

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Борис Гульназ Данусовна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК
И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКУЮ ЛИХОРАДКУ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., доцент Мухетдинова Г.А.

Уфа-2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Распространенность, этиология и патогенез ГЛПС	10
1.2. Состояние почек у перенесших ГЛПС	14
1.3. Состояние сердечно-сосудистой системы при ГЛПС	17
1.4. Механизмы нефрогенной артериальной гипертензии	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Общий дизайн исследования	30
2.2. Принципы формирования и общая характеристика групп	32
2.3. Характеристика методов исследования	34
2.4. Статистическая обработка полученных данных	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
3.1. Клиническая характеристика групп	39
3.2. Клинико-функциональное состояние почек у перенесших ГЛПС	43
3.3. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы.	55
3.4. Определение цистатина С и СРБ у перенесших ГЛПС	67
3.5. Оценка взаимосвязей функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	97
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая природно-очаговая хантавирусная инфекция, для которой характерно генерализованное поражение мелких сосудов, геморрагии, расстройства гемодинамики и поражение почек по типу острого тубулоинтерстициального нефрита с явлениями острой почечной недостаточности (ОПН) [Валишин Д.А., Венгеров Ю.Я., 2009; Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М., 2009]. ГЛПС характеризуется довольно широкой распространенностью в Евразии, занимая ведущее место среди природноочаговых инфекций в России [Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А., 2006; Lee H.W., 2003]. Наибольшая заболеваемость отмечена среди мужчин трудоспособного возраста (от 20 до 50 лет) - до 85% всей заболеваемости.

При этом длительный период реконвалесценции, сохранение остаточных (резидуальных) явлений обуславливают длительные сроки временной нетрудоспособности, снижают качество жизни. Ранее существовавшее мнение о полном выздоровлении после ГЛПС в последние годы претерпевает некоторые изменения.

Острая почечная недостаточность (ОПН) или острое повреждение почки (ОПП) – клинический синдром, характерный для ГЛПС, рассматривается в качестве фактора риска формирования хронической болезни почек (ХБП).

Полученные рядом исследователей результаты, основанные на применении различных методов изучения состояния почек у перенесших ГЛПС в разные сроки, свидетельствуют о медленном восстановлении нарушенных функций, что требует длительного диспансерного наблюдения [Сиротин Б.З., 1994; 2005; Фазлыева Р.М. и др., 1995; 2004; Жарский С.Л., 2002; Дударев М.В., 2005; Rippe V., 2006; Miettinen M.H., 2009].

Возможность развития гломерулонефрита при хантавирусной инфекции наблюдали как отечественные, так и зарубежные исследователи [Евсеев А.Н., 2010; Miettinen M.H. и соавт., 2011; Clement J. и соавт., 2011].

По различным данным, от 13 до 21% случаев у реконвалесцентов установлено формирование хронической болезни почек (ХБП) [Дударев М.В., Пименов Л.Т., 2008; Кузнецова Л.В., 2012]. При этом часть авторов отмечают возможность развития ХПН и ХБП у перенесших ГЛПС [Шутов А.М., 2004; Дударев М.В., 2005; Кузнецова Л.В., 2012]. Другие, в частности один из выдающихся отечественных ученых, который одним из первых начал заниматься этой проблемой и много лет посвятил ее изучению – профессор Б.З. Сиротин (2013), предупреждает, что нужно «с осторожностью относиться к выводу о прогрессировании нарушений в почках у перенесших ГЛПС и формировании у них ХБП».

У определенной части пациентов после заболевания констатируют повышение артериального давления (АД), легочную гипертензию, функциональные и органические изменения сердечно-сосудистой системы [Жарский С.Л., 1999; Сиротин Б.З., 2005; Фазлыева Р.М. и др., 2006; Пименов Л.Т. и др., 2005, 2006; Makela S. и соавт., 2000]. У 36,5% пациентов с перенесенной ГЛПС в сроки от полугода до 7 лет выявляется артериальная гипертензия; с увеличением времени, прошедшего после заболевания, увеличивается доля лиц с АГ [Давлетова Е.А., 2013]. Показано, что в течение года после заболевания сохраняется повышенный риск развития инфарктов миокарда и инсульта [Connolly-Andersen A.M. и соавт., 2013].

Длительное сохранение метаболических изменений, эндотелиальная дисфункция, нарушения липидного состава крови, системы гемостаза, вероятно, способствуют развитию патологии сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС [Мирсаева Г.Х. и др., 2004; Байгильдина А.А., 2009; 2012; Евсеев А.Н., 2010].

Однако, в аспекте современных концепций о кардиоренальных взаимоотношениях и превентивного подхода в нефрологии [Мухин Н.А. и др.,

2008; Смирнов А.В. и др., 2011] актуальным является вопрос об особенностях влияния почечной патологии, в том числе острой инфекционной патологии, на формирование артериальной гипертензии у лиц перенесших ГЛПС. С внедрением в клиническую практику высокочувствительных маркеров дисфункции почек, таких как цистатин С, открываются новые возможности изучения поражения почек у перенесших ГЛПС. При многих почечных заболеваниях роль цистатина С хорошо изучена, и данный маркер предложен как альтернативный для оценки функционального состояния почек [Вельков В.В., 2011; Миллер Г., 2012; Пролетов Я.Ю. и др., 2014]. При ГЛПС данный показатель описан в единичных работах [Дмитриев А.С., 2011; Ма У.и соавт., 2010] и совершенно не изучен у перенесших ГЛПС.

Обобщая вышесказанное, проблема оценки дисфункции почек и ее влияния на формирование артериальной гипертензии у перенесших ГЛПС требует дальнейшего изучения для оптимизации системы постгоспитальной реабилитации и профилактики ХБП и сердечно-сосудистой патологии у перенесших это тяжелое заболевание.

Цель исследования: изучить взаимосвязь функционального состояния почек и артериальной гипертензии с целью совершенствования системы диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных и профилактических мероприятий у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические аспекты поражения почек и сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС в динамике в условиях диспансерного наблюдения.
2. Оценить функциональное состояние почек и перспективные возможности формирования хронической болезни почек у перенесших ГЛПС.

3. Исследовать цистатин С и С-реактивный белок в динамике и определить их диагностическое значение у пациентов, перенесших ГЛПС.
4. Оценить характер кардиоренальных взаимоотношений у перенесших ГЛПС.

Научная новизна:

На основе комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования функции почек и сердечно-сосудистой системы у лиц, перенесших ГЛПС, получены новые данные. Установлено, что в формировании АГ у перенесших ГЛПС участвуют факторы, влияющие на общий сердечно-сосудистый риск в популяции, такие как индекс массы тела (ИМТ), возраст, уровень гликемии, гиперхолестеринемия; альбуминурия является основным диагностическим маркером ХБП у перенесших ГЛПС.

Впервые изучено содержание сывороточного цистатина С и проведена сравнительная оценка функции почек с использованием различных маркеров ее дисфункции у лиц, перенесших ГЛПС. *Показано*, что цистатин С является более чувствительным индикатором поражения почек в сравнении с креатинином.

Впервые проведено исследование С-реактивного белка у перенесших ГЛПС в динамике до 1 года. *Установлено*, что воспалительные процессы завершаются в сроки от 3 до 6 мес. после заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования дополнили имеющиеся представления о формировании хронической болезни почек и артериальной гипертензии у лиц, перенесших ГЛПС. Установлено, что у перенесших ГЛПС функциональное состояние почек характеризуется нормализацией СКФкр через 6 мес. после заболевания при достаточно длительно сохраняющейся альбуминурии.

Включение пациентов, перенесших ГЛПС, спустя 6 мес. и 12 мес., в группу умеренного и высокого риска обусловлено преимущественно альбуминурией категории А2 и А3, а не уровнем СКФ, что позволяет считать альбуминурию основным диагностическим маркером формирования ХБП у перенесших ГЛПС в течение года после заболевания.

Полученные данные подтверждают необходимость оценки функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы в динамике после перенесенного заболевания в среднетяжелой и тяжелой формах. Продемонстрирована значимость для этих целей определения сывороточного цистатина С.

Обоснована необходимость внедрения в практику специальной программы диспансерного наблюдения за перенесшими ГЛПС с целью своевременной кардио-нефропротекции у данной группы пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Функциональное состояние почек у перенесших ГЛПС характеризуется нормализацией СКФ_{кр} через 6 мес после заболевания при достаточно длительно сохраняющейся альбуминурии.
2. Цистатин С является более чувствительным маркером поражения почек у перенесших ГЛПС, чем креатинин.
3. Тесная взаимосопряженность параметров функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы обуславливает формирование хронического ренокардиального синдрома у части пациентов, перенесших ГЛПС.
4. В формировании АГ у перенесших ГЛПС участвуют факторы, влияющие на общий сердечно-сосудистый риск в популяции, такие как ИМТ, возраст, гипергликемия, гиперхолестеринемия.

Внедрение результатов исследования: Результаты диссертационного исследования используются в работе Кабинета реабилитации реконвалесцентов ГЛПС МБУЗ ГKB №5 г. Уфы, в учебном процессе на кафедре факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

Апробация работы: Материалы диссертации были представлены на VII съезде Научного общества нефрологов России (Москва, 2010), на VI и IX Национальных конгрессах терапевтов в 2011, 2014 гг. (г. Москва), на VIII съезде Научного общества нефрологов России (Москва, 2015), на межкафедральном заседании ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (29.04.2015 г.), расширенном заседании терапевтических кафедр ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (19.02. 2016 г.).

Связь работы с научными программами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 115012860134.

Публикации: Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично сформулированы идея и цель исследования, проведены все клинические и организованы лабораторные обследования, собран, сгруппирован и проанализирован необходимый фактический материал, проведена статистическая

обработка результатов исследования, их внедрение в клиническую практику и учебный процесс.

Объем и структура диссертации: Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 20 таблиц, 15 рисунков. Состоит из введения, обзора современной литературы, описания методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 210 источников, из них 129 – на русском языке и 81 - на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность, этиология и патогенез ГЛПС

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая вирусная инфекция зоонозной природы, характеризующаяся системным поражением мелких сосудов, геморрагиями, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности) [Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М., 2009]. В 1935 году в городе Хабаровске было сделано первое описание ГЛПС в России. В течение многих лет советские ученые и врачи предполагали наличие этого заболевания только на Дальнем Востоке России. Позже благодаря изучению морфологических, биохимических, физико-химических характеристик возбудителя ГЛПС была доказана его принадлежность к семейству Bunyaviridae. Новый род этого семейства, названный «Hantavirus», был сформирован с целью размещения последующих хантавирусов. К настоящему времени род «Hantavirus» включает приблизительно 30 серологических и/или генетически различающихся друг от друга хантавирусов [Ткаченко Е.А., 2006].

На сегодняшний день обнаружение хантавирусной инфекции регистрируется практически во всем мире, кроме Антарктического континента. Вирус Hantaan обнаружен в Монголии, Корее, Тайланде, Китае, Югославии, Греции и в России. Родственные вирусы, такие как вирус Seoul распространены во всем мире: в азиатских странах, северо- и южноамериканских странах, в Африке и 4 странах Европы [Слонова Р.А., 2003; Ли Х.В., и соавт., 2006; Hofmann J. et al., 2008; Zylfi B.I. et al., 2008; Neyman P. et al., 2009]. В Европейской части наиболее часто встречается вирус Puumala (Англия, Германия, Франция, Бельгия, Россия, Скандинавия, Финляндия, Словения). Доказано, что вирус

Puumala обнаруживается и в Азии [Pettersson L. et al., 2008; Ferreira M.S., 2003; Chandy S. et al., 2009; Heyman P., Vaheri A., 2008; Rasmuson J. et al., 2013].

