1 из 7 (14,3%)
3.	Гипертрофированные клубочки	4 из 7 (57,1%)	0	0	1 из 12 (8,3%)	0
4.	Полулуния	0	1 из 8 (12,5%)	1 из 5 (20%)	1 из 12 (8,3%)	0
5.	Утолщение и склероз капилляров клубочков	6 из 7 (85,7%)	2 из 8 (25%)	2 из 5 (40%)	3 из 12 (25%)	0
6.	Сращения капилляров с капсулой Боумена	0	2 из 8 (25%)	2 из 5 (40%)	3 из 12 (25%)	1 из 7 (14,3%)
7.	Изменения,пролифера-ция мезангия	2 из 7 (28,6%)	3 из 8 (37,5%)	1 из 5 (20%)	3 из 12 (25%)	0
8.	Склероз и повреж-дение интерстиция	4 из 7 (57,1%)	5 из 8 (62,5%)	3 из 5 (60%)	2 из 12 (16,7%)	1 из 7 (14,3%)
9.	Склероз и атрофия канальцев	2 из 7 (28,6%)	5 из 8 (62,5%)	2 из 5 (40%)	3 из 12 (25%)	0
11.	Изменение артериол и артерий, уплотнение, склероз, мукоидное набухание	0	1 из 8 (12,5%)	0	2 из 12 (16,6%)	0

Между группами с АГ и без нее частота признаков повреждения интерстиция почек была сопоставима – по 33,3%. В отдельных группах больных с АГ этот признак, с частотой более 57% выявлялся при ГН с IgA-НП, ФСГС и МН и достоверно более редко при БМИ и МПГН в 14-16% случаев($p<0,02$-$p<0,01$). Частота признака склерозирование и атрофия канальцев, по критерию признак-число наблюдений, составляла в среднем в 5 группах больных АГ с ГН – 29,3% и существенно не отличалось от показателя в группах без АГ – 26,7%. Этот признак был самым частым в группе больных с IgA-НП – в 62,5% исследований, что было достоверно выше, чем во всех других 4 группах. В однотипных группах больных

ГН с АГ и без АГ частота признака была достоверно выше у больных БМИ без АГ, на 30,7% (p<0,03). Признаки отложения в структурах почек IgA у больных ГН с АГ чаще всего выявлялись при IgA – в 37,5%, что было достоверно выше, чем при БМИ, на 23,2%, достоверно (p<0,03) и в группах МП и ФСГС (p<0,02 и p<0,02).

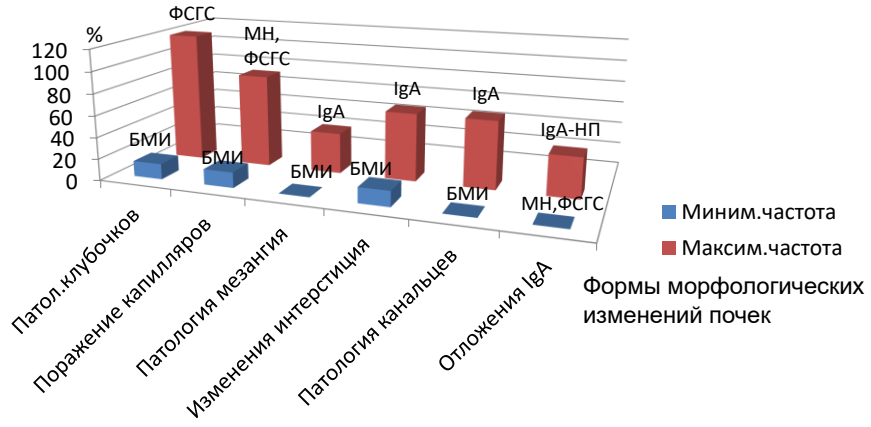


Рисунок 14. Максимальная и минимальная частота (в процентах) выявления морфологических изменений в различных группах больных гломерулонефритом и гипертензией по данным пункционной биопсии почек

Таблица 20. Данные биопсии почек у больных у больных без АГ в 5 группах с различными морфологическими вариантами ГН

№№	Патология, показатель	МН	IgA-нефро-патия	ФСГС	МПГН	БМИ
1.	Число больных	4	4	2	7	13
2.	Склерозированные клубочки	1 из 4	3 из 4	2 из 2	4 из 7 (57,1%)	3 из 13 (23,1%)
3.	Гипертрофированные клубочки	4 из 4	1 из 4	1 из 2	1 из 7 (14,3%)	0
4.	Полулуния	0	0	0	1 из 7 (14,3%)	0

5.	Гипертрофия ,ише-мия капилляров клубочков	3 из 4	1 из 4	1 из 2	1 из 7 (14,3%)	1 из 13 (7,6%)
6.	Сращения капилляров с капсулой Боумена	0	1 из 4	1 из 2	0	1 из 13 (7,6%)
7.	Изменения, пролиферация мезангия	0	0	1 из 2	3 из 7 (42,8%)	2 из 13 (15,4%)
8.	Склероз и повреждение интерстиция	3 из 4	3 из 4	1 из 2	2 из 7 (28,6%)	1 из 13 (7,6%)
9.	Склероз и атрофия канальцев	2 из 4	1 из 4	0	1 из 7 (14,3%)	4 из 13 (30,7%)
11.	Изменение артерий и артериол, уплотне-ние мукоидное на-бухание, склероз	0	2 из 4	0	3 из 7 (42,8%)	0

Морфологические изменения почек (склероз клубочков, изменения капилляров, мезангия, интерстиция и канальцев) у больных ГН с АГ не имели достоверных отличий по частоте от таковых в группах без АГ. Наиболее выраженные изменения клубочков и капилляров отмечены при ФСГС и МН, изменения мезангия, интерстиция и канальцев — при IgA-НП. Минимальная выраженность всех форм морфологических изменений зафиксирована у больных с БМИ.

3.7. Результаты сравнительной оценки биохимически и иммунологических показателей

При сравнительной оценке биохимически и иммунологических показателей, выявлено, что: IgA чаще повышался при ГН с АГ (максимально — при IgA-НП), суммарно в 254% случаев, против 241,8% без АГ; различие недостоверно ($p>0,2$). При этом достоверно чаще высокий уровень IgA встречался при АГ в группах с МН и ФСГС, а без АГ — при МПГН и БМИ (различие 20,8% и 20%, $p<0,05$). IgM был достоверно выше в группах без АГ — 92,7% против 72,5% ($p<0,05$). Максимальные

значения при АГ отмечены у МПГН и IgA-НП, достоверно выше, чем у БМИ ($p<0,05$). В группах без АГ показатели IgM были выше у IgA, БМИ и ФСГС, в то время как у МН и МПГН – нулевые значения ($p<0,02–0,01$). IgG повышался реже: 28,3% при АГ и 42,2% без АГ, различие недостоверно ($p>0,1$). Однако достоверно более высокие средние значения отмечены при МПГН и IgA-НП по сравнению с БМИ ($p<0,05–0,01$). С3-комплемент повышался реже при АГ (15,4%) и достоверно чаще без АГ (57,9%, $p<0,01$). Наиболее частое повышение — при МН, МПГН и БМИ ($p<0,05–0,01$). С4-комплемент был повышен у 89,1% больных с АГ и у 130,7% без АГ ($p<0,01$). Частота признака была максимальной у ФСГС (АГ) и БМИ (без АГ); различия с другими группами достоверны ($p<0,05–0,001$). В парных группах ГН достоверное превышение при АГ выявлено только у ФСГС (на 27,1%, $p<0,03$).

Таблица 21. Концентрация в периферической крови иммуноглобулинов, комплимента, мочевой кислоты, креатинина и скорость клубочковой фильтрации в 5 группах больных ГН с АГ

№№	Патология, показатель	МН	IgA-нефро-патия	ФСГС	МПГН	БМИ
0.	Номер группы ГН	1	2	3	4	5
1.	Число больных	34	18	37	26	8
2.	Концентрация IgA в сыворотке крови(мг/дл); Выше 290 мг/дл	283±48 (87-574) 11 из 24 (45,8%)	373±67 (40-670) 10 из 14 (71,2%)	276±52 (42-670) 12 из 22 (54,5%)	290±46 (202-340) 5 из 8 (62,5%)	239±39 (114-466) 1 из 5 (20%)
3.	Концентрация IgM в сыворотке крови(мг/дл); Выше 170 мг/дл	135±45* (20-611) P1-5<0,01 3 из 24 (12,5%)	122±18* (39-191) P2-5<0,03 3 из 14 (21,4%)	106±11* (33-184) P3-5<0,03 3 из 22 (13,6%)	124±17* (36-191) P4-5<0,03 2 из 8 (25%)	71±6,8* (33-124) 0

4.	Концентрация IgG в сыворотке крови(мг/дл); Выше 1400 мг/дл	828±104 (201-2263) 2 из 24 (8,3%)	954±102* (260-1385) P2-5<0,030	880±67* (333-1179) P2-5<0,030	1054±127* (624-1305) P4-5<0,010	581±73* (291-1410) 1 из 5 (20%)
5.	Концентрация C_3 –комплимента сыв.крови; Выше 180 мг/дл	134±27 (48-190) 2 из 13 (15,4%)	111±19 (41-145) 0	129±21 (93-145) 0	129±19 (111-145) 0	139±23 (106-143) 0
6.	Концентрация C_4 –комплимента сыв.крови; Выше 40 мг/дл	32,9±3,1 (2-66) 3 из 13 (23,1%)	32,1±2,7 (4-43) 2 из 11 (18,2%)	39,9±3,8 (29-60) P3-5 6 из 17 (35,3)	30,8±2,1 (4-43) 1 из 8 (12,5)	39,2±3,4 (22-49) P4-5 2 и 4
7.	Концентрация креатинина в сыв. крови(моль/л); Выше 115 ммол/л	164±35 (66-817) 19 из 34 (55,9%)	151±18 (82-312) 13 из 18 (72,2%)	192±51* (67-698) P3-5<0,05 24 из 37 (64,9%)	172±31* (80-525) P2-5<0,03 9 из 26 (56,2%)	105,5±14* (71-205) 2 из 8 (25%)
8.	СКФ(мл/мин); Ниже 60 мл/мин	50,1±4,2 (4-148) 24 из 34 (70,6%)	55,3±5,1 (20-95,7) 10 из 18 (55,5%)	49,8±3,6 (8,5-109,3) 26 из 37 (70,3%)	53,5±4,8 (9-96) 13 из 26 (50%)	62,8±5,7 (22-116,5) 4 из 8 (50%)
9.	Концентрация мочевой к-ты в сыв. крови (мкмоль/л);	407±62 (211-630) 20 из 27	474±74 (322-766) 14 из 16	446±68 (287-633) 22 из 26	495±79 (270-814) 8 из 11	392±56 (307-489) 3 из 6

	Выше 360 мкмоль/л	(74,1%)	(87,5%)	(84,6%)	(72,7%)	(50%)
10.	ГН с нефротическим синдром	9(25%)	5(26,3%)	4(10,8%)	2(12,5%)	3(37,5%)

Обозначения: достоверное различие по критериям вариационной статистики - *- $p<0,05$

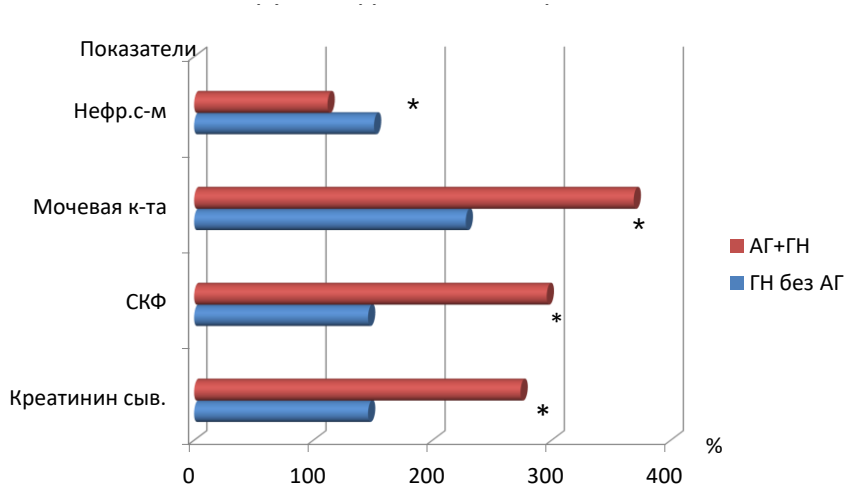


Рисунок 15. Суммарная частота диагностики нефротического синдрома, гиперурикемии, азотемии и снижения СКФ в 5 группах больных гломерулонефритом с гипертензией и без нее (в процентах)

Концентрация креатинина в 5 группах больных ГН с АГ превышала норму в 274,2% случаев, что достоверно чаще, чем в группах без АГ — 146,4% (различие 127,8%, $p<0,001$). Максимальные средние значения — при ФСГС, минимальные — при БМИ (разница 45%, $p<0,05$). У нормотензивных — максимальные значения при БМИ, минимальные при МН (различие 27,9%, $p>0,1$). В однотипных группах ГН с/без АГ достоверных различий по креатинину не отмечено. Снижение СКФ <60 мл/мин встречалось значительно чаще при АГ — 296,4% против 146,4% ($p<0,001$). При этом внутри групп с АГ и без АГ значимых различий между морфологическими формами не отмечено ($p>0,1–0,2$). Однако во всех парах

морфотипов СКФ была ниже при АГ, особенно при ФСГС (на 29,8 мл/мин, p<0,01), минимально — при IgA-НП (на 14,7 мл/мин, p<0,05).