Наибольшую популярность в этиологии ГЛПС в странах Евразии в настоящее время приобрели значение вирусов Puumala, Dobrava-Belgrade, Hantaan, Amur, Seoul, характеризующиеся разной степенью тяжести. В европейских странах заболевание, регистрируемое с вирусом Puumala, представляет легкое клиническое течение хантавирусной инфекции, с летальностью не более 0,1%, и практически отсутствует тяжелая форма заболевания. В последнее время в Европейских странах]хантавирусную инфекцию все чаще ассоциируют с вирусом Dobrava-Belgrade [Klempa B. et al., 2008; Дзагурова Т.К. и соавт., 2009; Ткаченко Е.А., 2006;].

Существует мнение, что ГЛПС, вызванное данным возбудителем протекает в более тяжелой форме [Schutt M. et al., 2004; Nukic M. et al., 2005; Du H. et al., 2014; Морозов В.Г. и соавт., 2006;]. В очагах ГЛПС на азиатской территории чаще встречаются вирусы Seoul, Hantaan, Amur, [Слонова М.В. и соавт., 2006; Иванис В.А., 2003].

Наиболее высокая заболеваемость отмечена в Китае, где ежегодно наблюдается от 50 до 80 тысяч случаев заболевания [Ли Х.В., 2003; Y.Z.Zhang et al., 2004]. По заболеваемости ГЛПС Россия стоит на втором месте после Китая. Общее количество госпитализированных с хантавирусной инфекцией в мире ежегодно составляет около 100.000-150.000 человек. [Иванова и др., 2010; Ткаченко Е.А. и соавт., 2007; Самонина С.В. и др., 2009; Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2009; Хунафина Д.Х., 2006]. С 30-х годов ежегодно регистрируются случаи ГЛПС в Скандинавских странах ,где заболевание известно под названием «эпидемическая нефропатия», в странах бывшей Югославии (Боснии и Герцеговине, Македонии, Словении, Хорватии. Сербии и Черногории), Болгарии, Греции, Чехии и Словакии. Случаи ГЛПС также описаны во Франции, Германии, Бельгии и других стран Европы [Koren N. et al., 2008; Heyman P., Vaheri A., 2008; Mosshammer D. et al., 2010; Tersago K. et al., 2011].

В Российской Федерации наибольшее число случаев ГЛПС (97%) регистрируется на европейской территории страны. Очаги высокой активности расположены в Приуралье и Среднем Поволжье. Центральный федеральный округ (ФО) по заболеваемости занимает второе место после Приволжского. Вирус Пуумала преобладает в этиологической структуре ГЛПС на большинстве административных территорий Центрального ФО. Однако, к концу 90-х годов стало очевидным довольно широкое распространение вируса Добrava на территории европейской части России и его этиологическая роль как возбудителя ГЛПС [Ходякова И.А. и соавт., 2007; Транквилевский Д.В. и соавт., 2007; Ткаченко Е.А. и соавт., 2007; Фигурнов В.А., 2009; В. Klempa et al., 2008]. На Дальнем Востоке России ГЛПС вызывается, в основном, хантавирусом Хантаан и реже вирусом Сеул [Иванис В.А. и др., 2002].

Природные очаги ГЛПС на территории Республики Башкортостан считаются самыми активными и крупными в России. Заболеваемость в республике в отдельные годы в 10 раз превышает средние показатели заболеваемости по Российской Федерации [Мустафина В.Х., 2011]. Случаи заболевания ГЛПС в республике описаны в 1955 г., а официально регистрироваться начали с 1957 г. [Магазов Р.Ш., 2006].

Патогенетические аспекты ГЛПС были предметом изучения многочисленных отечественных и зарубежных исследователей. Впервые возможная вазотропность вируса ГЛПС была высказана первыми исследователями ГЛПС – А.И. Чурилов (1941), А.И. Казбинцев (1944), А.А. Смородинцев (1944), В.Г. Чудаков (1957). Сосудистая дисфункция, характеризующаяся высокой капиллярной проницаемостью эндотелия с последующим присоединением ДВС-синдрома, признана центральным патофизиологическим звеном, определяющим тяжесть и прогноз болезни [Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М., 1995; 2009; Валишин Д.А. и др., 2005]. В настоящее время с высокой степенью определенности можно считать, что системное поражение сосудов микроциркуляторного русла при ГЛПС составляет

морфологическую основу болезни и является иммунокомплексной патологией [Сомова-Исачкова Л.М., Плехова Н.Г., 2003; Сиротин Н.Г. и др., 2005]. Повреждение эндотелиоцитов, как пусковое звено ГЛПС, сопровождается нарушениями гемокоагуляционного звена, лежащего в основе геморрагического синдрома. Характерной особенностью при ГЛПС является последовательное развитие различных фаз ДВС-синдрома: от гиперкоагуляционного до гипокоагуляционного [Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., 2006; Мурзабаева Р.Т., 2003].

Помимо сосудистых, иммунопатологических и гемостазиологических механизмов важное участие в патогенезе ГЛПС принимает эндокринная система. При этом поражение аденогипофиза – наиболее характерная черта ГЛПС, которая часто приводит к неблагоприятному исходу. У больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания наблюдается резкое повышение содержания в крови АКТГ, ТТГ, кортизола с последующей их нормализацией в реконвалесцентном периоде [Валишин Д.А., Андриянова О.Л., 2006; Исакова М.А., 2006; Мурзабаева Р.Т. и др., 2007]. Значительные патоморфологические изменения установлены и при исследовании мозга. При ГЛПС отмечают как общемозговые, так и органические симптомы, вегетативные расстройства. [Новикова Л.Б. и др., 2006].

Таким образом, широкая распространенность заболевания обуславливает актуальность его изучения. Полиорганность поражения при ГЛПС, в основе которой лежит повреждение эндотелия сосудистой стенки, с вовлечением органов и систем, участвующих в регуляции АД, безусловно, определяет возможность развития артериальной гипертензии у перенесших заболевание, особенно в среднетяжелой и тяжелой формах.

1.2. Состояние почек у перенесших ГЛПС

Как известно, поражение почек занимает центральное место среди клинических проявлений ГЛПС, что нашло свое отражение в названии заболевания. По мнению большинства исследователей, при ГЛПС характерно развитие острого тубулоинтерстициального нефрита с острой почечной недостаточностью [Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М., 2009; Евсеев А.Н., 2010; Шутов А.М. и др., 2011]. По данным Сиротина Б.З. (2005), ОПН можно наблюдать у 89,9% больных ГЛПС, что позволяет считать ОПН при этом заболевании «не столько осложнением, сколько одним из постоянных и основных синдромов в клинической картине».

Результаты изучения как трупного, так и биопсийного материала у больных ГЛПС, свидетельствуют о значительных морфологических изменениях в сосудистой системе мозгового слоя, интерстициальной ткани и канальцевого аппарата почек отмечается расширение канальцев, уплощение тубулярного эпителия и его десквамация; застой крови, геморрагии, отложение гемосидерина, воспалительная клеточная инфильтрация в интерстиции мозгового и коркового слоев. М.И. Петричко с сотрудниками (1991) исследовал почечные биоптаты у больных ГЛПС и обнаружил картину иммунного воспаления по типу реакции гиперчувствительности немедленного типа. Иммунофлюоресцентный анализ позволил обнаружить фиксацию иммуноглобулинов М и G на мембранах канальцев и в эндотелии. Многие авторы считают основным морфологическим проявлением патологии почек при ГЛПС острый тубулоинтерстициальный нефрит [Ли Л.Е., 2005; Сиротин Б.З., 2005; 2013]. Однако существуют и другие мнения.

Детальное исследование почек, как в прочем и других органов, с использованием морфометрии было проведено дальневосточным исследователем Евсеевым А.Н. (2004, 2010). Автором отмечено, что при ГЛПС изменения, развившиеся в клубочковом аппарате почек, можно интерпретировать, как фокальный мезангио-пролиферативный «гломерулит» с тубуло-

интерстициальным компонентом и последующей фибропластической трансформацией отдельных клубочков. По мнению Сиротина Б.З. (2005), столь заметные изменения-гломерулярного аппарата при ГЛПС представлены в литературе впервые.

Структурную дезорганизацию как тубулярного, так и гломерулярного аппарата почек при хантавирусной инфекции отмечают и зарубежные исследователи [Krautkramer E. et al., 2008; Kim S. et al, 2010; Clement J. et al., 2011].

Немногочисленные исследования морфологической структуры почек у переболевших ГЛПС показывают, что «это острое вирусное заболевание не проходит у всех без каких-либо последующих изменений в гломерулярном и особенно канальцевом аппарате почек. В обеих этих важнейших морфо-функциональных структурах нефрона, по крайней мере у части перенесших заболевание, остаются достаточно определенные морфологические изменения» [Сиротин Б.З., 2005].

А.Н. Евсеев (2010) на основании проведенных биопсий почек в сроки от 6 месяцев до 5 и более лет после ГЛПС считает, что морфологическая картина и количественные параметры изменений канальцев и стромы у реконвалесцентов укладываются в хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

Miettinen M. и соавт. (2011) описывают развитие различных вариантов гломерулонефрита, подтвержденных биопсией, у реконвалесцентов ГЛПС в сроки от полугода до 5,5 лет (медиана составила 1,7 лет) после заболевания.

Насколько морфологические изменения почек, обнаруженные даже у небольшого числа пациентов после ГЛПС, отражаются на их функциональном состоянии, возможно ли развитие ХПН (ХБП) вследствие этого заболевания?

Нарушение функции почек у больных, перенесших ГЛПС, изучали многие авторы [Сиротин Б.З., 1994; 2005; Фазлыева Р.М. и соавт., 1995; 2006; 2009; Жарский С.А., 1999, 2003; Пименов Л.Т., Дударев М.В., 2005; 2008; Шутов А.М.,

2004; Кузнецова Л.В., 2012; Давлетова Е.А., 2012; Mustonen J. et al. 2000]. По мнению большинства исследователей, у реконвалесцентов ГЛПС в течение длительного времени сохраняются нарушения функционального состояния почек. У перенесших ГЛПС описаны единичные случаи развития хронической почечной недостаточности (ХПН), в том числе потребовавшей заместительной почечной терапии [Шутов А.М. и др., 2004; Кузнецова Л.В., 2012].

По данным М.В. Дударева (2005) стойкое (в течение 6 мес. и более) нарушение азотовыделительной функции почек регистрируется у 3% перенесших ГЛПС, а в 13% случаев можно констатировать формирование «хронической болезни почек», клинически - хронического тубулоинтерстициального нефрита.

Результаты исследования Кузнецовой Л.В. (2012) свидетельствуют, что у больных, перенесших нетяжелое ОПП, через год после выписки из стационара частота ХБП составляет 14,7%, у больных, перенесших тяжелое ОПП, которым потребовалось применение гемодиализа, соответственно - 18,8%.

По данным Давлетовой Е.А. (2012), у 26-30% реконвалесцентов ГЛПС через 4-9 лет выявляются нарушения функции почек, доля лиц со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² возрастает с увеличением периода реконвалесценции.

Вместе с тем авторы из Дальневосточного региона, где наблюдаются наиболее тяжелые случаи ГЛПС на территории России, не наблюдали исходов в ХПН.

Целенаправленное изучение состояния почек у более 300 перенесших в различные сроки ГЛПС с использованием разнообразных методов исследования не выявило развития ХПН [Жарский С.Л., 2002]. Не установлено развития ХПН и у детей, перенесших ГЛПС, проживающих в том же регионе [Сиротин Б.З., 2013].

Отсутствие единого мнения по поводу развития ХБП у реконвалесцентов ГЛПС побудила нас к проведению собственного анализа возможности формирования

ХБП у больных, перенесших ГЛПС.

1.3. Состояние сердечно-сосудистой системы при ГЛПС

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) при ГЛПС наблюдается довольно часто и вносит определенный вклад в структуру осложнений и причин неблагоприятных исходов при данном заболевании [Исмагилова Р.М., 2001; Марунич Н.А., 2011].

Клинические симптомы поражения сердца при ГЛПС скудны. Изучив большой клинический материал (400 больных), В.А. Фигурнов с соавт. (2008) отмечают, что только у 18 пациентов были жалобы на боли в области сердца колющего характера. Чаще больных беспокоила одышка, усиливающаяся при небольшой физической нагрузке [Сиротин Б.З., 2005].

При аускультации сердца определяется мягкий систолический шум на верхушке, приглушение тонов, в ряде случаев выслушивается акцент II тона над легочной артерией [Сиротин Б.З., 1994; Фазлыева Р.М. и соавт., 1995; Исмагилова Р.М., 2001; Пименов Л.Т. и соавт., 2002].

Патогномоничным для ГЛПС симптомом уже в начале заболевания является брадикардия [Фазлыева Р.М. и соавт., 1995; Сиротин Б.З., 2005].

Механизмы развития брадикардии у больных ГЛПС до сих пор не ясны. Ряд исследователей полагает, что брадикардия связана с возможным поражением синусового узла, с повышением тонуса блуждающего нерва [Исмагилова Р.М., 2001; Ибрагимова Л.А., 2003]. У части больных ГЛПС, по данным дальневосточных исследователей, брадикардия сочеталась с гиперкалиемией, но при этом гиперкалиемия констатирована только у 3,03% пациентов, в то время как брадикардия - у 52,1% пациентов. [Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. и др., 2006].

В начальном (лихорадочном) периоде часто наблюдается синусовая тахикардия, особенно при тяжелом течении заболевания. Иногда встречаются такие нарушения ритма, как пароксизмы фибрилляции предсердий, несколько чаще - суправентрикулярная или желудочковая экстрасистолия. [Сиротин Б.З.,

2005; Ибрагимова Л.А., 2003; Марунич Н.А., 2011]. У пациента с ГЛПС Kim N.H. et al. (2001) наблюдали случай желудочковой тахикардии типа «пируэт» (*torsades de pointes*), ассоциированной с гипопитуитаризмом. Puljiz I. et al. (2005) отмечает блокаду правой ножки пучка Гиса, нарушение атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости. У некоторых больных наблюдается появление «легочного зубца» Р, однако частота этих изменений по данным различных авторов значительно варьирует. Л.А. Ибрагимовой с соавт. (2002). ЭКГ-признаки гипертрофии правого предсердия наблюдались у 50 из 103 пациентов, в то время как Н.А. Марунич (2011) отмечает появление «легочного зубца» Р только у 9 из 315 больных ГЛПС.

Фигурнов В.А. и соавт. (1987, 2008) наблюдали инфарктоподобные изменения ЭКГ при тяжелом течении ГЛПС. Изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии или подъема интервала ST, уплощения или инверсии зубца Т могут быть связаны как с электролитными нарушениями, так и с поражением миокарда.

Ряд работ посвящен изучению сократительной способности миокарда. Так, Л.А. Ибрагимовой (2003) выявлены различные типы нарушения центральной гемодинамики у пациентов с ГЛПС в разные периоды заболевания. В олигоурическом периоде констатирован гипокинетический тип кровообращения. В полиурическом периоде у 52% больных со среднетяжелой и 33% с тяжелой формами ГЛПС обнаружен гиперкинетический тип кровообращения, обусловленный, по мнению автора, значительным венозным притоком. Показатели фракции выброса (ФВ) и ударного объема (УО), по результатам ЭхоКГ, у больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС в олигоурическом периоде были ниже контрольных значений, что свидетельствует о нарушении сократительной и насосной функции миокарда левого желудочка. В олигоурическом периоде у 37% больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС диагностировано статистически значимое повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и транзиторная дисфункция правого желудочка.

Состояние миокарда у больных ГЛПС изучали Л.Т. Пименов с соавт. (2002). Ими отмечено преимущественное изменение показателей, характеризующих систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) и достоверное увеличение степени укорочения его переднезаднего размера.

У пациентов с острой Пуумала-инфекцией S. Makela et al. (2009) исследовали частоту, тяжесть и исход сердечной патологии. У 57% больных обнаружены изменения на ЭКГ. У 6 из 70 пациентов выявлены нарушения сократительной функции левого желудочка на ЭхоКГ, у 1 пациента незначительный перикардит. Во всех случаях плазменные уровни тропонина I были в норме. В периоде реконвалесценции только через 12 мес. все изменения вернулись к нормальным значениям.

Определенные симптомы сердечно-сосудистой патологии наблюдаются у перенесших ГЛПС и в периоде реконвалесценции [Жарский С.Л., 1999; Самирханова Г.А., 2000; Эшмаков С.В., 2003; Дударев М.В., 2005]. При этом имеются статистические данные зарубежных исследователей как о повышенном риске инфаркта миокарда и инсульта в раннем реконвалесцентном периоде [Connolly-Andersen et al. A.M., 2013], так и более высокой частоте АГ и инсульта спустя годы после заболевания [Miettinen M.H. et al., 2006].

В первые 3 месяца после заболевания, по наблюдениям С.Л. Жарского (2001), жалобы на боли в сердце и одышку при физической нагрузке предъявляли лишь единичные пациенты. Из объективных симптомов: у всех обследованных границы относительной сердечной тупости и данные аускультации сердца были в пределах нормы. По результатам ЭКГ-обследования, отклонение электрической оси сердца вправо в группе перенесших ГЛПС в сравнении с контрольной группой регистрировалось в 6 раз чаще. В первые 3 месяца после ГЛПС у 20% пациентов выявлялась перегрузка правых отделов сердца. Через год чаще, чем в контроле наблюдалась левограмма. Данные ЭКГ-исследования подтверждались результатами ЭхоКГ. В первые 3 месяца после ГЛПС, по данным ЭхоКГ-исследования, обнаружено статистически достоверное расширение правого

желудочка. В более поздние сроки после болезни среднее значение его размера приходило к норме.

Р.М. Фазлыева и соавт. (2001) отмечают, что восстановление систолической функции миокарда происходит через 18 месяцев у перенесших среднетяжелую форму ГЛПС, и через 3-5 лет у перенесших ГЛПС в тяжелой форме.

Как следует из данных С.В. Эшмакова (2003), полученных в ходе 3-х месячного наблюдения за реконвалесцентами ГЛПС, патология сердечно-сосудистой системы в этом периоде представлена клинико-лабораторными признаками поражения миокарда, вегетативной дисрегуляцией с преобладанием гиперсимпатикотонии, нарушениями ритма и проводимости на фоне дефицита магния.

М.В. Дударев (2005), в отличие от данных дальневосточных исследователей, описывает нарушения диастолической функции левого желудочка, которые в первые 6 месяцев выявляются у 28% перенесших ГЛПС, через 12 месяцев – у 12%. В первые 2 месяца наблюдения у 8% реконвалесцентов регистрируются такие признаки, как глухость тонов, тахикардия, нарушения реполяризации, систоло-диастолическая дисфункция миокарда, повышение активности КФК-МВ, указывающие, по мнению автора, на миокардит.

Вышеописанные данные свидетельствуют о том, что поражение сердца у реконвалесцентов ГЛПС обусловлено перенесенным заболеванием. Расстройства гемодинамики находятся в тесной связи с нарушением деятельности миокарда. В начальном периоде ГЛПС большинством авторов отмечена гипотензия, наиболее выраженная при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания [Исмагилова Р.М., 2001; Сиротин Б.З., 2005].

В олигоурическом периоде отмечается нарастание АД, у части больных достигающая степени гипертензии. Появление гипертензии, по данным Б.З. Сиротина (2005), является существенной особенностью олигоурического периода и наблюдается в 44,6% случаев. К концу олигоурического периода, несмотря на

увеличение диуреза, гипертензия становилась более частой – 52,7-57,9% всех измерений, в полиурическом периоде гипертензия наблюдалась в 21,8-25,5% всех измерений.

В.А. Фигурнов и соавт. (2008) разделили больных на 3 группы по уровню и динамике АД. В первой группе (60-67% наблюдений) во все периоды болезни артериальное давление было нормальным и заболевание заканчивалось благоприятным исходом. У пациентов второй группы (8-10% наблюдений) регистрировалось низкое АД в конце лихорадочного – начале олигоурического периода болезни, у них же наблюдались тахикардия, тромбоцитопения, высокий лейкоцитоз. У пациентов третьей группы (25-30% наблюдений) в аналогичном периоде отмечалось увеличение АД, что, по мнению авторов, является одним из факторов риска развития ОПН и эклампсии.

Данные исследователей, изучавших последствия ГЛПС, свидетельствуют, что артериальная гипертензия наблюдается и у реконвалесцентов ГЛПС [Жарский С.Л., 2001; Пименов Л.Т. и соавт., 2002; Miettinen M.H. et al., 2006]. В то же время, частота артериальной гипертензии (АГ), развившейся после ГЛПС, по данным разных авторов варьирует: С.Л. Жарским описана у 8,5% пациентов, А.М. Шутовым - у 25,4% пациентов, М.В. Дударевым (2005) у 29%, 24% и 17% пациентов через 2, 6 и 12 месяцев наблюдения, соответственно. По данным Л.Т. Пименова с соавт. (2005) период поздней реконвалесценции ГЛПС характеризуется стойким гипертензионным синдромом, который формируется на фоне недостаточного ночного снижения АД и сочетается с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Зарубежные исследователи также описывают появление АГ после ГЛПС. Частота АГ в группе реконвалесцентов через 5 лет после перенесенной ГЛПС, по данным М.Н. Miettinen соавт. (2006) выше, чем в контрольной серонегативной группе, Спустя 10 лет после ГЛПС показатели между группами уравниваются. Эпидемическая нефропатия, по мнению авторов, приводит к развитию артериальной гипертензии.

По мнению большинства исследователей, артериальная гипертензия у больных ГЛПС, имеет почечное происхождение [Сиротин Б.З., 2005; Пименов Л.Т., 2008].

Вместе с тем, интересное мнение представлено и убедительно доказано в исследовании Давлетовой Е.А. (2012): у 36,5% реконвалесцентов ГЛПС выявляется АГ, развившаяся после перенесенного заболевания. При этом по мере удлинения времени реконвалесценции увеличивается доля лиц с АГ. Как утверждает автор, в формировании АГ у перенесших ГЛПС играет большое значение дисфункция эндотелия, характеризующаяся усилением вазоконстрикторной функции и тромбогенности.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные о частоте АГ у перенесших ГЛПС, достаточно противоречивы и мало изучены в контексте современных позиций кардиоренальных взаимоотношений.