Нефротический синдром выявлялся достоверно чаще при нормотензии — 150,6% против 112,1% при АГ (разница 38,5%, p<0,01). При АГ чаще встречался при БМИ (37,5%), реже — при ФСГС (10,8%), p<0,03. У больных без АГ НС чаще при ФСГС (45,4%) и БМИ (44,4%), реже при IgA-НП (15,4%), различие до 30,4%, p<0,02. В однотипных группах НС достоверно чаще встречался у нормотензивных больных с ФСГС — на 35% (p<0,02).

Гиперурикемия чаще выявлялась при АГ — 368,9% против 228,2% при нормотензии (различие 140,7%, p<0,001). Внутригрупповые различия по средним значениям были недостоверны, но частота аномально высоких значений различалась достоверно. При АГ максимум — при IgA-НП (87,5%), минимум — при БМИ (50%), p<0,03. Без АГ: максимум при МПГН (71,4%), минимум — при БМИ (27,3%), p<0,01. При сравнении однотипных групп достоверно чаще аномальные значения выявлялись при АГ в группах: МН — на 40,8% (p<0,01), IgA-НП — на 47,5% (p<0,01), ФСГС — на 28,4% (p<0,03), БМИ — на 22,7% (p<0,03).

Таблица 22. Концентрация в периферической крови иммуноглобулинов, комплимента, мочевой кислоты, мочевой кислоты, креатинина и скорость клубочковой фильтрации в 5 группах больных ГН с нормальным АД

№№	Патология, показатель	МН	IgA-нефро-патия	ФСГС	МПГН	БМИ
0.	Номер группы ГН	1	2	3	4	5
1.	Число больных	20	20	23	7	17
2.	Концентрация IgA в сыворотке крови(мг/дл); Выше 290 мг/дл	190±42 (96-292) 1 из 6 (16,7%)	347±69 (196-600) 6 из 9 (66,75)	262±58 (85-488) 6 из 17 (35,3%)	337±74 (269-488) 5 из 6 (83,3%)	269±52 (68-454) 4 из 10 (40%)

3.	Концентрация IgM в сыворотке крови(мг/дл); Выше 180 мг/дл	92,3±15 (50-115) 0	148±31 (94-246) 3 из 9 (33,3%)	128±27 (49-246) 5 из 17 (29,4%)	145±29 (93-174) 0	157±42 (79-295) 3 из 10 (30%)
4.	Концентрация IgG в сыворотке крови(мг/дл); Выше 1400 мг/дл	696±72 (134-1214) 0	1164±131 (381-1749) P2-5 2 из 9 (22,2%)	680±59 (134-1223) 0	1239±167 (12151650) P4-5 1 из 5 (20%)	410±33 (143-844) 0
5.	Концентрация C_3 –комплимента сыв.крови; Выше 180 мг/дл	134± 29 (97-195) 1 из 6 (16,7%)	123±16 (102-153) 0	124±15 (109-151) 0	129±22 (111-145) 1 из 5 (20%)	155±37 (113-229) 2 из 9 (21,2%)
6.	Концентрация C_4 –комплимента сыв.крови; Выше 40 мг/дл	35,7±4,3 (24-42) 2 из 6 (33,3%)	29,9±2,8 (14-45) 1 из 8 (12,5%)	35,1±3,4 (21-48) 2 из 11 (18,2%)	27,0±2,1 (15-37) 0	44,8±5,4 (21-73) 6 из 9 (66,7%)
7.	Концентрация креатинина в сыв. крови(моль/л); Выше 115 ммол/л	98,1±17 (59-158) 4 из 20 (20%)	108±21 (77-220) 6 из 20 (30%)	106,4±26 (61-274) 5 из 23 (21,7%)	114±32 (80-155) 4 из 7 (57,1%)	136±41 (54-283) 3 из 17 (17,6%)
8.	СКФ(мл/мин); Ниже 60 мл/мин	76,7±6,5 (39-185) 5 из 20 (25%)	70,3±5,2 (47-107) 6 из 20 (30%)	79,6±7,4 (25-125) 7 из 23 (30,4%)	70,6±4,8 (50-93) 1 из 7 (14,3%)	82,9±7,7 (24-123) 2 из 17 (11,8%)

9.	Концентрация мочевой к-ты в сыв. Крови(мкмоль/л); Выше 360 мкмоль/л	358±55 (181-700) 5 из 15 (33,3%)	365±62 (264-523) 4 из 10 (40%)	394±73 (243-702) 9 из 16 (56,2%)	391±68 (310-523) 5 из 7 (71,4%)	442±78 (279-590) 3 из 11 (27,3%)
10.	Больные ГН с нефротическим синдром	4(20%)	2(15,4%)	11(45,8%)	2(25%)	8(44,4%)

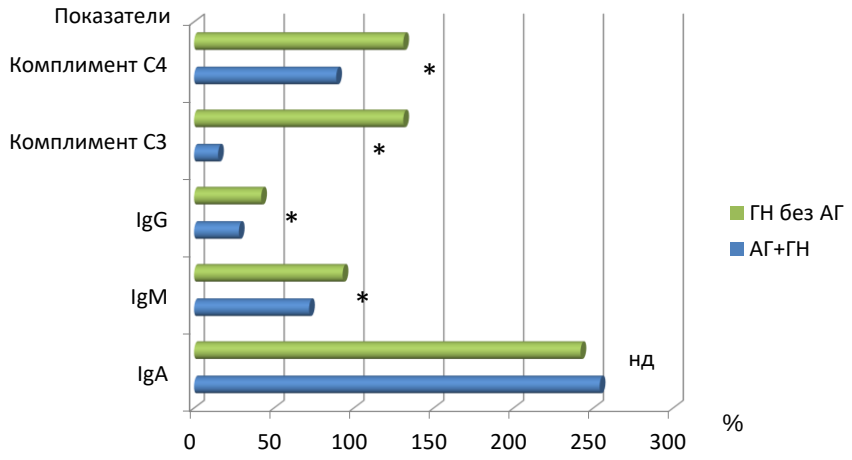


Рисунок 16. Суммарная в 5 группах частота (в %) аномально высоких концентраций иммуноглобулинов и фракций комплемента в сыворотке крови больных гломерулонефритом с АГ и нормотензией.

Таким образом, 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. Различия в уровнях сывороточных иммуноглобулинов были разнонаправленными, так частота аномально высоких значений IgA была при АГ более высокой в группах МН и ФСГС, но более низкой, чем при ГН с нормотензией - в группах с МПГН и БМИ. Высокая концентрация C_3 – комплимента достоверно чаще выявлялась в группах больных ГН без АГ.

Концентрация комплемента C_4 была выше при АГ, но только в одной группе больных - с ФСГС. Частота диагностики нефротического синдрома была достоверно выше у больных ГН без АГ, в том числе в группе больных с ФСГС.

3.8 Результаты анализа проводимой терапии у пациентов с ГН с АГ и нормотензией

Частота применения различных типов гипотензивных препаратов и средств базисной патогенетической терапии у больных АГ и без АГ с различными формами ГН приведена в табл. 23. и 24.

Таблица 23. 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-торы ангиотензин-1 рецепторов (сартаны)	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%)
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%)

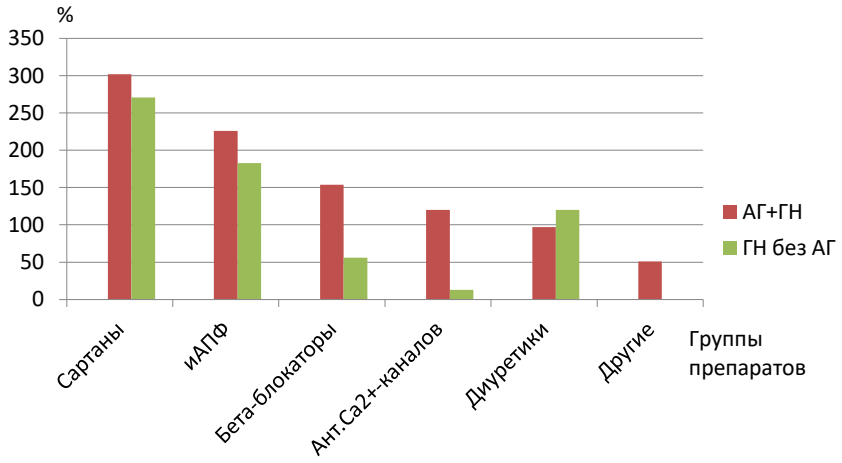


Рисунок 17. Суммарная частота назначения различных групп гипотензивных препаратов в 5 группах больных гломерулонефритом с гипертензией и 5 группах с нормотензией (в процентах).

Чаще всего из препаратов с гипотензивной активностью у больных с АГ и без АГ применялись сартаны: суммарный показатель в 5 группах больных ГН с АГ составил 302,3%, в группах больных с нормотензией – у 267,6%, различие на 34,7%, достоверно ($p<0,02$).На втором месте по частоте применения были иАПФ – при АГ показатель 5 групп суммарно составил 226,7%, в группах без АГ – 182,7%, различие на 44%, достоверно($p<0,01$). Третьей по частоте использования у больных с АГ были бета-адреноблокаторы – суммарно у 160,6% больных, в контроле – у 56,5%,различие на 104,1%, достоверно($p<0,001$). Антагонисты кальция применялись у больных АГ с суммарной частотой 120,5%, при нормотензии – у 12,7% больных, в 9,5 раз чаще, чем в контроле, достоверно, $p<0,001$. Диуретики использовали для лечения отечного и синдрома АГ у 96,6% больных, а при нормотензии – у 119,4%, реже на 22,8%, достоверно ($p<0,03$). Препараты центрального антиадренэргического действия и альфа-адреноблокаторы назначали только у больных ГН с АГ – у 38,8% и 11,8%,соответственно.

При различных типах ГН в группах с АГ сартаны чаще назначались у больных в группе с МН – в 70,6% случаев, реже всего – у больных с МПГН – у 43,7%, различие на 26,9%, достоверно ($p<0,03$). У нормотензивных больных сартаны чаще

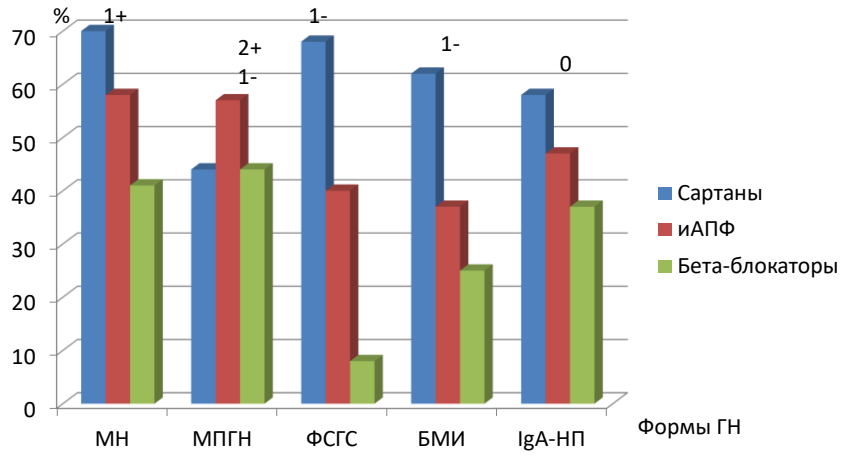
применяли в группе больных с IgA-НП – у 61,5%, реже всего – при БМИ – у 44,4%, различие на 17,1%, достоверное (p<0,05).