Глава 1.4. Механизмы нефрогенной артериальной гипертензии

Заболевания почек и сердца имеют как общие «традиционные» факторы риска (гипертонию, сахарный диабет, ожирение, дислипидемию и др.), так и «нетрадиционные» почечные факторы (системное воспаление, гипергидратация, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, анемия и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на патогенез и риск развития ССЗ.

Хроническая болезнь почек является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Между поражением почек, артериальной гипертензией и ремоделированием сердечно-сосудистой системы существует тесная взаимосвязь.

В ряде исследований как отечественных, так и зарубежных ученых было показано, что черты ремоделирования сосудов и сердца обнаружены более чем у половины больных с 3-ей стадией хронической болезни почек, то есть задолго до диализа. В свою очередь нарушенные функции почек усиливают неблагоприятное влияние традиционных факторов риска (метаболические нарушения, артериальная гипертензия) на сердечно-сосудистую систему и уже дополнительно формируются почечные факторы риска- вторичная анемия, вторичный гиперпаратиреоз, гиперурикемия [Кузьмин О.Б. и др., 2008; Алексеева Л.А. и др., 2010; Miller-Kasprzak E. et al., 2004; Lerma E.V., 2008]. В связи с вышеперечисленным эффективность кардиопротекции более низкая у пациентов с хронической болезнью почек и требуют существенной модификации.

На сегодняшний день установлено, что риск сердечно-сосудистых осложнений резко возрастает по сравнению с общепопуляционным уровнем уже на стадии умеренного снижения функции почек. В результате большинство пациентов с хронической болезнью почек не доживает до заместительной почечной терапии (т.е. терминальной стадии ХБП), погибая на более ранних ее стадиях. Особая опасность хронической болезни почек состоит в том, что она длительное время может не проявлять себя клинически, т.е. отсутствие

дискомфорта в самочувствии больного, которое является поводом для обращения за медицинской помощью. [Кобалава Ж.Д. и др., 2009; Шилов Е.М. и др., 2010].

С современных позиций СКФ – лучший маркер функции почек. При показателях СКФ, соответствующих менее 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющиеся в течение не менее трех месяцев независимо от причины нарушения ренальных функций, диагностируется хроническая болезнь почек (ХБП).

Общепринято диагностировать уровень СКФ:

1) с помощью экзогенных маркеров клубочковой фильтрации и 2) с помощью измерения эндогенных маркеров фильтрации. Измерение концентрации экзогенных маркеров (инулина, иогексола, радионуклидов ⁵¹Cr-ЭДТА и ^{99m}Tc-ДТПУ) является «золотым стандартом» СКФ, но имеет ряд недостатков, в частности: высокая цена, трудоемкость и длительность диагностического процесса. Более того, значения СКФ, полученные с помощью разных экзогенных маркеров могут содержать несовпадающие результаты [Тяпкина М.А. и соавт., 2013; Cherney D. et al., 2013; Parikh C.R., Thiessen-Philbrook H., 2014].

Менее точным, но более удобным в практике, признано определение эндогенных маркеров фильтрации в сыворотке крови и затем с учетом полученных результатов расчет уровня СКФ по специально разработанным формулам. Эндогенными маркерами СКФ выступают креатинин и цистатин С, которые почти полностью фильтруются клубочками, поэтому повышение их уровней в сыворотке крови свидетельствует о снижении СКФ.

Широко применяемым методом диагностирования уровня СКФ является расчетный метод посредством сывороточного креатинина. Наиболее распространенными уравнениями для определения СКФ являются уравнение Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и СКD-Epi. Как маркер СКФ, креатинин имеет ряд недостатков:

- 1) Поскольку креатинин является конечным продуктом дефосфорилирования креатинфосфата, необходимого для выработки мышечной энергии, его уровень зависит от обменных процессов в мышцах, пола и возраста;
- 2) из-за большого функционального резерва почек концентрация креатинина может не изменяться в случаях, когда большая часть почечной ткани уже не функционирует;
- 3) при ухудшении клубочковой фильтрации происходит завышенная оценка функции почек вследствие компенсаторного усиления канальцевой секреции креатинина;
- 4) при острых изменениях функции почек различного генеза сывороточный креатинин в меньшей степени чем цистатин С раскрывает глубину и реалистичность процесса и позднее, чаще всего спустя 2-3 дня после инициации поражения.

Цистатин С в отличие от креатинина синтезируется всеми клетками организма, соответственно его уровень в сыворотке крови не зависит от метаболизма, происходящего в мышечной ткани, пола и возраста.

Цистатин С (Цис С) – негликолизированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеаз, блокируя их активность и, тем самым, стимулируя распад или синтез внеклеточных структур: в стенках сосудов (атеросклероз); при ремоделировании миокарда (сердечная недостаточность, ОКС); при инвазии злокачественных опухолей. Выведение цистатина С производится посредством свободной фильтрации в гломерулярных капиллярах почек более чем на 99%. В интактном виде его молекула не подвергается ни секреции, ни канальцевой реабсорбции. В этом смысле Цис С может считаться, если не идеальным, то очень близким к нему маркером СКФ [Волков А.С. и др., 2012; Руденко Т.Е. и др., 2015; Murray P.T. et al., 2014].

Согласно исследованиям, сывороточный уровень цистатина С в норме определяют следующие факторы: 1) постоянная скорость его синтеза,

практически не зависящая от веса, пола, возраста, и 2) постоянная скорость выведения его из организма, которая осуществляется преимущественно ренальными функциями [Виллевальде С.В. и др., 2010]. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже фильтруется цистатин С в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение цистатина С в крови позволяет вычислить значения СКФцис с помощью ряда формул. Наибольшее распространение получили формулы Хоука (Ноек), Ларсона (Larsson) и Стивенса (Stevens) [Каюков И.Г. и др., 2012].

В 1979 году было впервые предложено рассмотреть цистатин С в качестве маркера СКФ, и только в 2005 г. это предположение было воплощено в практику: проведены эксперименты по сравнению и выяснению зависимости уровней цистатина С в сыворотке от значений СКФ, измеряемых с помощью «золотого стандарта», была предложена формула расчета СКФ по цистатину С [Мошкин А.В. и др., 2007; Matys U. et al., 2013; Peres L.A. et al., 2013].

Опубликованы результаты исследований, посвященных сравнению точности и надежности креатинина и цистатина С как индикаторов СКФ [Виллевальде С.В. и др., 2008; Уразаева Л.И., Максудова А.Н., 2014; Rye K.A., 2014]. Показано, что цистатин С дает более точное приближение к реальным (измеряемым) значениям СКФ, чем креатинин. Цистатин С, как маркер для альтернативного определения СКФ, был официально одобрен FDA (Администрацией пищевых и лекарственных препаратов США) в 2004 г. Есть ли связь между уровнями цистатина С в сыворотке и сердечно-сосудистыми и ренальными патологиями?

Ряд исследований продемонстрировали, что определение СКФ по цистатину С более чувствительный, чем определение клиренса креатинина, метод для прогнозирования развития МАУ у больных с АГ [Виллевальде С.В. и др., 2010; Вельков В.В., 2011]. Ребров А.П. и Куклина А.Л. (2013) при изучении взаимосвязей между уровнем цистатина С и поражением органов-мишеней при АГ выявили взаимосвязи между изучаемым показателем и толщиной комплекса

интима-медиа сонных артерий, наличием в них атеросклеротических бляшек, с параметрами ремоделирования сердца. Многочисленные исследования показали, что повышенные уровни Цистатина С связаны с повышением риска летальности и такими сердечно-сосудистыми событиями, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность [Вельков В.В., 2011; Lamb E.J. et al, 2014].

Ощепкова Е.В. и соавт. (2014) указывают, что существует статистически высокозначимая корреляционная связь между содержанием цистатина С и СКФ, рассчитанной по формуле MDRD у пациентов с АГ. В то же время не выявлено связи между содержанием цистатина С и клиренсом креатинина по формуле Кокрофта-Голта. Повышенные концентрации цистатина С, по мнению авторов, являются индикаторами преклинических поражений почек, сердца и сосудов [Ощепкова Е.В. и др., 2014].

При остром почечном повреждении уровень цистатина С сыворотки повышается значительно раньше, чем креатинина [Келлум Д.А., Лемер Н., 2012; Abassi Z. et al., 2013]. Изучению цистатина С при ГЛПС посвящены единичные исследования как в отечественной, так и зарубежной литературе. Дмитриев А.С. и соавт. (2011) выявили, что при среднетяжелой форме заболевания наблюдается повышение концентрации сывороточного Цис С в олигурическую фазу и снижение в период полиурии. При тяжелой форме ГЛПС уровень Цис С повышается уже в лихорадочном, достигает максимума в олигурическом и снижается в полиурическом периодах, оставаясь выше контрольных значений [Дмитриев А.С. и др., 2011].

Ряд авторов считает, что определение цистатина С в моче при ГЛПС более значимый показатель, чем определение его в крови, и он является чувствительным маркером острого повреждения почек при ГЛПС [Ma Y. et al., 2010]. В доступной литературе мы не встретили работ по изучению цистатина С у перенесших ГЛПС. Не менее интересным и практически важным на наш взгляд, является вопрос о диагностическом соответствии результатов оценки СКФ с

помощью Цис С и «расчетных методов»: Кокрофта-Гаулта MDRD, СКD-EPI у перенесших ГЛПС.

Тубулоинтерстициальное воспаление – характерный элемент многих хронических паренхиматозных заболеваний почек. Одним из факторов является инфильтрация почечной ткани активированными лимфоцитами и макрофагами, которые непосредственно вовлекаются в механизм тубулоинтерстициального повреждения и прогрессирующего нарушения функции почек. Ряд экспериментальных исследований указывают на то, что при солечувствительной гипертонии между накоплением в тубулоинтерстиции иммунокомпетентных клеток и повышением АД имеется причинно-следственная связь, которая обусловлена развитием локального оксидативного стресса и активацией тканевой РАС в почечной ткани [Шамхалова М.Ш. и др., 2010; Жигалов С.А., Марасаев В.В., 2012; Wiecek A., 1997].

С-реактивный белок (СРБ) является членом семейства белков острой фазы воспаления. Основным местом синтеза и секреции СРБ являются гепатоциты, в некоторой степени СРБ способны синтезировать Т-лимфоциты и эндотелиоциты. Печень синтезирует СРБ под воздействием провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6), повышение концентрации в крови которого сопровождается продукцией ряда медиаторов воспаления и активацией системы комплемента [Титов В.Н., Близнюков О.П., 2004; Ребров А.П., Куклина А.Л., 2012; Хе Т.У. et al., 2014].

При повышении в крови СРБ увеличивается проницаемость сосудистой стенки, меняются ее адгезивные свойства, активируются тромбоциты, моноциты и лимфоциты. СРБ является одним из ключевых белков острой фазы воспаления в организме, и его обоснованно считают основным маркером воспаления [Жукова В.А. и соавт., 2011].

СРБ – высокочувствительный, но неспецифичный показатель острого воспалительного процесса различной этиологии. Уровень СРБ в сыворотке крови

достоверно отражает как активность воспаления, так и тяжесть состояния пациента при многих патологических состояниях.

Вместе с тем, необходимо учитывать, что СРБ в зависимости от его уровня в крови отражает две стороны процесса воспаления. СРБ является белком острой фазы воспаления при высоких концентрациях (>10 мг/л). В высокочувствительном диапазоне (обычно <10 мг/л) СРБ отражает активность хронического воспаления, как правило, сосудистого эндотелия. Многочисленные исследования по количественному определению СРБ, как наиболее точного и надежного маркера воспалительного процесса, для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и возникновения риска сосудистых патологий проводятся при широком спектре заболеваний [Вельков В.В., 2009; Сурувикина М.С. и др., 2013]. В ряде исследований проводилось изучение СРБ как предиктора развития артериальной гипертензии (АГ). В этих работах установлено, что повышенный уровень СРБ у больных с АГ коррелирует с наличием микроальбуминурии (МАУ), а МАУ считается ранним прогностически неблагоприятным признаком поражения почек [Дмитриев В.А. и соавт., 2006; Добронравов В.А., Смирнов А.В., Каюков И.Г., 2009; Литвин А., 2011].

Изучение СРБ проводилось зарубежными исследователями преимущественно у больных ГЛПС, и представленные ими результаты весьма неоднозначны. Повышенный уровень СРБ, по мнению одних авторов, является одним из наиболее ранних лабораторных симптомов [Puljiz I. et al., 2005]. По мнению других исследователей, он не коррелирует со степенью почечной недостаточности и тяжестью заболевания [Outinen T. et al., 2010].

Таким образом, в свете представленного анализа литературных данных концепция хронической болезни почек (ХБП), получившая признание в последние годы, заставляет по-новому взглянуть на структурно-функциональные изменения почек у перенесших ГЛПС. Проблема актуальна не только с позиций возможности развития ХБП у перенесших ГЛПС, но и в связи с высоким сердечно-сосудистым риском у больных с ХБП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий дизайн исследования

Настоящее исследование является проспективным, когортным, динамическим. Выделенная когорта участников наблюдалась на протяжении всего периода. В соответствии с поставленной целью и задачами комплексное клиничко-функциональное обследование проведено у 84 пациентов, перенесших ГЛПС и находившихся на диспансерном наблюдении в городском Кабинете реабилитации реконвалесцентов ГЛПС МУГКБ №5 г.Уфы (главный врач – Заслуженный врач РБ, к.м.н. Е.В.Нелюбин).

Условия включения в основную группу:

- возраст пациентов от 18 до 50 лет;
- наличие подтвержденного серологическими исследованиями диагноза ГЛПС;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Условия исключения:

- возраст пациентов моложе 18 или старше 50 лет;
- упоминание в анамнезе и в анализах медицинской документации хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, в том числе мочевыводящих путей;

Этические аспекты проведенного исследования. Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинской Декларации всемирной медицинской ассоциации по вопросам медицинской этики, на основе информированного согласия пациента.

Протокол исследования одобрен независимым Комитетом по биомедицинской этике при ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава РФ.

Большая часть исследований проводилась на клинической базе кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России – МУГКБ №5 г.Уфы. Ряд исследований выполнялся в исследовательском центре «Лаборатория» (г. Уфа, руководитель – проф. Мавзютов А.Р.).

Клиническое обследование проведено у всех пациентов в сроки через 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

Выполненные лабораторно-инструментальные исследования и их количество указано в соответствующих главах.

2.2. Принципы формирования и общая характеристика групп

В Кабинете реабилитации реконвалесцентов ГЛПС под наблюдением находилось 260 пациентов, перенесших ГЛПС. Пациенты были взяты на учет на основании выписок из медицинских карт стационарных больных (диагноз ГЛПС был выставлен с учетом клинико-лабораторных данных и верифицировался методом НМФА в парных сыворотках).

Преобладающее количество пациентов- мужчины – 168 (64,6%), женщин было 92 (35,4%) пациента, что еще раз обращает внимание на гендерные особенности заболевания ГЛПС. Из них для участия в исследовании были сформированы две группы: 1 группа (n=44) – пациенты, перенесшие ГЛПС, без артериальной гипертензии; 2 группа (n=40) – пациенты, перенесшие ГЛПС, с синдромом артериальной гипертензии (АГ), развившимся в исходе заболевания и/или выявленном впервые через 3 месяца после перенесенного заболевания.

В контрольную группу входили 24 практически здоровых лица без упоминания в анамнезе о перенесенной ГЛПС, отсутствие сопутствующих заболеваний, влияющих на функцию почек и артериальное давление, которое при измерении (по рекомендациям ВОЗ) и по данным анамнеза составляло до 140/90 мм рт.ст. Состав групп по возрасту и полу представлен в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1. - Характеристика групп по возрастному и гендерному составу

	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	Контрольная группа (n=24)	p
Возраст, годы	35 [29,5; 41]	40 [29,5; 46,5]	37,5 [31,5; 43,0]	$p_{1-3}=0,329$ $p_{2-3}=0,488$ $p_{1-2}=0,167$
Мужчин, абс.(%)	33 (75%)	26 (65%)	18 (75%)	$p_{1-3}=1,000$
Женщин, абс.(%)	11 (25%)	14 (35%)	6 (25%)	$p_{2-3}=0,403$ $p_{1-2}=0,317$

Как следует из таблицы, группы были сопоставимы по возрасту и полу.

2.3. Характеристика методов исследования

Пациенты всех групп проходили обследование, которое включало в себя общеклинические и лабораторные методы – общий анализ мочи, пробы Зимницкого, Нечипоренко, общий анализ крови на автоматическом анализаторе CobasMicros, биохимические исследования. В сыворотке крови определяли уровень общего белка, креатинина, мочевины, билирубина, холестерина, глюкозы, электролитов (калий, натрий). Также проводилась электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), микроальбуминурия (МАУ). Объем и частота обследования установлены в соответствии с Приказом №43-н от 27.01.2009 «Об организации городского Кабинета реабилитации реконвалесцентов ГЛПС» по МУГКБ №5 г.Уфы.

Клиническую картину исследовали, опираясь на данные анамнеза, физикального обследования, что включало: жалобы, выявление факторов риска ГБ и ХБП. Анамнез изучали посредством анализа медицинской документации (анализ амбулаторных карт и выписок из историй болезни), опроса пациента, результаты, которых вносили в специально разработанную анкету.

Проводилось измерение офисного АД методом Короткова 3-хкратно с интервалом в 2 мин с расчетом среднеарифметического АД. Уровень АД оценивали по классификации, рекомендованной ESH/ESC по лечению артериальной гипертонии (2013г.).

С целью оценки функционального состояния почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault), MDRD (Modification of Renal Disease Study), СКД-ЕPI по креатинину (2009) и СКД-ЕPI по цистатину С (2012) с использованием калькуляторов http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator (GFR Calculators: Serum Creatinine and CystatinC) и <http://touchcalc.com/calculators/cg> (Cockcroft Gault Calculator).

Стандартное ультразвуковое исследование почек проведено у всех больных на аппарате ToshibaSSA-550A (Япония) с конвексным датчиком 3,5 МГц. Каждому пациенту проводили исследование ЭКГ в 12-ти отведениях с помощью 12-ти канального электрокардиографа. Показатель ГЛЖ - индекс Соколова-Лайона (SV1+RV5/RV6) оценивали в соответствии с рекомендациями ESH/ESC (2013). Верхней границей нормы принята величина индекса, равную 35 мм.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось на аппарате ToshibaSSA-550A (Япония) в М-и В- режимах датчиком 2,5 МГц с использованием постоянно-волнового и импульсного доплера. При анализе показателей ЭхоКГ учитывали: фракцию выброса (ФВ), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка сердца (ТЗСЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), ИММЛЖ. ММЛЖ и ИММЛЖ рассчитывали по формулам (Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 4-й пересмотр, 2010):

$$\text{ММЛЖ (г)} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП, см} + \text{ТЗСЛЖ, см} + \text{КДР, см})^3] - 13,6$$

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{площадь поверхности тела}$$

$$\text{Площадь поверхности тела} = \text{масса тела}^{0,425} (\text{кг}) \times \text{рост}^{0,725} (\text{см}) \times 0,007184 (\text{г/м}^2).$$

Верхнее значение нормы для ИММЛЖ, рассчитанного по вышеуказанной формуле, составляет 124 г/м² для мужчин и 109 г/м² для женщин.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на аппарате «Кардиотехника-4000АД» (фирма ИНКАРТ, С.-Петербург). Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2010) анализировались среднесуточные, среднедневные и средненочные значения систолического АД и диастолического АД.

Определение микроальбуминурии (МАУ) в моче проводили в утренней порции мочи с использованием набора реагентов ИммуноФА-Микроальбумин для

количественного определения содержания МАУ в моче методом иммуноферментного анализа на стрипованных полистироловых планшетах (Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07267, ТУ 9398-027-11361534-2010). Принцип метода – одностадийный конкурентный ИФА. Определяли отношение А/Кр (мг/г) в утренней порции мочи. В соответствии с рекомендациями выделяли три категории альбуминурии: А1 – отношение А/Кр < 30 мг/г (< 3 мг/ммоль) - норма или незначительное повышение; А2 – отношение А/Кр 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль) - умеренное повышение; А3 – отношение А/Кр > 300 мг/г (> 30 мг/ммоль) – значительное повышение.

В соответствии с задачами исследования изучалось содержание цистатина С, С-реактивного белка в крови пациентов.

Концентрация цистатина С определена иммуноферментным методом (ELISA) с использованием набора реагентов фирмы BioVendor (Чехия). Принцип метода – разведенные образцы контроля и стандарты помещают в лунки микропланшета, которые покрыты поликлональными специфическими антителами к цистатину С человека. Каждый цистатин С, присутствующий в пробах, связывается с иммобилизованными антителами. Те белки, которые не вступили в связь с антителами устраняются тщательной промывкой. Далее в лунки с иммобилизованным комплексом антитела-цистатин С присоединяют антитела к цистатину С человека, меченные ферментом пероксидазой хрена (HRP). После второй инкубации и процедуры промывки в лунки вносят раствор субстрата (H₂O₂ и ТМВ), с которым связавшиеся конъюгированные с HRP антитела вступают в реакцию, результатом которого является голубое окрашивание. Прекращение реакции происходит посредством добавлением раствора кислоты. Получившийся желтый раствор абсорбции определяется спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Абсорбция прямо пропорциональна концентрации цистатина С, связавшегося на первом этапе. Калибровочная кривая строится по значениям ОП, полученных для стандартов

цистатина С, поставляемых с набором, используя четырехпараметрическую регрессию. Результаты представлены в нг/мл.

Количественное определение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводилось методом ИФА. Применялся набор реагентов фирмы «Хема-Медика» (Россия). Принцип работы заключается в связывании на поверхности лунки антигена из исследуемого образца со специфическими анти-СРБ-антителами, которые были размещены на поверхности лунки микропланшета. Материал, не вступивший в связь, устранялся путем отмывки. Затем в лунки вносили вторые антитела, меченые пероксидазой к другому эпитопу СРБ.

Далее после вторичной отмывки активность фермента, связанного с поверхностью лунки микропланшета, обнаруживался и измерялся присоединением хромоген-субстратной смеси, стоп-раствора и фотометрией при 450 нм. Насыщенность цветовой реакции прямо пропорциональна концентрации СРБ в исследуемом образце, определяемой по калибровочному графику. Результаты содержания СРБ отражали в мг/л.

Согласно информации, указанной в данной инструкции определения СРБ, пределом нормы для здорового донора является значение равное 5,0 мг/мл.