Ингибиторы АПФ в группах больных с АГ чаще назначали в группе с МПГН – у 57,2%, реже всего – при БМИ – у 37,5%, различие на 19,7%, достоверно(p<0,05).В группах сравнения больных ГН с нормотензией чаще всего иАПФ назначались при IgA-НП – у 46,1%, реже всего – при МПНГ – у 25%, различие на 21,1%,достоверно(p<0,05).

Бета-адреноблокаторы при АГ чаще назначали больным в группе с МН – 47%, реже всего – с ФСГС – 8,1%, различие на 38,9%, достоверное, p<0,01. В группах нормотензивных больных чаще всего терапию препаратами получали больные с МН – 20%, не получали в группе с МПГН, различие достоверно (p<0,05).

Антагонисты кальциевых рецепторов получали в группах больные с гипертензией чаще всего при МН – 32,3%, реже всего с БМИ – 12,5%, различие на 19,8%, достоверное (p<0,05). В группах нормотензивных больных максимально часто получали препараты больные в группе с IgA-НП – только 7,7%.

Диуретики в группах с АГ чаще всего назначали у больных с МН – в 44,1% случаях, наиболее редко – при IgA-НП – у 10,5%, различие на 33,6%, достоверное (p<0,02). В группах нормотензивных больных с ГН чаще всего диуретики получали больные в группе с БМИ - 61,1% и не получали препараты больные с МПГН, различие достоверное (p<0,001).



Обозначения: цифры плюс – наиболее частоте назначение препарата, чем в других группах, минус – наименее частое

Рисунок 18. Частота назначения гипотензивных препаратов 3 различных классов в 5 группах больных гломерулонефритом и гипертензией (в процентах)

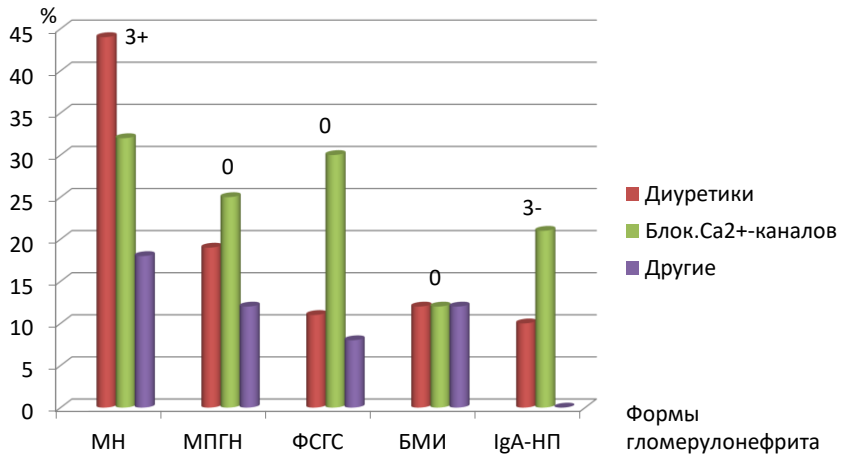


Рисунок 19. Показатели частоты применения 3 классов гипотензивных препаратов в 5 различных группах больных гломерулонефритом с гипертензией (в процентах)

Часть больных ГН с нормотензией, получавших препараты с гипотензивной активностью (АПФ-ингибиторы, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-адреноблокаторы) превышала 70% во всех исследованных группах – от 70,6% в группе с МН до 85,7% в группе с МПГН. Различия между группами не были статистически достоверными, составляя между максимальными и минимальными значениями – 15,7%($p>0,05$). Средний показатель суммарного количества классов примененных гипотензивных препаратов был самым высоким в группе больных с БМИ – 1,33 и достоверно превышал его значения в 3-х других группах – с МН, IgA-нефропатией и МПГН($p<0,03 – p<0,01$).

Таблица 24. Характер патогенетической и симптоматической терапии у нормотензивных больных с различными формами ГН

№№	Патология, показатель	МН П=20	IgA-нефро-патия П=13	ФСГС П=30	МПГН П=8	БМИ П=18
1.	Число больных	20	13	30	8	18

2.	Среднее количество классов гипотен-зивных препаратов	0,83±0,19 (0-2)	0,96±0,26 (1-3)	1,13±0,32 (0-2)	1,0±0,28 (1-2)	1,33±0,41 (0-3)
3.	Число больных по-лучавших препараты с гипотензивной активностью	14 из 20 (70,6%)	11 из 13 (84,6%)	23 из 30 (76,7%)	7 из 8 (85,7%)	15 из 18 (83,3%)
5.	Число больных (%) получавших диуретики	6 из 20 (30%)	2 из 13 (15,4%)	4 из 30 (13,3%)	0	11 из 18 (61,1%)
6.	иАПФ	9 из 20 (45%)	6 из 13 (46,1%)	10 из 30 (33,3%)	2 из 8(25%)	6 из 18(33,3%)
7.	Блокаторы ангио-тензин-1 рецепторов (сартаны)	11 из 20 (55%)	8 из 13(61,5%)	17 из 30(56,7%)	4 из 8 (50%)	8 из 18 (44,4%)
8.	Антагонисты Ca^{+2}	1 их 20 (5%)	1 из 13 (7,7%)	0	0	0
9.	Бета-блокаторы	4 из 20(20%)	2 из 13 (15,4%)	3 из 30(10%)	0	2 из 18(11,1%)
	Базисная терапия ГН					
1.	Преднизолон	9 из 20 (45%)	3 из 13(23,1%)	18 из 30 (60,0%)	0	14 из 18 (77,8%)
2.	Пульс-терапия	3 из 20(15%)	2 из 13(15,4%)	0	1 из 8(12,5%)	0
3.	Цитостатики	3 из 20(15%)	0	3 из 30(10%)	0	5 из 18 (27,8%)
4.	Ритуксимаб	4 из 20(20%)	0	4 из 30(13,3%)	0	2 из 18 (11,1%)
5.	Циклоспорин	1 из 20(5%)	0	2 из 30(6,7%)	0	0

Чаще всего в группах больных ГН с нормотензией использовались сартаны – суммарно в 5 группах - у 267,6%, реже всего – антагонисты кальция – у 12,7%. Доля больных получавших терапию сартанами была самой высокой в группе с IgA-НП – 61,5%, реже всего – у больных с БМИ – у 44,4%, различие на 17,1%, достоверно, $p<0,05$. Терапия иАПФ была проведена у 25-46,1%, чаще всего в группе больных с IgA-нефропатией, реже – у больных МПГН, различие между группами на 26,1%, достоверное ($p<0,03$). Бета-адреноблокаторы чаще всего использовались в группе больных с МН у 20% и не применялись в группе больных с МПГН, различие достоверно ($p<0,05$).Часть больных получавших диуретики, в основном с целью коррекции водно-электролитного обмена, была самой высокой в группе больных с БМИ – 61,1%, что достоверно превышало частоту назначения препаратов в группе больных с ФСГС в 4,6 раза ($p<0,001$), с МН – в 3,6 раза($p<0,001$). Терапию антагонистами кальция использовали только у 12,7% нормотензивных больных с ГН, только в группах МН и с IgA-НП, табл. 24.

Таким образом, комбинированную терапию различными классами гипотензивных препаратов чаще всего использовали у больных АГ с МН и МПГН формами ГН, реже всего – в группе больных с IgA-НП. Наибольшая эффективность гипотензивного лечения, оцениваемая по отношению степени снижения систолического и диастолического АД к количеству примененных классов гипотензивных препаратов, наблюдалась при таких формах ГН, как ФСГС и МПГН, самой низкой она была в группе с БМИ. Самыми часто назначаемыми с гипотензивной целью у больных АГ с ГН были сартаны, иАПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и диуретики, в порядке убывания. У нормотензивных больных с ГН диуретики назначались достоверно чаще, чем при ГН с АГ, с целью коррекции водно-электролитного обмена. У больных с АГ наличие такой формы ГН, как МН, чаще всего являлось основанием для проведения комбинированной гипотензивной терапии, а БМИ – для попытки нормализации АД одним классом гипотензивных препаратов. В группах нормотензивных больных с

ГН комбинация препаратов с гипотензивной активностью чаще всего назначалась при IgA-НП - для лечения протеинурии и водно-электролитных нарушений, а реже всего – при МПГН. Число примененных классов таких препаратов – было самым значительным в группе с БМИ, а наименьшим – у больных ГН с МП формой.

Базисную патогенетическую терапию у больных ГН с АГ чаще всего проводили преднизолоном, суммарно – у 245,8% больных в 5 группах, а из них чаще всего - в группе с БМИ – у 75%, реже всего – при МН – у 38,2%, различие на 36,8% ($p<0,02$). У нормотензивных больных с ГН в 5 группах частота использования этой терапии составляла суммарно 206,2%, достоверно реже по сравнению с группами с АГ, на 39,6%, различие достоверно ($p<0,02$).Среди этих групп чаще всего терапию преднизолоном проводили у больных с БМИ – в 77,8% и не применяли препарат в группе с МПГН,различие достоверно($p<0,001$). При сравнении частоты этого вида терапии в однотипных группах ГН с АГ и без нее установлено, что при двух формах ГН – IgA-НП и МПГН преднизолон чаще назначался при наличии АГ, различие на 19% ($p<0,05$) и на 50%($p<0,001$), соответственно. В группе с ФСГС чаще эту терапию проводили у нормотензивных больных, на 19,5%($p<0,05$), рис.21.

Рисунок 20. Суммарная частота назначения препаратов базисной терапии в 5 группах больных гломерулонефритом с АГ и 5 группах с нормотензией (в процентах).

Стероидную пульс-терапию метилпреднизолоном проводили в 5 группах больных ГН с АГ суммарно в 77,7% случаев, из них чаще всего у больных ФСГС – в 21,6% случаев, реже всего – с IgA-ГН – у 10,5%, различие между группами недостоверно. В 5 нормотензивных группах больных ГН этот показатель составил суммарно 42,9% случаев, что было на 34,8% меньше, чем в группах с АГ, достоверно ($p<0,02$). Чаще всего в группах без АГ пульс-терапию проводили у больных с IgA-НП – у 15,4% больных и не применяли в группе больных с ФСГС, различие недостоверно. При сравнении частоты этого вида терапии в однотипных группах ГН с АГ и без нее различия были отмечены только при ФСГС, на 21,6% ($p<0,05$).

Лечение цитостатиками проводили в 5 группах больных АГ суммарно у 20,5% больных, в 5 группах нормотензивных больных с ГН чаще, суммарно - у 52,8%, различие на 32,3%, достоверное, $p<0,02$.При этом наиболее часто в группе с БМИ – у 27,8% и достоверно реже в группах ФСГС,МПГН и IgA-нефропатией ($p<0,03$-$p<0,05$).

Терапию ритуксимабом в 5 группах больных с АГ и ГН суммарно проводили у 77%, достоверно чаще, чем в 5 группах без АГ – у 44,7%, различие на 32% ($p<0,02$).Чаще всего рутуксимаб назначали в группе больных БМИ – у 37,5% больных, отличие от всех других 4 групп достоверное ($p<0,03$-$p<0,05$). У нормотензивных больных с ГН терапию препаратом чаще всего применяли в группе с МН – у 20% больных, напротив, препарат не назначали в группах с IgA-НП и МПГН, различие достоверное. При сравнении частоты этого вида терапии в однотипных группах ГН с АГ и без нее препарат чаще назначался в группе с БМИ, на 26,4%, достоверно ($p<0,03$).