Исследования цистатина С и СРБ методом ИФА проведены в исследовательском центре «Лаборатория» (руководитель – профессор А.Р. Мавзютов, г.Уфа).

2.4. Статистическая обработка полученных данных

В качестве «меры центральной тенденции» использовали медиану (Me). В роли «меры рассеяния» применяли межквартильный интервал [25;75 перцентили].

Проверку гипотез сравнительного анализа количественных величин в двух независимых группах проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни U. Для сравнения зависимых групп (при анализе повторных измерений) использовали критерий Вилкоксона (T). Для анализа взаимосвязи двух признаков проводили корреляционный анализ по Спирмену.

С целью сравнения качественных признаков в независимых группах использовали критерий Вилкоксона (T). Межгрупповые различия принято считать статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы $p < 0,05$, статистически высокозначимыми при $p < 0,01$. Статистический анализ проводился согласно методикам, применяемым в медико-биологической статистике [О.Ю. Реброва, 2006]. Статистический анализ выполнялся с использованием программы STATISTICAStatSoft6.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика групп.

При клиническом обследовании 84 пациентов, перенесших ГЛПС, жалобы были связаны, в основном, с астеническим синдромом (слабость, быстрая утомляемость), которые по частоте были сопоставимы в группах и имели положительную динамику с течением времени (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 - Частота проявлений астенического синдрома у перенесших ГЛПС (абс./%)

	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)
Слабость	14/31,8	12/30	6/13,6	4/10	4/9,1	4/10
Быстрая утомляемость	16/36,4	15/37,5	8/18,2	5/12,5	6/13,6	5/12,5

По данным медицинской документации (выписки из медицинских карт) в обеих группах число пациентов, перенесших среднетяжелую и тяжелую формы ГЛПС, было сопоставимо (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 - Характеристика групп по тяжести перенесенной ГЛПС

	1 группа n=44	2 группа n=40	χ^2	p
Среднетяжелая форма ГЛПС	35/79,5%	30 /75%	0,03	0,859
Тяжелая форма ГЛПС	9/20,5%	10/25%	0,16	0,693

Как следует из медицинской документации, все пациенты из обеих групп в период заболевания имели критерии ОПП по креатинину сыворотки (RIFLEКр, AKINKр), однако, достоверно определить стадии ОПП не представлялось возможным. Пациентов, которым потребовалось проведение гемодиализа в остром периоде ГЛПС, не было.

Мы провели сравнительный анализ данных анамнеза, физикального и лабораторного обследования с учетом факторов риска, являющихся общими для развития АГ и ХБП (таблица 3.1.3).

Из таблицы видно, что число курящих пациентов было сопоставимо в группах как между обследуемыми пациентами, так и с контрольной группой и составило от 29, 2% в контроле до 35% во 2-й группе.

Семейный анамнез ССЗ среди перенесших ГЛПС в целом имели 31(36,9%) пациентов, что сопоставимо с показателем контрольной группы. При этом среди пациентов 2-й группы число лиц с отягощенным семейным анамнезом несколько преобладало в сравнении с 1-й группой, но различия статистически незначимы.

ИМТ $>$ 30кг/м² свидетельствует об ожирении и является самостоятельным значимым фактором риска развития ССЗ и ХБП. Среди наших пациентов ни в обследуемой группе, ни в контроле лиц с таким показателем не было. Медиана данного показателя в обеих исследуемых группах была сопоставима с контрольным значением, однако между обследуемыми группами различия статистически значимы.

Таблица 3.1.3 - Характеристика групп по факторам риска

Группа Показатели	1 группа n=44	2 группа n=40	Контрольная группа n=24	p
Курение, (абс./%)	15/34,1	14/35	7/29,2	$p_{1-3}=0,678$ $p_{2-3}=0,630$ $p_{1-2}=0,930$
Семейный анамнез ССЗ, (абс./%)	15/34,1	16/40	8/33,3	$p_{1-3}=0,949$ $p_{2-3}=0,594$ $p_{1-2}=0,575$
ИМТ, кг/м ²	23,7 [22,9; 24,7]	24,5 [23,5; 26,8]	24,2 [22,5; 26,6]	$p_{1-3}=0,058$ $p_{2-3}=0,598$ $p_{1-2}=0,016$
ОХС, ммоль/л Ме [25%; 75%]	4,8 [4,55; 5,1]	4,8 [4,65; 5,4]	4,8 [4,55; 5,45]	$p_{1-3}=0,348$ $p_{2-3}=0,955$ $p_{1-2}=0,132$
ОХС >4,9 ммоль/л, (абс./%)	14/31,8	14/35	10/41,6	$p_{1-3}=0,417$ $p_{2-3}=0,593$ $p_{1-2}=0,757$
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л Ме [25%; 75%]	4,9 [4,65; 5,25]	4,75 [4,5; 5,1]	5,05 [4,65; 5,2]	$p_{1-3}=0,743$ $p_{2-3}=0,113$ $p_{1-2}=0,286$

При анализе содержания ОХС сыворотки крови медиана во всех группах оказалась равной и не превышала нормальных значений. Верхний квартиль во всех группах превышал рекомендуемый критерий ОХС=4,9 ммоль/л (Европейские рекомендации по АГ, 2013г.). Из полученных нами данных следует, что в контрольной группе число пациентов, превышавших данный показатель, было даже несколько выше, чем в обследуемой. Вместе с тем, различия между группами как по среднему содержанию ОХС сыворотки крови, так и по числу пациентов с повышенным уровнем ОХС статистически незначимы.

Уровень глюкозы плазмы натощак во всех группах был сопоставим, при этом и медиана, и верхний квартиль находились в пределах нормальных значений. У единичных пациентов из обеих групп (у 3-х из 1-й группы и у 4-х из 2-й группы) через 3 мес. после перенесенной ГЛПС отмечалось повышение глюкозы плазмы натощак в пределах 5,6-6,9 ммоль/л (Европейские рекомендации по АГ, 2013г.), в то время как в контрольной группе таких лиц не наблюдалось. Очевидно, это свидетельствует, что у небольшого числа реконвалесцентов ГЛПС имеют место нарушения углеводного обмена.

Таким образом, в формировании АГ у перенесших ГЛПС участвуют факторы риска ССЗ, такие как ИМТ, гиперхолестеринемия, гипергликемия, влияющее в целом на сердечно-сосудистый риск в популяции. Их своевременная коррекция является важной составляющей превентивных мероприятий поражения органов-мишеней.

3.2. Клинико-функциональное состояние почек у перенесших ГЛПС

Среди жалоб, позволяющих заподозрить патологию почек, у перенесших ГЛПС наиболее часто встречаются боли и дискомфорт в поясничной области, чувство жажды, сухость во рту, полиурия и никтурия (в раннем реконвалесцентном периоде), редко - отеки в виде пастозности лица, век. Частота клинических симптомов у наших пациентов в динамике отражена в таблице 3.2.1.

Как видно из таблицы, дискомфорт (и/или боли) в поясничной области через 3 месяца после заболевания ощущают 1/3 пациентов, через 12 мес. их число значительно снижается, и лишь единичные пациенты предъявляют жалобы на неприятные ощущения в поясничной области, при этом различий между обследуемыми группами не наблюдается. Жажда и, очевидно, взаимосвязанный с этим симптом полиурии встречаются у каждого пятого пациента через 3 месяца. К концу года их число снижается, и наблюдается различие в группах: у перенесших ГЛПС с АГ данные симптомы встречаются чаще, статистически незначимо ($\chi^2=0,01$; $p=0,933$).

Таблица 3.2.1 - Частота клинических симптомов патологии почек (абс/%)

	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)
Дискомфорт и/или боли в поясничной обл.	14/31,8	12/30,0	10/22,7	10/25,0	4/9,1	3/7,5
Жажда, сухость во рту	9/20,5	9/22,5	5/11,4	6/15,0	2/4,5	4/10
Полиурия, никтурия	6/13,6	5/12,5	3/6,8	3/7,5	1/2,3	2/5,0
Отеки	3/6,8	4/10,0	2/4,5	3/7,5	0	3/7,5

Среди наших пациентов мы не наблюдали лиц с явными отеками. Пастозность век отмечалась в 5-10% случаев, но у единичных пациентов из 2-й группы (у 3/7,5%) сохранялась на протяжении года после заболевания.

Таблица 3.2.2 - Результаты клинического анализа мочи в динамике

	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)
Относительная плотность мочи менее 1018	16/36,4	17/42,5	6/13,6	8/20,0	2/4,5	6/15
Протеинурия	3/6,8	5/12,5	1/2,3	3/7,5	0	2/5,0
Лейкоцитурия	3/6,8	3/7,5	2/4,5	2/5,0	1/2,3	2/5,0
Микрогематурия	1	2	0	0	0	0

По результатам общего анализа мочи в динамике (таблица 3.2.2.) следует отметить медленное восстановление относительной плотности мочи у перенесших ГЛПС: через 3 мес. после заболевания более, чем у 1/3 пациентов сохраняется сниженный удельный вес мочи; через 6 мес. - у 16,6% пациентов, при этом намечается тенденция к различиям между группами; через 12 мес. у единичных пациентов 1-й группы и у 15% 2-й группы констатировано снижение относительной плотности мочи менее 1018, но различия статистически незначимы (с поправкой Йетса $\chi^2=1,58$; $p=0,208$). Протеинурия 0,033г/л (более высоких значений не зафиксировано) отмечена в небольшом проценте случаев с явной тенденцией к преобладанию в группе пациентов с АГ. Лейкоцитурия и микрогематурия наблюдались у единичных пациентов, при этом в пробе по Нечипоренко данные показатели у этих пациентов были в пределах нормальных значений.

Современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом категории СКФ и уровня альбуминурии. Это связано с

независимым самостоятельным диагностическим и прогностическим значением определения экскреции альбумина с мочой и СКФ.

С целью диагностики и классификации ХБП, согласно современным рекомендациям, необходимо рассчитывать СКФ по формуле СКD-EPI. Расчет СКФ по этой формуле, в сравнении с другими формулами, дает более точные результаты, в том числе и при сохранной функциональной способности почек.

Эти результаты сопоставимы с данными, полученными при оценке клиренса $^{99m}\text{Tc-DTPA}$.

Вместе с тем Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ (2010) предлагают проводить расчет СКФ по формуле MDRD и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта. Ввиду значительной распространенности последних двух формул и их внедрения в клиническую практику, нами проведена сравнительная оценка функции почек у переболевших ГЛПС в разные сроки с использованием всех предлагаемых расчетных методов.

Через 3 месяца после выписки из стационара результаты были следующими (таблица 3.2.3):

Таблица 3.2.3 - Показатели СКФ у перенесших ГЛПС через 3 мес

	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	Контр (n=24)	p
СКD- EPI, мл/мин/1.73м ²	80,0 (66,0;87,5)	77,5 (59,0;83,5)	88,5 (78,0;104,0)	p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,003 p ₁₋₂ =0,893
MDRD, мл/мин/1.73м ²	75,0 (62,0; 83,0)	72,0 (56,5; 77,0)	83,0 (73,0; 96,5)	p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,003 p ₁₋₂ =0,872
C-G, мл/мин	86,2 (69,5; 96,5)	89,5 (75,7; 107,9)	111,6 (84,6; 116,2)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,059 p ₁₋₂ =0,168

Как следует из таблицы у перенесших ГЛПС через 3 мес СКФ в обеих группах, рассчитанная по формулам СКD-EPI и MDRD, статистически высокозначимо меньше, чем в контрольной группе, при этом различий между группами с учетом уровня АД не выявлено. Показатель клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта отличался от контрольного значения только в первой группе. Медиана СКФ, рассчитанная по формуле СКD-EPI была выше, чем по формуле MDRD, но меньше показателя клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта.