Препарат циклоспорин суммарно в 5 группах больных с АГ и ГН назначали в 38% случаев и реже – в 23,4% случаев в 5-ти группах без АГ, различие на 14,4% недостоверное($p>0,1$). Не было достоверных различий в частоте назначения препарата ни в группах ГН с АГ, ни в группах без АГ.

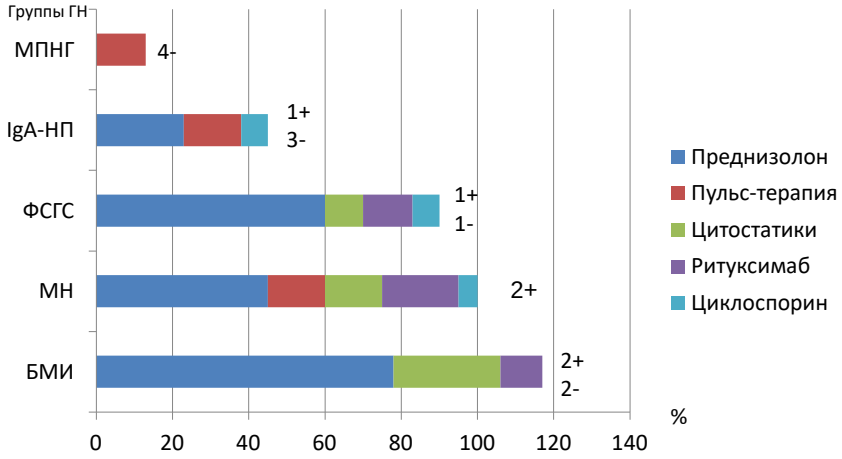
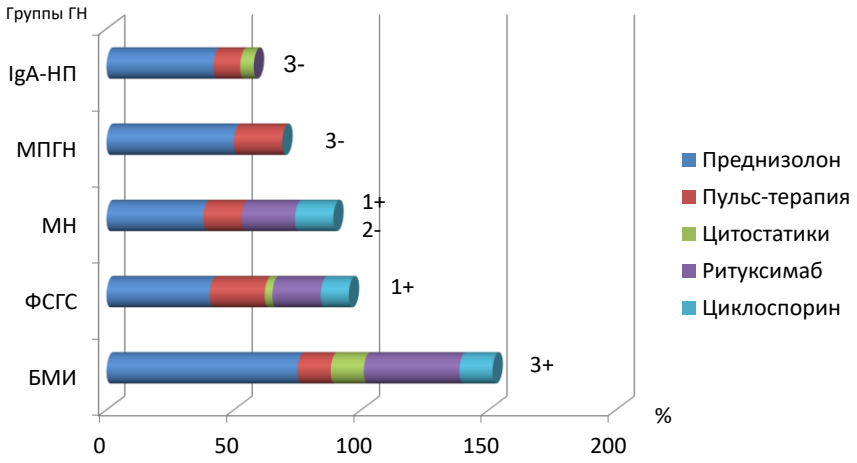


Рисунок 21. Частота назначения препаратов базисной терапии в группах больных гломерулонефритом с гипертензией (в процентах).



Риунок 22. Частота назначения препаратов базисной терапии в группах больных гломерулонефритом с нормотензией (в процентах).

Таким образом, базисную терапию ритуксимабом и стероидами, в том числе пульс-терапию, согласно среднему показателю в 5 группах, чаще проводили у больных ГН с АГ, по сравнению с идентичными группами больных с нормальным АД. Из отдельных форм гломерулонфрита чаще такой тип терапии чаще назначался в группах больных АГ с БМИ (двух классов 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, по средним показателям в 5 группах, чаще лечили больных ГН с нормальным АД.

После стационарного курса после проведения патогенетической и симптоматической гипотензивной терапии степень снижения АД была различной в группах больных ГН с АГ. Средние значения систолического АД(сАД) достоверно снизились по сравнению с исходным уровнем, в группах ФСГС, МПГН и МН – на 22,5-17,9% ($p<0,03$-$p<0,05$). В группах с IgA-нефропатией и БМИ уровень сАД снижался недостоверно – на 5,4-5,8% ($p<0,3$).По нашим данным, такое различие было связано с более исходно низким до лечения сАД в этих двух группах – 130 мм рт.ст. При оценке степени гипотензивного эффекта с группах больных с различными вариантами ГН было отмечено наиболее выраженное снижение сАД в группе ФСГС, достоверно по сравнению с группой IgA-нефропатии, на 17,1%($p<0,05$), различия между 3 группами больных не было достоверным. Уровень диастолического АД (дАД) выражено снижался в группах на 5,4-16,8%, максимально в группе с IgA-нефропатией, различие с тенденцией к достоверности ($p>0,05$), табл 25.

Средние значения показателя - число примененных классов гипотензивных препаратов - было самым высоким у больных с группе с МН – 2,83, наименьшим – в группе больных с IgA-нефро-патией – 1,63. Различия в группе больных с МН были достоверными от показателей всех 4-х групп ($p<0,05$-$p<0,001$). Больным с МН чаще всего назначали диуретики, как с целью терапии синдрома АГ, так и отечного синдрома – у 38,9%, что было достоверно чаще, чем в других группах больных ГН, кроме БМИ.

Показатель эффективности гипотензивной терапии, рассчитываемый как отношение степени снижения АД (в %) к количеству классов (фармакологических групп) использованных гипотензивных препаратов был максимальным, при оценке степени снижения сАД, в группе больных с ФСГС – 11,4 и МПГН – 8,8, что было достоверно выше, чем в группах с БМИ и IgA-нефропатией ($p<0,03$ и $p<0,05$). Показатель оценки эффективности снижения дАД был максимальным в группах

больных с IgA-нефропатией и ФСГС – 10,3 и 7,9. Отличие от показателя в группе с БМИ было статистически достоверным (p< 0,02 и p<0,05).

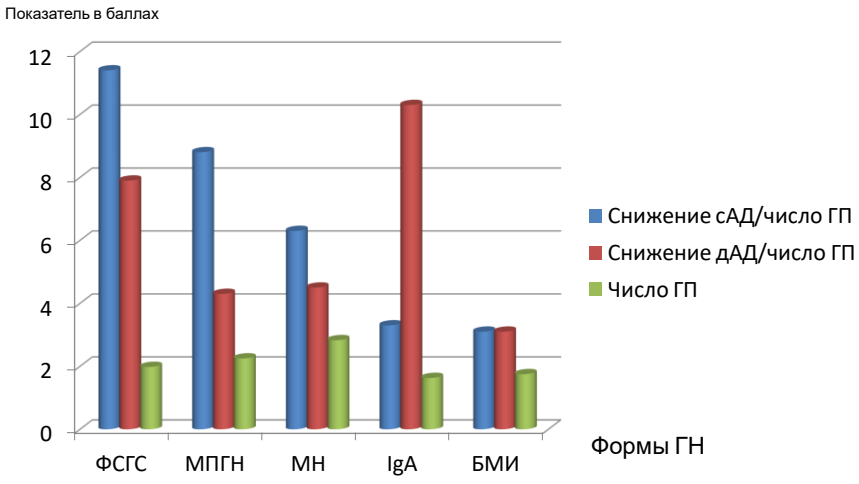


Рисунок 23. Показатель эффективности гипотензивной терапии для снижения систолического и диастолического АД в 5 группах с различными морфологическими формами гломерулонефрита.

Число больных с резистентными формами АГ (отсутствие снижения АД ниже 140/90 мм РТ.ст. при назначении 3 и более гипотензивных препаратов с диуретиком) и псевдорезистентных вариантов (3 гипотензивных препарата назначаемых без диуретика) было наибольшим в группе больных с МН – 11,1%, в группе МПГН – 6,2% и ФСГС – 2,7%, различия в группах не были достоверными. В группах больных с БМИ и IgA-нефропатией случаев резистентности к гипотензивной терапии выявлено не было. Целевые значения уровня АД были достигнуты у 94,8% больных с АГ в этих группах ГН.

Таблица 25.

Динамика АД и ЧСС у больных с АГ и различными формами ГН после стационарного лечения

№№	Патология, показатель	МН п=36	IgA-нефро-патия п=19	ФСГС п=37	МПГН п=16	БМИ п=8

	Число больных	36	19	37	16	8
1.	Исходное сАД (мм рт.ст.)	145,6±4,8 (120-192)	130,3±2,6 (108-170)	139,8±3,7 (103-174)	140,3±3,4 (124-160)	130,0±4,6 (120-145)
2.	сАД после лечения	119,4±3,2 (110-180)	123,3±3,5 (110-133)	108,4±2,7 (89-143)	113,3±2,8 (110-145)	122,5±3,7 (122-135)
3.	Степень изменения сАД (%)	-17,9%	-5,4%	-22,5%	-19,9%	-5,8%
4.	Достоверность	P<0,05	P>0,3	P<0,03	P<0,05	P>0,3
5.	Исходное дАД (мм рт.ст.)	86,7±2,0 (60-108)	86,2±1,7 (72-100)	88,4±2,8 (70-103)	84,3±1,4 (73-102)	80,6±2,6 (70-95)
6.	дАД после лечения	75,7± (60-102)	71,7± (70-85)	74,5± (63-90)	76,0± (75-80)	76,2± (70-85)
7.	Степень изменения дАД (в %)	-12,7%	-16,8%	-15,7%	-9,8%	-5,4%
8.	Достоверность	P>0,1	P>0,05	P>0,05	P>0,2	P>0,3
9.	ЧСС исходное(в мин)	75,7±3,8 (60-102)	72,8±2,9 (52-88)	71,6±2,2 (60-98)	74,5±3,1 (64-82)	74±4,6 (70-84)
10.	ЧСС после лечения	74,5±2,6 (58-92)	72,6±2,1 (72-77)	72,3±1,8 (77-82)	71,8±1,5 (55-86)	70,2±2,4 (56-78)
11.	Степень изменения ЧСС (в %)	-15,8%	-0,2%	+0,9%	-3,6%	-5,1%
12.	Достоверность	P>0,05	P>0,5	P>0,5	P>0,3	P>0,3
17.	Псевдорезистентная АГ	3 из 36 (8,3%)	0	0	1 из 16 (6,2%)	0
18.	Резистентная АГ	1 из 36 (2,8%)	0	1 из 37 (2,7%)	0	0

Средние значения частоты сердечного ритма у больных АГ и ГН имели тенденцию к снижению после стационарного лечения в 4-х из 5 групп больных, максимально в группе с МН, на 15,8%, различие от исходных показателей с тенденцией к достоверности (p>0,05).

В группах больных с нормотензивными вариантами течения ГН степень снижения сАД после курса лечения составила от 0,02% до 4,6%, недостоверно в сравнении с исходным уровнем, диастолическое, напротив, имело тенденцию к повышению, в среднем на 0,02% - 2,7%, недостоверно, а гипотензия ниже 80 мм рт. ст. развилась только в одном случае из 89 (1,1%), (табл.26).

Таблица 26.