Частота различных уровней СКФ, рассчитанной по вышеуказанным формулам, представлена на рисунке 3.2.1.

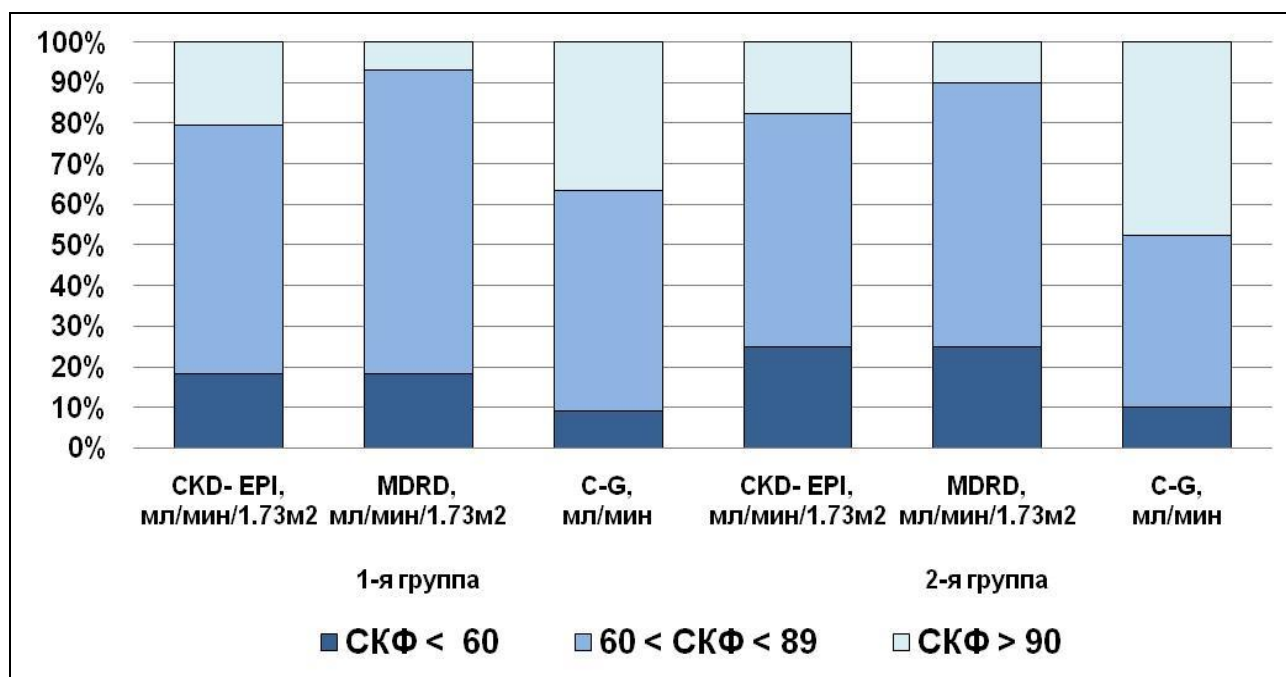


Рисунок 3.2.1 – Частота различных уровней СКФ в группах через 3 мес.

Как видно из рисунка, через 3 мес. при расчете СКФ по формулам СКD-EPI и MDRD, в обеих группах преобладающим является незначительно сниженная СКФ (60-89 мл/мин). Умеренно сниженная СКФ в целом среди пациентов, перенесших ГЛПС 3 мес. назад, отмечена у 21,4%; наблюдается тенденция

(различия статистически незначимы) к преобладанию умеренно сниженной СКФ среди пациентов с АГ.

В динамике, через 6 месяцев результаты были следующими (таблица 3.2.4): у перенесших ГЛПС СКФ в обеих группах соответствовала значениям контрольной группы и не различалась между группами. Клиренс креатинина в 1-й группе был ниже, чем в контроле.

Таблица 3.2.4 - Показатели СКФ у перенесших ГЛПС через 6 мес

	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	Контр (n=24)	p
СКД- EPI, мл/мин/1.73м ²	86,0 (78,0;96,0)	84,0 (72,5;91,0)	88,5 (78,0;104,0)	p ₁₋₃ =0,589 p ₂₋₃ =0,091 p ₁₋₂ =0,107
MDRD, мл/мин/1.73м ²	80,0 (74,0; 90,0)	78,5 (68,0; 85,0)	83,0 (73,0; 96,5)	p ₁₋₃ =0,488 p ₂₋₃ =0,067 p ₁₋₂ =0,119
C-G, мл/мин	97,0 (83,3; 105,0)	98,5 (80,9; 116,1)	111,6 (84,6; 116,2)	p ₁₋₃ =0,018 p ₂₋₃ =0,471 p ₁₋₂ =0,380

Частота в зависимости от уровня СКФ, рассчитанной по различным формулам, представлена на рисунке 3.2.2.

Как следует из рисунка 3.2.2, через 6 мес. восстановление функции почек происходит у большинства перенесших ГЛПС; число пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1.73м² стало значимо ниже, чем аналогичные данные через 3 мес. Незначительно сниженная СКФ (60-89 мл/мин) преобладает в группе пациентов с АГ, однако, при подсчете СКФ по всем формулам, различия статистически незначимы.

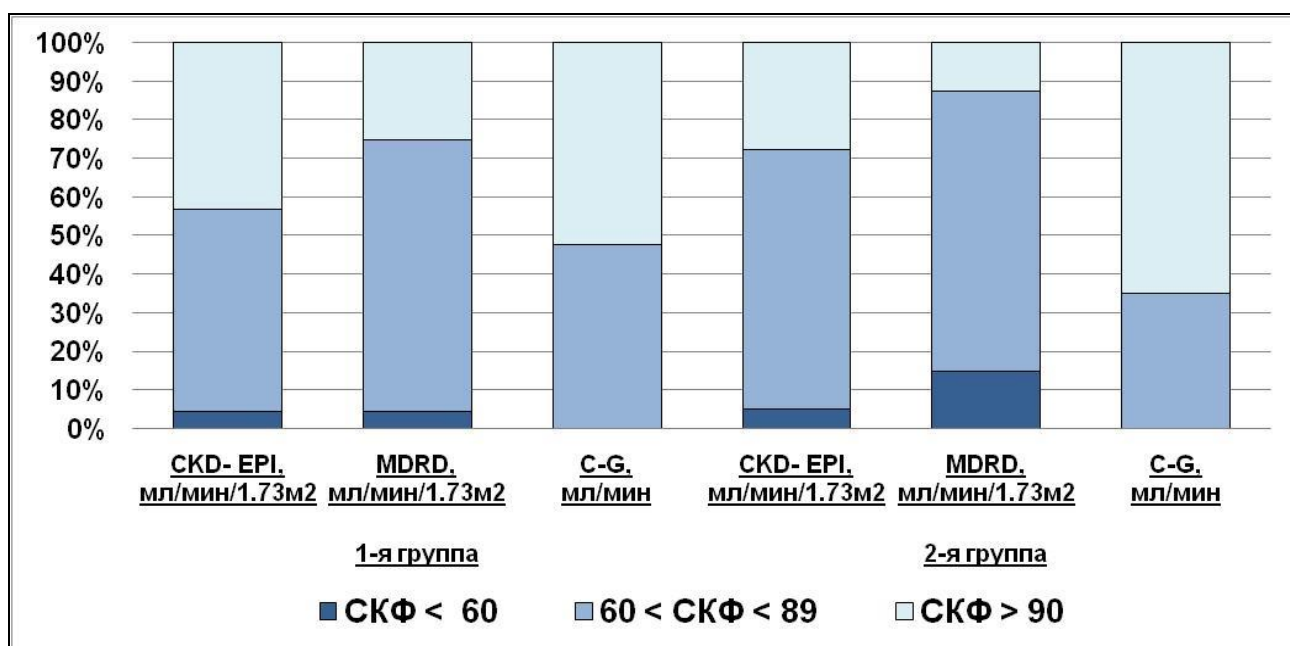


Рисунок 3.2.2 – Частота различных уровней СКФ в группах через 6 мес.

В динамике, через 12 месяцев результаты были следующими (таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 - Показатели СКФ у перенесших ГЛПС через 12 мес

	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	Контр (n=24)	p
СКД- EPI, мл/мин/1.73м2	91,0 (81,0;105,5)	86,5 (72,0;93,0)	88,5 (78,0;104,0)	$p_{1-3}=0,537$ $p_{2-3}=0,222$ $p_{1-2}=0,012$
MDRD, мл/мин/1.73м2	86,0 (76,0; 97,5)	82,0 (68,5; 85,5)	83,0 (73,0; 96,5)	$p_{1-3}=0,563$ $p_{2-3}=0,305$ $p_{1-2}=0,020$
C-G, мл/мин	98,5 (88,7; 114,5)	98,2 (85,2; 114,7)	111,6 (84,6; 116,2)	$p_{1-3}=0,521$ $p_{2-3}=0,637$ $p_{1-2}=0,928$

Как следует из таблицы 3.2.5, СКФ и клиренс креатинина у перенесших ГЛПС через 12 мес. сопоставим с таковым у здоровых. Однако, через 12 мес. определяется статистически значимая разница уровня СКФ между исследуемыми группами: в группе пациентов с АГ он ниже, чем в группе нормотензивных пациентов.

В зависимости от уровня СКФ, рассчитанной по различным формулам число пациентов (в %) представлено на рисунке 3.2.3.

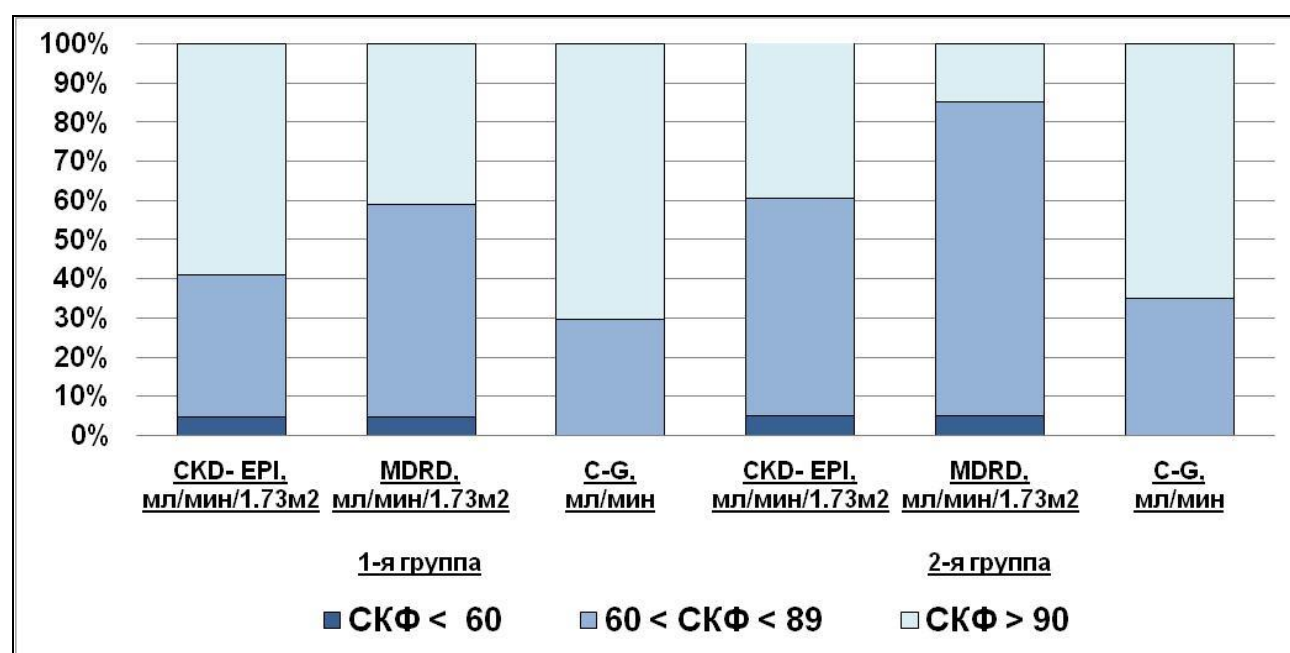


Рисунок 3.2.3 – Частота различных уровней СКФ в группах через 12 мес.