Динамика АД и ЧСС у нормотензивных больных с различными формами ГН после стационарного лечения

№№	Патология, показатель	МН П=20	IgA-нефро-патия П=13	ФСГС П=30	МПГН П=8	БМИ П=18
	Число больных	20	13	30	8	18
1.	Исходное сАД (мм рт.ст.)	126,7± (112-143)	123,5± (110-145)	116,8± (90-134)	121,4± (110-135)	122,9± (100-134)
2.	сАД после лечения	120,9± (110-148)	117,8± (110-135)	118,3± (115-135)	119,1± (112-134)	120,0± (110-135)
3.	Степень изменения сАД (%)	-4,6%	-4,6%	+0,01%	-0,02%	-0,02%
4.	Достоверность	P>0,3	P>0,3	P>0,5	P>0,5	P>0,5
5.	Исходное дАД (мм рт.ст.)	71,7± (72-85)	73,5± (72-84)	72,8± (62-84)	75,0± (70-82)	73,8± (60-85)
6.	дАД после лечения	73,6± (65-80)	73,3± (68-82)	74,8± (62-80)	76,3± (70-88)	74,0± (72-85)
7.	Степень изменения дАД (в %)	+2,6%	-0,01%	+2,7%	+0,01	+0,02%
8.	Достоверность	P>0,5	P>0,5	P>0,5	P>0,5	P>0,5
9.	ЧСС исходное(в мин)	69,1± (68-80)	72,3± (60-92)	74,2± (60-92)	73,6± (70-77)	73,3± (66-105)
10.	ЧСС после лечения	72,7± (73-84)	72,4± (72-78)	73,5± (58-86)	68,8± (52-84)	68,6± (54-78)

11.	Степень изменения ЧСС (в %)	+4,9%	+0,01%	-0,2%	-6,5%	-6,4%
12.	Достоверность	P>0,3	P>0,5	P>0,5	P>0,3	P>0,3

Таким образом, оценка эффективности гипотензивной терапии у больных с различными типами ГН, осложненными АГ, позволила установить, что достоверное снижение систолического АД за период стационарного лечения АД наблюдалось у пациентов с ФСГС,МПГН и МН. Снижение дАД от исходного было менее выраженным, в среднем на 5,4-16,8%, с тенденцией к достоверности в группах с IgA-НП и ФСГС. Самое большое число групп гипотензивных препаратов применялось у больных с МН, наименьшее – у больных с IgA-НП, наиболее часто диуретики использовались для терапии АГ и отечного синдрома в группе больных МН. Показатель эффективности гипотензивной терапии, оцениваемый по степени снижения сАД, дАД к числу использованных гипотензивных препаратов различных фармакологических групп, был максимальным у больных с ГН типа ФСГС, МПГН и IgA-НП. Случаи резистентности к гипотензивной комбинированной терапии наблюдались в трех группах больных ГН с МН, ФСГС и МПГН с частотой от 2,7 до 11,1%, из них в 6,2-8,3% случаев наблюдались при лечении 3 и более препаратами различных классов, но без применения диуретика – случаи псевдорезистентности. Целевые значения АД были достигнуты у 94,8 больных ГН с АГ. Гипотензия, при применении гипотензивных средств и диуретиков, для лечения протеинурии и отечного синдрома, развилась в группах нормотензивных больных с ГН только в одном случае (1,1%).

Глава 4. Обсуждение результатов

4.1. Характер течения артериальной гипертензии и частота патологических изменений сердечно-сосудистой системы у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита.

Проведенное исследование позволило выявить высокую частоту сочетания гломерулонефрита с артериальной гипертензией. В группах больных с 5 верифицированными морфологическими формами гломерулонефрита: МН, ФСГС, IgA-НП, МПГН и БМИ частота диагностики гипертензии в 4-х из пяти групп составила 59-66% и только при БМИ не превышала 31%, то есть была почти в 2 раза ниже при гломерулонефрите минимальных изменений. Сравнительно благоприятное течение этого вида ГН, с низкой частотой патологических изменений структур сердечно-сосудистой системы, было отмечено и другими исследователями вопроса [84].

Анализ анамнестических сведений, собранный нами в данном исследовании у 199 больных, которым была выполнена чрезкожная биопсия почки, позволил отметить, что по времени диагностики ГН и срокам развития АГ можно было выделить 3 варианта сочетания этих заболеваний и гипертензии. Наиболее частым из них был вариант выявление АГ одновременно с появлением клинических и лабораторных симптомов ГН, доля таких случаев составляла более 44%. Вариант при котором АГ предшествовала развитию ГН был выявлен у 32% больных, а самой редкой была разновидность заболевания, при которой гипертензия осложняла течение уже существующего нефрита – в 23% случаев.

Сходные данные были получены в работе африканских исследователей. В ней приведены данные об основных причинах, приводящих к развитию ХБП. Основной причиной ХБП была по данным авторов - в 59,9% случаев - артериальная

гипертензия, сочетающаяся в 25% случаев с хроническим гломерулонефритом [98].

В современной нефрологической литературе эти варианты редко анализируются с позиций идентификации различных прессорных механизмов и возможностей оптимизации гипотензивной терапии у таких пациентов. По представленным патогенетическим концепциям, развитие гипертензии в остром периоде нефрита чаще всего начинается избыточной активацией таких гуморальных систем почки, как симпатико-адреналовая и ренин-ангиотензиновая, при одновременном снижении продукции депрессорных фракций простагландинов и кининов [2, 19]. Однако, при этом авторами не исключается и роль объем(натрий)-зависимого механизма повышения АД - перегрузка жидкостью в олигурической фазе острого гломерулонефрита [74].

Варианты, когда гипертензия предшествует развитию ГН и является его этиологическим фактором, могут предположительно быть связаны с гипертоническим нефросклерозом, являющихся значимым фактором риска иммунного поражения капилляров клубочков, в условиях инфекционной, пищевой, аллергической, аутоиммунной сенсибилизации, и значительного отягощения метаболическими факторами, такими как гиперурикемия, дислипопротеидемии и гипергликемия.

При изучении характера ремоделирования сердца и сосудов у больных ГН с АГ и сопоставлении с изменениями структур ССС у нормотензивных пациентов с помощью методов визуализации структур сердца и исследования внутрисердечной гемодинамики было показано, что пациенты с артериальной гипертензией достоверно чаще, чем нормотензивные пациенты с ГН имели такие признаки ремоделирования структур сердечно-сосудистой системы, как уплотнение и склерозирование выходного отдела аорты, расширение левого и правого желудочков сердца, митральную регургитация, в том числе патологических градаций, увеличение левого предсердия, гипертрофия стенок левого желудочка, снижение фракции его выброса и диастолическая дисфункция 1 типа с замедлением диастолической релаксации его стенок. Различия по частоте выявления этих

патологических признаков в группах с АГ и без гипертензии были наиболее выражены по таким признакам, как увеличение задней стенки левого желудочка сердца, все формы ИБС, диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа, уплотнение и склерозирование выходящего отдела аорты, гипертрофия левого, правого желудочков, межжелудочковой перегородки, левого предсердия и изменение клапанов сердца. В меньшей степени изменения при ГН с АГ касались структур правого сердца, в том числе частоты увеличения правого предсердия и легочной гипертензии. При анализе перечисленных изменений структур сердечно-сосудистой системы в различных группах пациентов, отличающихся по морфологии ГН наиболее часто поражения и признаки ремоделирования сердца и сосудов, выявлялись в трех группах с МН, ФСГС, МПГН, но были наиболее редкими в группе с БМИ. Частота изменений структур сердечно-сосудистой патологии в группах больных ГН была сопоставима с характером течения и тяжестью АГ – более редко она выявлялась в группе больных с БМИ и у них же не выявлялись тяжелые формы течения АГ.

Практически все выявленные нами типы нарушений центральной гемодинамики и изменений структур сердца были ранее обнаружены в исследованиях и другими авторами, изучавшими характер сердечно-сосудистого ремоделирования при артериальной гипертензии у больных с ГН. [3, 10, 18, 33, 34, 74].

В данном исследовании было выявлено, что больные ГН без гипертензии по данным визуализирующих методов исследования, в том числе трансторакальной эхокардиографии, чаще имели признаки такой врожденной патологии сердца, как пролапс митрального клапана, дополнительные анатомические образования в полости левого желудочка, а по данным электрокардиографии - ЭКГ-синдром ранней электрической реполяризации. Эти данные позволили предположить, что в основе ремоделирования сердца и крупных артерий у больных ГН с АГ, как и поражений структур нефронов, могут принимать участие сходные приобретенные патогенетические факторы и механизмы, а наследуемые имеют меньшее и не

всегда определяющее значение. В доступной нам современной литературе мы не нашли работ, в которых бы изучался этот вопрос.

Изучение возможных причин развития ремоделирования структур сердечно-сосудистой системы у больных ГН с АГ в данном исследовании включало и анализ результатов офтальмоскопии с оценкой состояния сосудов глазного дна у больных в 5 группах с различными морфологическими вариантами нефрита. Было отмечено, что частота ангиопатий, как артериальных, так и венозных сосудов глазного дна была высокой в группах больных ГН с АГ колеблясь в пределах 50-90%. По суммарным данным в 5 группах она превышала средний показатель частоты ангиопатии сетчатки суммарно в группах лиц с нормотензией, как и в отдельных группах с МП и IgA-НП. Однако и у нормотензивных больных ГН частота этой сосудистой патологии была столь же высокой: от 50 до 87,5%, а в группах с ФСГС сопоставимой при АГ и при нормотензии. Из этих данных можно сделать вывод, что ангиопатия сосудов сетчатки может быть связана не только с механизмами, вызывающими увеличение АД, но и другими патогенными факторами, в том числе иммуновоспалительными процессами, приводящими к поражению почечных клубочков и структур почки.

По данным современных литературных источников, для системных васкулитов характерно полиорганное поражение, в том числе с вовлечением сосудов глазного дна и капилляров почечных клубочков. В данном исследовании иммуновоспалительными причинами можно было объяснить ангиопатию сосудов глазного дна только у 4 из 116 (3,4%) больных с ГН протекавшим с АГ и симптоматикой системного васкулита. Следовательно большинство из выявленных случаев ангиопатии сетчатки в нашем исследовании связано с другими скорее всего гемодинамическими причинами или патогенным воздействием гормонов РААС. Поэтому прямые антагонисты активности этой системы - ингибиторы ангиотензин-1-превращающего фермента (иАПФ) - превосходят другие гипотензивные средства в защите почек от прогрессирующего ухудшения при многочисленных патологических состояниях даже у людей с нормальным давлением. Известно, что функционирование РААС связано с индукцией

ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), возможно, через ангиотензиновый рецептор AT4, тем самым способствуя как процессам тромбоза, так и фиброза. Взаимодействие РААС с альдостероном и брадикинином может влиять как на артериальное давление, так и на повреждение тканей. Благоприятный эффект ингибирования РААС на фиброз почек, вероятно, отражает центральную роль, которую ангиотензин играет в регуляции функции и структуры почек посредством его различных действий [89].

До настоящего времени недостаточно изучено воздействие компонентов РААС на способность вызывать процессы ремоделирования в структурах сердечно-сосудистой системы. Предполагается, что это воздействие может быть связано при ГН и АГ и с вазоконстрикцией и дисфункцией сосудистого эндотелия. Более того появились данные о возможности участия или регулирования макрофагального воспаления в почках компонентами РАС. В японском клинико-морфологическом исследовании было показано, что при прогрессировании гипертонического нефросклероза у человека воспалительный процесс и макрофагальная инфильтрация тканей почек могут подавляться при блокировании РААС [33].

Другим вариантом участия РААС в регуляции функции эндотелия могут быть воздействия на компоненты системы гемостаза. В исследовании показателей гемостаза и гемореологических факторов, влияющих на формирование эндотелиальной дисфункции и сосудистого повреждения у больных с ГН российские исследователи выявили **у** пациентов с ХГН и АГ значительные нарушения реологических свойств крови (повышенная вязкость, ускоренная быстрая фаза агрегации эритроцитов, повышенная прочность эритроцитарных агрегатов) и признаки сосудистой эндотелиальной дисфункции в микроциркуляторном русле. Среди других патогенных факторов были: повышенная экскреция с мочой функционально активного WF (фактор Виллебрандта), PA-1(плазминогена типа AI), уровень которого коррелировал с фибринолитической активностью мочи (CGN). Авторами получены данные об отрицательном влиянии уровня экскреции PA-1 с мочой, характера изменений агрегации эритроцитов на прогноз ХГН, независимо от его формы и соотношения

маркеры повреждения / активации эндотелия. Низкая активность урокиназы и снижение деформируемости эритроцитов. наряду с более высокой суточной протеинурией по данным авторов имеют плохую прогностическую ценность для гематурического нефрита [6].

Следовательно, выявленные в данном исследовании у больных с артериальной гипертензией в 5 группах с различными морфологическими вариантами ГН признаки ремоделирования структур сердца, крупных сосудов и артерий глазного дна могут свидетельствовать об их участии в механизмах повышения АД и характере реакции на проведение патогенетической и гипотензивной терапии.

4.2. Особенности изменения функции и структуры почек у больных артериальной гипертензией в группах с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита.

При сравнительной оценке у пациентов с АГ и ГН и ГН с нормотензией состояния почечного кровотока выяснилось, что такие изменения как: снижение объемного кровотока в почке, уплотнение стенки артерии, стеноз почечной артерии, стеноз инфраренального отдела аорты были выявлены у 5 из 34 (14,7%) пациентов с ГН и АГ и только при двух морфотипах: МН и ФСГС. В группах пациентов с ГН и нормотензией только при варианте МН было выявлено – уплотнение почечной артерии у 1 из 17 (5,9%) пациентов. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что изменения объемного и внутрипочечного кровотока, как и изменения плотности стенки, стенозирование почечных артерий и инфраренального отдела аорты имеют ограниченное значение в механизмах повышения АД и только у небольшой части больных с данными морфологических вариантами хронического гломерулонефрита.

Резюмируя данные применения УЗДГ-диагностики для оценки причин АГ у больных с различными морфологическими вариантами гломерулонефрита и

результаты применения метода при гломерулопатиях представленные другими авторами можно предположить, что его использование целесообразно для выявления сопутствующих при ГН атеросклеротических поражениях и диабетических ангиопатиях и при проведении дифференциального диагноза вазоренальных причин резистентных к гипотензивной терапии форм ГН.

Важнейшим методом оценки состояния внутрипочечных артерий у больных с ГН является морфологический. В нашем исследовании признаки поражения артерий и артериол почек, такие как гипертрофия мышечного слоя, гиперэластоз, атеро- и артериолосклероз, мукоидное набухание интимы были выявлены в группах ГН с АГ в 12,8% случаев, а при отсутствии гипертензии – у 20% пациентов, различие не было значимым и достоверным. Изменения артерий и артериол выявлялись при всех 4-х морфотипах, кроме БМИ. Полученные данные видимо не подтверждают предположений о частом повреждении внутрипочечных артерий и артериол у больных с идентифицированными в нашем исследовании 5 морфологическими вариантами ГН и не свидетельствуют о значимости вазоренальных факторов в формировании механизмов гипертензии при этих вариантах заболевания.

Другой тип сосудистых поражений - изменение состояния капилляров почек, был проанализирован в нашем исследовании по результатам сравнительной оценки в группах больных ГН с АГ и нормотензией. Сравнение не выявило достоверных различий частоты их патологических изменений. Суммарная частота выявленных изменений капилляров клубочков (утолщение сосуда, склероз, сращение с капсулой Боумена) составила в 5 группах больных с гипертензией - 30%, без АГ – 16,7%, различие было недостоверно. В отдельных группах с различными морфологическими вариантами ГН самым высоким показатель частоты выявления признаков повреждения капилляров почек при АГ был в группах с МН и ФСГС – 85,7 и 80%, и достоверно реже изменения выявлялись у больных в группе с БМИ – в 14,3%.

Анализ полученных в настоящем исследовании данных, с целью оценки возможной связи выявленных изменений морфологии почек в группах больных ГН

с АГ свидетельствует о том, что частота признаков 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 больных ГН без АГ. У больных с различными морфологическими формами ГН с АГ самое частое поражение клубочков было отмечено при ФСГС, наиболее редкое – при БМИ. Изменение капилляров клубочков было самым частым при МН и ФСГС и наиболее редким при БМИ. Формирование полулуний наиболее частым было у больных ФСГС, а изменения мезангия при IgA-НП. Патология интерстиция наиболее частой была при IgA, ФСГС и МН, наиболее редкой при БМИ и МПГН. Повреждение канальцев – наиболее часто выявлялись при IgA-НП и наиболее редко - при БМИ.

Резюмируя, можно отметить, что при наличии у больных ГН с АГ разнообразных формы повреждения клубочков, они превалировали при ФСГС, капилляров клубочков – у МН и ФСГС, а повреждения мезангия, интерстиция и канальцев – у больных с IgA-НП. Большинство изученных в исследовании форм морфологических типов изменения почек значительно реже, чем в других 4 группах, выявлялись у больных с БМИ.

Значимость изменений различных морфологических структур почек в развитии синдрома АГ при ГН до настоящего времени не уточнена в клинико-морфологических сопоставлениях. В целом ряде клинико-морфологических исследований последнего времени у больных ГН, в основном с IgA-НП, МП, ФСГС и МПГН, проводились сопоставления между характером повреждения мезангия и интерстиция почек и развитием артериальной гипертензии.

Применение ультразвуковой диагностики для оценки структуры почек у больных с ГН и АГ позволили установить достоверное преобладание частоты таких изменений в группах больных с гипертензией, как повышенная эхогенность, нарушение внутрипочечной дифференцировки коркового и мозгового вещества, наличие очаговых изменений (в первую очередь кист почки) и неровность контура почки (деформация органа). Чаще признаки УЗИ-патологии в однотипных группах

больных ГН с АГ превышали значения показателей в таких группах без АГ как IgA-НП (по признаку нарушения почечной дифференцировки и наличия кист почек), МПГН (повышенная эхогенность, кисты почек) и реже при МН (повышенная эхогенность почки). Ни в одной из групп больных ГН без АГ, ни по одному из названных патологических признаков, частота их выявления достоверно не превышала показателей в группах с АГ, что дает основание считать эти изменения тесно связанными с патогенезом гипертензии.

Согласно клинико-морфологическим сопоставлениям, проведенным в этой работе, повышение эхогенности ткани почек первалировавшее при таких формах ГН, как МПГН и МН могло иметь в своей основе процессы гломерулосклероза, ангиосклероза и фиброза интерстиция, а признак нарушения дифференцировки коркового и мозгового вещества почек, преобладавший в группах больных с IgA-НП – процессы тубуло-интерстициального фиброза. Кисты почек, максимально часто выявлявшиеся при МПГН и IgA-НП, могут быть результатом нарушения местного внутрипочечного иммунитета и следствием очаговых процессов бактериального воспаления, как в канальцах, так и в паренхиме почек. Предположительно связь этих изменений с механизмами артериальной гипертензии может реализовываться через объем(натрий)-зависимый фактор, вследствие расширения внутрисосудистого объема жидкости при гломерулонефросклерозе с уменьшением числа действующих нефронов почки, снижением СКФ и за счет активации внутрипочечной РААС, которая в свою очередь может быть обусловлена повышением внутрилоханочного давления у пациентов с кистами и деформацией почек.

По нашему мнению, роль объемного механизма представляется при этом наиболее вероятной, так как нарушение водовыделительной функции почек и увеличение внеклеточного объема в организме напрямую связаны с патологическим снижением СКФ. В данном исследовании, во всех группах больных ГН с АГ скорость клубочковой фильтрации была достоверно ниже, чем в аналогичных по морфологическим типам ГН группах больных с нормотензией.

Полученные в настоящем исследовании данные хорошо соотносятся с

концепцией патогенеза АГ при ГН, сформулированной по результатам классического исследования Danielsen H. et.al. (1986), в соответствии с которыми для пациентов с ГН и гипертензией характерно положительное соотношение уровней внеклеточного объема и артериального давления, что свидетельствует о роли этих факторов в патогенезе хронического гломерулонефрита на разных его стадиях [19].

Таким образом, изучение характерных отличий структуры почек в группах больных ГН с АГ и нормотензией позволило установить, что ряд УЗИ-признаков патологии почек был более характерен для пациентов с гипертензией, а, следовательно, их можно считать перспективными, как для оценки риска развития АГ у больных с гломерулосклерозом и прогрессированием ГН, так для и контроля эффективности гипотензивной терапии у пациентов с хроническим течением АГ.

4.3. Оценка гуморальных и иммунологических изменений у больных с различными формами гломерулонефрита с артериальной гипертензией и нормальным АД

При исследовании уровня мочевой кислоты (гиперурикемии) как вероятного существенного фактора в формировании АГ при ГН оказалось, что концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови превышала нормальные значения суммарно в 5 группах больных ГН с АГ в 1,6 раза показатели 5 групп больных с ГН и нормотензией. У больных ГН с АГ максимальным был показатель в группе с IgA-НП, а минимальным – с БМИ. Между отдельными группами больных ГН с АГ и без гипертензии частота выявления аномальных значений показателя достоверно [$p<0,05$] различалась. Что подтверждают ранее проведенные исследования [17, 23, 41, 48].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что с гиперурикемией при ГН может быть связано повреждение почечных сосудов

и тканей, с развитием гиалиноза и утолщением стенок почечных артериол, формирование гломерулосклероза, канальцевая атрофия/интерстициальный фиброз, тяжелые тубулоинтерстициальные поражения. Уровни мочевой кислоты имеют сильную связь с систолическим АД, а повышенная концентрация мочевой кислоты в сыворотке у больных с начальными стадиями ГН может рассматриваться в качестве маркера артериальной гипертензии и предгипертензии, поэтому коррекция гиперурикемии должна входить в планы лечения больных ГН с АГ, в первую очередь – с IgA-нефропатией.

Исследование возможной связи АГ с признаками активности иммунного воспаления у больных с различными морфологическими вариантами ГН не позволили установить существенной связи между маркерами иммунного воспаления и наличием гипертензии. Повышенная концентрация C_3, C_4 - комплимента и иммуноглобулина М достоверно чаще выявлялась в группах больных ГН без АГ. Различия в уровнях сывороточных иммуноглобулинов А и G были разнонаправленными, а частота аномально высоких значений IgA была при АГ более высокой в группах МН и ФСГС, но более низкой, чем при ГН с нормотензией - в группах с МПГН и БМИ. Основываясь на полученных нами данных можно предположить, что процессы иммунного воспаления были более выражены в группах больных с нормальным АД, и гипертензия чаще осложняла течение ГН у пациентов на фоне стихания воспалительных процессов. Возможно, что для развития и реализации механизмов АГ необходим определенный структурно-функциональный базис в виде определенных изменений структуры и функции почек. По нашим данным, ими являются процессы нефросклероза с увеличением эхо-плотности почек, с нарушениями дифференцировки коркового и мозгового вещества, с неровностью контура почки, деформацией ее структуры, в том числе сопровождающиеся нарушениями азотовыведения и снижением скорости клубочковой фильтрации, что согласуется с данными других авторов [19].

Таким образом, анализ иммунологических и биохимических показателей, отражающих состояние азотовыделительной функции и пуринового обмена, у пациентов с различными морфологическими формами гломерулонефрита на фоне

артериальной гипертензии и при нормальном артериальном давлении, позволил выявить ряд патогенетически значимых изменений. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между характером этих нарушений и структурно-функциональным состоянием почек, а также демонстрируют вариативность их частоты и выраженности в зависимости от типа гломерулярного поражения.

4.4. Характер базисной терапии в группах больных с различными вариантами гломерулонефрита с артериальной гипертензией и в группах сравнения

Базисную терапию ГН в данном исследовании, согласно суммарному показателю в 5 группах, чаще проводили у больных ГН с АГ, по сравнению с идентичными группами больных с нормальным АД, в том числе такими препаратами, как преднизолон и пульс-терапия метилпреднизолоном, ритуксимаб, циклоспорин. Только цитостатики достоверно чаще назначались у больных ГН без АГ. При отдельных морфологических формах гломерулонфрита чаще такой тип терапии назначался только в группе больных с БМИ с АГ (два класса препаратов из 3).Терапию ритуксимабом, с примерно равной частотой, проводили в группах больных ГН и с АГ и с нормотензивными вариантами ГН (за исключением группы с БМИ), а цитостатиками, согласно средним показателям в 5 группах, чаще лечили больных ГН с нормальным АД.

Сопоставляя наши данные по лечению различных форм ГН с результатами национального опроса в Японии в 188 больницах (66,2% в отделениях внутренней медицины), можно отметить, что в них со схожей частотой проводилась пульс-терапия стероидами. Примерно 68% детских больниц проводили комбинированную терапию преднизолоном, азатиоприном, гепарин-варфарином и дипиридамолом. Частота клинической ремиссии гематурии и протеинурии после пульс-терапии, как правило, была выше, чем после других терапий

кортикостероидами. Практически во всех больницах назначали антиагреганты и ингибитор РААС [53].

Принцип ренопротекции ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы осуществлялась у исследованных нами больных ГН и АГ в среднем в 60,5% случаев препаратами группы сартанов, а иАПФ – в среднем - в 45,3% случаев, и в группах ГН без АГ – сартанами – в среднем - у 53,5%, иАПФ, в среднем – у 36,5% больных. Рекомендации по ренопротекции с помощью таких антагонистов системы РАС, как сартаны имеют достаточную доказательную клиническую базу и были использованы по данным мировой литературы при многих морфологических вариантах гломерулонефрита [59, 73].

В нашем исследовании достигнуть клинической ремиссии, несмотря на более массивную базисную терапию, у пациентов с гипертензией и ГН удавалось, в целом по 5 группам больных, достоверно реже, чем у больных с нормотензией. В наименьшей степени это удавалось у больных с подоцитопатиями в группе с МН и с МПГН, напротив, чаще в группе с минимальными гломерулярными изменениями - БМИ. Такое различие в достижении клинической ремиссии ГН связано, по нашему мнению, и с различной выраженностью морфологических изменений почек и с более значительным снижением СКФ в группах больных ГН с АГ, так у 12-30% больных без АГ уровень СКФ был ниже патологического 60 мл/мин, а в группах с АГ – значительно чаще - у 50-70 % исследованных.

Суммируя данные об эффективности базисной терапии у больных с различными формами ГН и АГ, и процитированные литературные сведения [16] можно отметить, что ее эффективность снижается, несмотря на применение более высоких доз стероидных гормонов, моноклональных антител и иммунодепресантов и более частое использование пульс-терапии, так как у них имеются более тяжелые поражения структур почек и нарушений азотовыведения.

4.5. Эффективность гипотензивной терапии в группах больных с различными морфологическими формами гломерулонефрита с осложнением

артериальной гипертензией

Проведенная оценка эффективности гипотензивной терапии у больных с различными типами ГН и сопутствующей АГ, позволила установить, что достоверное снижение систолического АД за период стационарного лечения АД наблюдалось у пациентов с ФСГС, МПГН и МН. Снижение дАД от исходного было менее выраженным, в среднем на 5-17% в группах с IgA-НП и ФСГС. Целевые значения АД были достигнуты почти у 95% больных ГН с АГ.

Самое большое число гипотензивных препаратов различных групп включая диуретики применялось у больных с МН, наименьшее – у больных с IgA-НП. Показатель эффективности гипотензивной терапии, оцениваемый по величине отношения показателей - степень снижения сАД и дАД к числу использованных гипотензивных препаратов различных фармакологических групп, был максимальным у больных с ГН типа ФСГС, МПГН и IgA-НП.

В нашем исследовании случаи резистентности к гипотензивной комбинированной терапии наблюдались в трех группах больных ГН с МН, ФСГС и МПГН с частотой от 3 до 11%, из них в 6-8% случаев они отмечались при лечении тремя и более препаратами различных классов, но без применения диуретика, поэтому могут трактоваться, как случаи псевдорезистентности. Тем самым, данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что даже комбинированная гипотензивная терапия с одновременным применением 3-4 классов препаратов и диуретиков у больных с отдельными формами ГН в условиях нефрологического отделения стационара может не приводить к достижению целевых значений АД. Об этом должен быть, по нашему мнению, информированы врачи амбулаторно-поликлинического звена, когда пациент возвращается под их наблюдение. Анализируя каждый из этих случаев лекарственной резистентности можно отметить, что чаще всего они наблюдались при ГН относимых к подоцитопатиям.

В литературе эти формы характеризуются, как непролиферативные гломерулопатии, обусловленные иммунопатологическими процессами, но без

морфологических признаков воспаления, сопровождающиеся устойчивым нефротическим синдромом. К ним относят МН, ФСГС, БМИ.

С позиций нарушений почечной гемодинамики эти формы ГН отличает наличие выраженной эндотелиальной дисфункции, которая может уменьшаться при проведении длительной (более 8 мес.) терапии иммунодепрессантами [34].

В группах ГН без АГ в нашем исследовании нефропротективная терапия, в том числе – сартанами проводилась в среднем - у 53,5%, а иАПФ, в среднем – у 36,5% больных. Гипотензия, при применении гипотензивных средств и диуретиков, для лечения протеинурии и отечного синдрома, развилась в группах нормотензивных больных с ГН только в одном случае (1,1%). Случаев анурии в группах не было. Формирование диализной фистулы и проведение программного гемодиализа было выполнено еще у одного пациента с МН (ХПН 5Д стадии). То есть, побочные эффекты применения ренопротекции у исследованных нормотензивных больных ГН были по нашим данным минимальными.

Таким образом, характер проводимой патогенетической и ренопротективной терапии существенно отличался у исследованных больных с различными формами хронического гломерулонефрита, в зависимости от наличия 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.

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 C_3 и C_4 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 огра-ничению приема мочевой кислоты или медикаментозному ускорению ее выведения из организма.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БАР – блокаторы ангиотензин-1 рецепторов

БМИ - болезнь минимальных изменений

ВАД – вариабельность артериального давления

ГБМ - гломерулярная базальная мембрана

ГН – гломерулонефрит

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЕАГ – Европейское общество артериальной гипертензии

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ЗАГ – злокачественная артериальная гипертензия

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая (коронарная) болезнь сердца

ИВ – индекс времени

ИГХ – иммуно-гистохимия

ЛС – лекарственные средства

МГН - мембранный гломерулонефрит

МзПГН - мезангиопролиферативный гломерулонефрит

МКБ – мочекаменная болезнь

МН – мембранозная нефропатия

МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит

НИП – нормализованный индекс площади

ОЖ – образ жизни

ПИГН – постинфекционный гломерулонефрит

РААС - ренин-ангеотензин-альдестероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКВ – системная красная волчанка

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СрАД – среднее артериальное давление

ССС – сердечно-сосудистая система

ТПН – терминальная почечная недостаточность

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧДД – число дыхательных движений

ЧСС – число сердечных сокращений

AGT - ангиотензиноген

ANCA - антинейтрофильные цитоплазматические антитела

C_3 – третья фракция комплимента

C_4 – четвертая фракция комплимента

CKD DALY - **годы** жизни с поправкой на инвалидность от ХБП

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

HBVAN - вирус гепатита В -ассоциированный нефрит

IgA – иммуноглобулин А

IgA – нефропатия - иммуноглобулин А нефропатия

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин М

UA - мочевая кислота

Список литературы

1. Даниел К., Джон Ф., Теренс К., Фернандо Ф., Йорген Ф., Дебби Д., Ричард Г., Элизабет Х., Вивекананд Й., Филип К.Л., Зи-Хонг Л., Серджио М., Патрик Н., Мануэль П., Джай Р., Брэд Р., Стефан Т., Джек В. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов. Нефрология и диализ. 2014;16(1):1-163.
2. Кучер А.Г., Каюков И.Г. Роль калликреин-кининовой системы в происхождении протеинурии при гломерулонефрите//Врач. Дело. – 1990. - № 12. – С. 69-71. PMID: 2089809
3. Муркамилов И. Т. и др. Взаимосвязь ремоделирования сонных артерий и геометрии левого желудочка у вольных с хроническим гломерулонефритом //Кардиология. – 2018. – Т. 58. – №. 4. – С. 45-52.
4. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества к ардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. – 2018. - Т. 23. - №. 12. – С.143-228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228
5. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003). // Функциональная диагностика. - 2004. - №4. - С.29-44.
6. Смыр К. В. и др. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений для оценки активности и прогноза хронического гломерулонефрита //Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82. – №. 1. – С. 47-51.
7. Статья Р. Резистентная артериальная гипертензия: диагностика, тактика и лечение //Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. – №. 3. – С. 187-202.
8. Швецов М., Шилов Е. В. Значение пункционной биопсии почки в нефрологии //Врач. – 2002. – Т. 6. – С. 29-31.

9. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension. // J. Hypertension. – 2013. - №. 31. – T. 7. - C 1281-1357.
10. Abdi-Ali A. et al. IgA nephropathy with early kidney disease is associated with increased arterial stiffness and renin–angiotensin system activity //Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2015. – T. 16. – №. 3. – C. 521-528.
11. Ando D, Yasuda G. Circadian Blood Pressure Rhythm Is Changed by Improvement in Hypoalbuminemia and Massive Proteinuria in Patients with Minimal Change Nephrotic Syndrome. Cardiorenal Med. 2016 May;6(3):209-15
12. Baki A. H., Soliman Y., Seif E. I. Histopathological association between vascular hypertensive changes and different types of glomerulopathies //Arab journal of nephrology and transplantation. – 2014. – T. 7. – №. 1. – C. 21-26.
13. Bakris G. L. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial //The Lancet. – 2010. – T. 375. – №. 9721. – C. 1173-1181.
14. Bazzi C. et al. Arteriolar hyalinosis and arterial hypertension as possible surrogate markers of reduced interstitial blood flow and hypoxia in glomerulonephritis //Nephrology. – 2015. – T. 20. – №. 1. – C. 11-17.
15. Cheungpasitporn W. et al. Primary IgA nephropathy in elderly patients //Nephrology. – 2015. – T. 20. – №. 6. – C. 419-425.
16. Coppo R. Corticosteroids in IgA nephropathy: lessons from recent studies //Journal of the American Society of Nephrology. – 2017. – T. 28. – №. 1. – C. 25-33.
17. Cui M. J. et al. The relationship between hyperuricaemia and clinic pathology of IgA nephropathy //Zhonghua nei ke za zhi. – 2011. – T. 50. – №. 8. – C. 659-663.
18. Dahan M. et al. Relationship between left ventricular hypertrophy, myocardial contractility, and load conditions in hemodialysis patients: an echocardiographic study //American journal of kidney diseases. – 1997. – T. 30. – №. 6. – C. 780-785.
19. Danielsen H., Pedersen E. B., Christensen N. J. Relationship of angiotensin II, aldosterone, arginine vasopressin, adrenaline and noradrenaline in plasma, blood and

extracellular volumes to blood pressure in chronic glomerulonephritis //European Journal of Clinical Investigation. – 1986. – Т. 16. – №. 1. – С. 85-90.

20. Das U. et al. Spectrum of IgA nephropathy in a single center //Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2015. – Т. 26. – №. 5. – С. 1057-1063.
21. Dc C. The Oxford classification of IgA nephropathy: rational, clinicopathological correlations, and classification //Kidney Int. – 2009. – Т. 76. – С. 534-545.
22. De Zeeuw D. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy //Circulation. – 2004. – Т. 110. – №. 8. – С. 921-927.
23. Fu Q. Y. et al. Clinical characteristics and renal histology in pediatric patients with hypertension and prehypertension secondary to IgA nephropathy //Nephron. – 2016. – Т. 132. – №. 3. – С. 207-214.
24. Ghali M. et al. A multicenter study on profile of hypertension in focal segmental glomerulosclerosis in Tunisia //Annales de Cardiologie et D'angeiologie. – 2015. – Т. 64. – №. 3. – С. 187-191.
25. Ghonemy T. A. et al. Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in the El-Sharkia Governorate, Egypt //Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2016. – Т. 27. – №. 1. – С. 111-117.
26. Guidelines Committee et al. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension //Journal of hypertension. – 2003. – Т. 21. – №. 6. – С. 1011-1053.
27. Gupta R. et al. Focal segmental glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis: a clinico-pathological and stereological study //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2010. – Т. 25. – №. 2. – С. 444-449.
28. Haller H. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes //New England Journal of Medicine. – 2011. – Т. 364. – №. 10. – С. 907-917.
29. Haruhara K. et al. Renal histopathological findings in relation to ambulatory blood pressure in chronic kidney disease patients //Hypertension Research. – 2015. – Т. 38. – №. 2. – С. 116-122.
30. Helal I. et al. The Pattern of histologically-proven acute post-infectious

glomerulonephritis in Tunisian adults seen in 1976-2004 //Arab Journal of Nephrology and Transplantation. – 2012. – T. 5. – №. 2. – C. 93-6.

31. Huang Y. M. et al. Spectrum of chronic kidney disease in China: a national study based on hospitalized patients from 2010 to 2015 //Nephrology. – 2019. – T. 24. – №. 7. – C. 725-736.
32. Ihm C. G. Hypertension in chronic glomerulonephritis //Electrolytes & Blood Pressure: E & BP. – 2015. – T. 13. – №. 2. – C. 41.
33. Imakiire T. et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on macrophage infiltration in patients with hypertensive nephrosclerosis //Hypertension Research. – 2007. – T. 30. – №. 7. – C. 635-642.
34. Inamdar N. et al. Reversal of endothelial dysfunction post-immunosuppressive therapy in adult-onset podocytopathy and primary membranous nephropathy //Atherosclerosis. – 2020. – T. 295. – C. 38-44.
35. Iqbal M. M. et al. Cardiac functional and morphologic changes of renal allograft recipients in the early posttransplant period //Transplantation proceedings. – Elsevier, 2006. – T. 38. – №. 10. – C. 3527-3529.
36. IS G., HISTOLOGICAL A. GPs should be vigilant for glomerulonephritis //Practitioner. – 1728. – T. 2010. – №. 254. – C. 27-32.
37. Isobe S. et al. Increased nocturnal blood pressure variability is associated with renal arteriolar hyalinosis in normotensive patients with IgA nephropathy //Hypertension Research. – 2017. – T. 40. – №. 11. – C. 921-926.
38. Jafar T. H. et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis //Annals of internal medicine. – 2003. – T. 139. – №. 4. – C. 244-252.
39. Kaartinen K. et al. Complement dysregulation in glomerulonephritis //Seminars in immunology. – Academic Press, 2019. – T. 45. – C. 101331.
40. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome //Missouri medicine. – 2011. – T. 108. – №. 1. – C. 33.
41. Kohagura K. et al. An association between uric acid levels and renal arteriolopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study //Hypertension Research. – 2013. – T. 36.

– №. 1. – С. 43-49.

42. Kohagura K., Ohya Y. Renal tubulointerstitial damage and salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: is the tubulointerstitium relevant beyond the glomerulus? //Hypertension Research. – 2015. – Т. 38. – №. 2. – С. 102-103.
43. Konishi Y. et al. Relationship of renal histological damage to glomerular hypertension in patients with immunoglobulin A nephropathy //Journal of hypertension. – 2000. – Т. 18. – №. 1. – С. 103-109.
44. Konishi Y. et al. Relationship between urinary angiotensinogen and salt sensitivity of blood pressure in patients with IgA nephropathy //Hypertension. – 2011. – Т. 58. – №. 2. – С. 205-211.
45. Kurnatowska I. et al. Trends in the incidence of biopsy-proven glomerular diseases in the adult population in central Poland in the years 1990-2010 //Kidney and Blood Pressure Research. – 2012. – Т. 35. – №. 4. – С. 254-258.
46. Le W. B. et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – Т. 27. – №. 4. – С. 1479-1485.
47. Li S. H. et al. A comparative study of the clinicopathological features in patients with IgA nephropathy with elevated uric acid level //Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University. – 2010. – Т. 30. – №. 1. – С. 133-136.
48. Lin L. et al. Nocturnal and circadian rhythm of blood pressure is associated with renal structure damage and function in patients with IgAN //Archives of Medical Research. – 2016. – Т. 47. – №. 1. – С. 25-32.
49. Lubas A. et al. Ultrasonic evaluation of renal cortex arterial area enables differentiation between hypertensive and glomerulonephritis-related chronic kidney disease //International Urology and Nephrology. – 2017. – Т. 49. – С. 1627-1635.
50. Lv J. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis //Cmaj. – 2013. – Т. 185. – №. 11. – С. 949-957.
51. Maixnerova D. et al. The retrospective analysis of 343 Czech patients with IgA nephropathy—one centre experience //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – Т.

27. – №. 4. – С. 1492-1498.
52. Malhotra R. et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis //JAMA internal medicine. – 2017. – Т. 177. – №. 10. – С. 1498-1505.
53. Matsuzaki K. et al. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan //Clinical and experimental nephrology. – 2013. – Т. 17. – С. 827-833.
54. Matsusaka T. et al. Angiotensin receptor blocker protection against podocyte-induced sclerosis is podocyte angiotensin II type 1 receptor-independent //Hypertension. – 2010. – Т. 55. – №. 4. – С. 967-973.
55. Meyrier A. Focal and segmental glomerulosclerosis: multiple pathways are involved //Seminars in Nephrology. – WB Saunders, 2011. – Т. 31. – №. 4. – С. 326-332.
56. Minutolo R. et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease //Archives of internal medicine. – 2011. – Т. 171. – №. 12. – С. 1090-1098.
57. Natarajan G. et al. Follow-up study of post-infectious glomerulonephritis in adults: Analysis of predictors of poor renal outcome //Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2014. – Т. 25. – №. 6. – С. 1210-1216.
58. Nigro M. et al. A cross-sectional study on the relationship between hematological data and quantitative morphological indices from kidney biopsies in different glomerular diseases //BMC nephrology. – 2018. – Т. 19. – С. 1-8.
59. Nishiyama A. et al. Urinary angiotensinogen reflects the activity of intrarenal renin–angiotensin system in patients with IgA nephropathy //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2011. – Т. 26. – №. 1. – С. 170-177.
60. Ohashi N. et al. Night-time activation of the intrarenal renin–angiotensin system due to nocturnal hypertension is associated with renal arteriosclerosis in normotensive IgA nephropathy patients //Hypertension Research. – 2018. – Т. 41. – №. 5. – С. 334-341.
61. Ohta Y. et al. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography //Journal of hypertension. – 2005. – Т. 23. – №. 10. – С. 1905-1911.

62. Okabayashi Y. et al. Reduction of proteinuria by therapeutic intervention improves the renal outcome of elderly patients with IgA nephropathy //Clinical and experimental nephrology. – 2016. – T. 20. – C. 910-917.
63. Okpechi I. et al. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2011. – T. 26. – №. 6. – C. 1853-1861.
64. Olewicz-Gawlik A. et al. Patterns of glomerular disease based on 4-year kidney biopsy material analyzed by light microscopy and immunofluorescence: a retrospective single-center analysis in Poland //Polish Journal of Pathology. – 2016. – T. 67. – №. 4. – C. 364-369.
65. O'Shaughnessy M. M. et al. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – T. 33. – №. 4. – C. 661-669.
66. Oshima Y. et al. Characteristics of IgA nephropathy in advanced-age patients //International urology and nephrology. – 2015. – T. 47. – C. 137-145.
67. Padmanabhan A. et al. Chronic renal failure: an autopsy study //Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2017. – T. 28. – №. 3. – C. 545-551.
68. Pani A. Standard immunosuppressive therapy of immune-mediated glomerular diseases //Autoimmunity Reviews. – 2013. – T. 12. – №. 8. – C. 848-853.
69. Parving H. H. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes //New England Journal of Medicine. – 2012. – T. 367. – №. 23. – C. 2204-2213.
70. Peng W. et al. Crescents and global glomerulosclerosis in Chinese IgA nephropathy patients: a five-year follow-up //Kidney and Blood Pressure Research. – 2019. – T. 44. – №. 1. – C. 103-112.
71. Ridao N. et al. Prevalence of hypertension in renal disease //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2001. – T. 16. – №. suppl_1. – C. 70-73.
72. Riispere Ž. et al. IgA nephropathy clinicopathologic study following the Oxford classification: Progression peculiarities and gender-related differences //Medicina. – 2016. – T. 52. – №. 6. – C. 340-348.

73. Riispere Ž. et al. Significance of clinical and morphological prognostic risk factors in IgA nephropathy: follow-up study of comparison patient groups with and without renoprotection //BMC nephrology. – 2017. – Т. 18. – С. 1-9.
74. Roguin N. et al. Transient mitral regurgitation in acute glomerulonephritis //Pediatric Cardiology. – 1993. – Т. 14. – С. 86-88.
75. Sarmento L. R. et al. Prevalence of clinically validated primary causes of end-stage renal disease (ESRD) in a State Capital in Northeastern Brazil //Brazilian Journal of Nephrology. – 2018. – Т. 40. – С. 130-135.
76. Sethi S. et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens //Kidney international. – 2017. – Т. 91. – №. 4. – С. 787-789.
77. Sethi S., Fervenza F. C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2019. – Т. 34. – №. 2. – С. 193-199.
78. Sevillano Á. M. et al. Malignant hypertension: a type of IgA nephropathy manifestation with poor prognosis //Nefrologia. – 2015. – Т. 35. – №. 1. – С. 42-9.
79. Shinzawa M. et al. Gene polymorphisms contributing to hypertension in immunoglobulin A nephropathy //Clinical and experimental nephrology. – 2012. – Т. 16. – С. 250-258.
80. Schmieder R. E. et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease //Journal of the American Society of Nephrology. – 2011. – Т. 22. – №. 7. – С. 1353-1364.
81. Sim J. J. et al. Distribution of biopsy-proven presumed primary glomerulonephropathies in 2000-2011 among a racially and ethnically diverse US population //American Journal of Kidney Diseases. – 2016. – Т. 68. – №. 4. – С. 533-544.
82. Sim J. J. et al. End-stage renal disease and mortality outcomes across different glomerulonephropathies in a large diverse US population //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2018. – Т. 93. – №. 2. – С. 167-178.
83. Sim J. J. et al. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population //Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Т. 64. – №. 6. – С. 588-597.

84. Singhai A. M. et al. Immunoglobulin M nephropathy nephropathy in adults and adolescents in India: a single-center study of natural history //Indian Journal of Pathology and Microbiology. – 2011. – Т. 54. – №. 1. – С. 3-6.
85. Sirwal I., Masoodi I. The Spectrum of Glomerulopathies in Kashmir: A Tertiary Care Experience //Nephron. – 2018. – Т. 139. – №. 3. – С. 237-242.
86. Solez K. et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions //American journal of transplantation. – 2008. – Т. 8. – №. 4. – С. 753-760.
87. Souza B. N. et al. IgA Nephropathy in Salvador, Brazil. Clinical and laboratory presentation at diagnosis //Brazilian Journal of Nephrology. – 2018. – Т. 40. – С. 242-247.
88. Stahl R. A. K. Glomerulonephritis, diseases not only important for nephrologists //Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946). – 2020. – Т. 145. – №. 4. – С. 223-231.
89. Stoian M, Radulian G, Chiţac D, Simion E, Stoica V. A clinical approach in regression of glomerulosclerosis. Rom J Intern Med. – 2007. – Т. 45. - №. 2. – С. 215-218.
90. Tannor E. K. et al. Quality of life among patients with moderate to advanced chronic kidney disease in Ghana-a single centre study //BMC nephrology. – 2019. – Т. 20. – С. 1-10.
91. Tomino Y. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan //Kidney research and clinical practice. – 2016. – Т. 35. – №. 4. – С. 197-203.
92. Troyanov S. et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective //Kidney international. – 2006. – Т. 69. – №. 9. – С. 1641-1648.
93. Tsai W. C. et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis //JAMA internal medicine. – 2017. – Т. 177. – №. 6. – С. 792-799.
94. Urushihara M. et al. Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal Renin-Angiotensin system activity //American journal of nephrology. – 2010. – Т. 31. – №. 4. – С. 318-325.
95. Vikse B. E. et al. Prognostic factors in mesangioproliferative glomerulonephritis //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2002. – Т. 17. – №. 9. – С. 1603-1613.

96. Xie Y. et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016 //Kidney international. – 2018. – Т. 94. – №. 3. – С. 567-581.

97. Yu L. et al. Common genetic variants in the chromogranin a promoter are associated with renal injury in IgA nephropathy patients with malignant hypertension //Renal Failure. – 2010. – Т. 32. – №. 1. – С. 41-46.

98. Yao H. K. et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in Cote D'Ivoire: An analytic study conducted in the department of internal medicine //Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2018. – Т. 29. – №. 1. – С. 153-159.

99. Yura T. et al. Doppler sonographic measurement of phasic renal artery blood flow velocity in patients with chronic glomerulonephritis //Journal of ultrasound in medicine. – 1993. – Т. 12. – №. 4. – С. 215-219.

100. Zhang X. et al. Analysis of pathological data of renal biopsy at one single center in China from 1987 to 2012 //Chinese medical journal. – 2014. – Т. 127. – №. 9. – С. 1715-1720.

101. Zhang Y. et al. Intrarenal arterial lesions are associated with higher blood pressure, reduced renal function and poorer renal outcomes in patients with IgA nephropathy //Kidney and Blood Pressure Research. – 2018. – Т. 43. – №. 2. – С. 639-650.