Число лиц, с незначительно сниженной СКФ (С2) в группе пациентов с АГ превышает аналогичный показатель в группе с нормальным АД. Если при расчете СКФ по формуле СКД-ЕПІ данный факт можно обозначить как тенденцию ($p=0,087$), то по формуле MDRD имеется достоверно значимое различие ($p=0,014$). Следовательно, восстановление функции почек у перенесших ГЛПС при наличии АГ происходит медленнее.

Корреляционный анализ не выявил зависимости показателей креатинина, СКФ от возраста, ИМТ, уровня глюкозы и ОХС в сроки через 3 мес у пациентов

1-й группы, у пациентов 2-й группы СКФ (здесь и далее по формуле СКД-ЕРІ) коррелировала с ИМТ ($r=0,358$; $p=0,023$), ОХС ($r=0,427$; $p=0,006$), уровнем глюкозы ($r=0,365$; $p=0,021$).

Анализ корреляционной зависимости данных показателей от уровня АД описан в соответствующем разделе.

В качестве одного из критериев ХБП является определение альбумина в моче, которое имеет независимое диагностическое значение. Для стратификации риска ХБП учитывают три категории альбуминурии: А1 – отношение А/Кр < 30 мг/г (< 3 мг/ммоль) - норма или незначительное повышение; А2 – отношение А/Кр 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль) - умеренное повышение; А3 – отношение А/Кр > 300 мг/г (> 30 мг/ммоль) – значительное повышение.

Уровень альбуминурии (А) в динамике у перенесших ГЛПС отражен в таблице 3.2.6.

Таблица 3.2.6 - Показатели альбуминурии в динамике у перенесших ГЛПС

Ме (25%;75%)

Альбуминурия, (мг/г)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	3 группа (n=24)	p
Через 3 мес.	38,1 (20,1; 69,7)	54,0 (25,2; 125,6)	17,2 (9,3; 22,8)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,108$
Через 6 мес.	22,4 (14,3; 43,5)	30,5 (11,5; 84,9)	17,2 (9,3; 22,8)	$p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,578$
Через 12 мес.	13,9 (7,9; 26,5)	23,0 (8,4; 56,2)	17,2 (9,3; 22,8)	$p_{1-3} = 0,537$ $p_{2-3} = 0,016$ $p_{1-2} = 0,012$

Из таблицы 3.2.6. следует, что альбуминурия достаточно долго сохраняется у определенной части перенесших ГЛПС: даже через 6 мес. при нормальных, сопоставимых с контрольной группой, значениях СКФ, альбуминурия у обследуемых пациентов статистически значимо превышает показатели контрольной группы. Лицам, у которых при повторных измерениях сохранялась альбуминурия 30 и более мг/г, из обеих групп с нефропротективной целью был рекомендован прием ингибиторов АПФ (периндоприл, рамиприл, лизиноприл) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (вальсартан). Через 12 мес. медиана показателя в обеих исследуемых группах находится в категории альбуминурии А1, однако верхний квартиль описываемого показателя во 2-й группе относится к категории А2 (умеренное повышение альбуминурии), различия статистически значимы как с контрольной, так и с 1-й группой.

Частота различных категорий альбуминурии представлена в таблице 3.2.7.

Таблица 3.2.7 - Частота различных категорий альбуминурии у перенесших ГЛПС в динамике (абс./%)

	Через 3 мес.		Через 6 мес.		Через 12 мес.	
	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)
А1	19/43,2	12/30,0	28/63,6	20/50,0	37/84,1	29/72,5
А2	21/47,7	22/55,0	12/27,3	14/35,0	7/15,9	9/22,5
А3	4/9,1	6/15,0	4/9,1	6/15,0	0	2/5,0

Число пациентов с умеренной альбуминурией (А2) в динамике через 6 месяцев заметно снизилось, в сроки 6-12 мес темпы нормализации были несколько ниже, сопоставимы в обеих группах. Число пациентов со значительным повышением альбуминурии (А3) в сроки через 3 и 6 мес было равным, к 12 мес этот показатель был нулевым в 1-й группе и незначительным во 2-й группе.

Вероятно, положительная динамика объясняется назначением нефропротективной- терапии.

Учитывание результатов расчета СКФ и выведение альбумина с мочой допускает соотносить больных ХБП по стратификации риска почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПП, ТХПН), и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность) [Национ. рекомендации, 2013]. Ввиду того, что предложенная стратификация риска опубликована в 2013 году, а основная часть работы проведена в 2009-2011 гг., то стратификация риска применительно к нашему исследованию у перенесших ГЛПС проведена ретроспективно, получены следующие результаты (таблица 3.2.8).

Таблица 3.2.8 – Стратификация риска у перенесших ГЛПС

Риск	Через 3 месяцев		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)
Низкий	18 (40,9%)	16 (40%)	26 (59,1%)	20 (50%)	35 (79,5%)	27 (67,5%)
	$\chi^2=0,01;p=0,932$		$\chi^2=0,70;p=0,403$		$\chi^2=1,55;p=0,214$	
Умеренный	20 (45,5%)	14 (35,0%)	14 (31,8%)	12 (30%)	8 (18,2%)	10 (25%)
	$\chi^2=0,95;p=0,329$		$\chi^2=0,03;p=0,857$		$\chi^2=0,58;p=0,447$	
Высокий	2 (4,5%)	4 (10%)	4 (9,1%)	8 (20%)	1 (2,3%)	3 (7,5%)
	$\chi^2=0,94;p=0,332$		$\chi^2=2,04;p=0,153$		$\chi^2=0,94;p=0,332$	
Очень высокий	4 (9,1%)	6 (15,0%)	-	-	-	-
	$\chi^2=0,70;p=0,404$					

Как следует из таблицы 3.2.8, через 3 мес после заболевания меньше половины реконвалесцентов ГЛПС можно отнести к группе низкого риска; через 6 мес (без медикаментозной коррекции, с учетом данных рекомендаций по образу жизни) чуть более половины перенесших ГЛПС относится к группе низкого риска, через 12 месяцев к группе высокого риска можно отнести лишь единичных пациентов. При этом необходимо отметить отсутствие статистически значимых различий между группами, при наличии тенденции к преобладанию лиц с умеренным и высоким риском в группе перенесших ГЛПС с АГ. Следует особо подчеркнуть, что отнесение пациентов, перенесших ГЛПС спустя 6 мес. и 12 мес., в группу умеренного и высокого риска обусловлено преимущественно альбуминурией категории А2 и А3 (маркер повреждения почек), а не СКФ.

При изучении корреляции через 3 мес. выявлена обратная зависимость средней силы между уровнем альбуминурии и СКФ в 1-й группе ($r=-0,534$; $p=0,001$), и сильная обратная зависимость между показателями во 2-й группе ($r=-0,791$; $p<0,001$). В динамике (таблица 3.2.9) на фоне нормализации СКФ у перенесших ГЛПС сила связи ослабевала, но сохраняла статистическую значимость и через 12 мес.

Таблица 3.2.9 - Корреляционная зависимость Альбуминурии от СКФ

	Альбуминурия					
	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)
СКФ (по СКД- ЕPI)	$r=-0,534$; $p=0,001$	$r=-0,791$; $p<0,001$	$r=-0,547$; $p=0,001$	$r=-0,689$; $p<0,001$	$r=-0,338$; $p=0,025$	$r=-0,479$; $p=0,002$

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что несмотря на указанную выше зависимость СКФ у лиц с АГ от ИМТ, ОХС и глюкозы, сила связи СКФ с уровнем альбуминурии в этой группе была более значима.

Таким образом, функциональное состояние почек у перенесших ГЛПС характеризуется нормализацией СКФ через 6 месяцев после перенесенного заболевания даже без медикаментозной коррекции при достаточно длительно сохраняющейся альбуминурии.

3.3. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы

При оценке клинических симптомов, характеризующих сердечно-сосудистую деятельность (таблица 3.3.1.), необходимо отметить, что определенная часть пациентов (в целом – 15,5%) через 3 месяца предъявляла жалобы на боли в области сердца ноющего характера, не связанные с физической нагрузкой, продолжительностью от 15 мин и более, купируемая самостоятельно или приемом мягких седативных препаратов (валериана, пустырник). В 11,9% случаев данный симптом сочетался с чувством нехватки воздуха. Частота кардиалгии и одышки в группах была сопоставима ($p=0,625$ и $p=0,872$, соответственно). В динамике наблюдается существенный регресс данных симптомов, однако через 6 и 12 месяцев частота кардиалгии во 2 группе несколько выше чем в 1 группе; различия статистически незначимы ($p=0,375$ и $p=0,187$, соответственно). Ощущение сердцебиения отметили примерно равное число пациентов из обеих групп. При этом объективно тахикардия определялась реже в 1-й группе, но различия статистически незначимы.

Таблица 3.3.1 - Частота клинических симптомов патологии ССС (абс/%)

	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)
Кардиалгия	6/13,6	7/17,5	3/6,8	5/12,5	2/4,5	5/12,5
Одышка	5/11,4	5/12,5	3/6,8	4/10,0	2/4,5	4/10,0
Сердцебиение	8/18,2	7/17,5	6/13,6	6/15,0	5/11,4	6/15,0
Тахикардия	6/13,6	6/15,0	3/6,8	4/10,0	1/2,3	2/5
Головная боль	10/22,7	17/42,5	6/13,6	14/35,0	4/9,1	11/27,5
Головокружение	4/9,1	4/10,0	3/6,8	4/10,0	2/4,5	2/5,0

Жалобы на головные боли пациенты предъявляли чаще, при этом различия в группах в динамике статистически значимы: через 3 месяца - $\chi^2=3,7$; $p=0,053$;

через 6 месяцев - $\chi^2=5,27$; $p=0,022$; через 12 месяцев - $\chi^2=4,84$; $p=0,028$. Интересно, что головокружение, в качестве жалобы, отметили как пациенты со склонностью к гипотензии, так и пациенты с повышенным АД, частота этого симптома была невысокой и сопоставимой в группах.

Особое внимание в исследовании уделено динамике АД. Как уже указывалось выше, уровень АД через 3 месяца после ГЛПС был положен в основу деления пациентов на 2 группы. Однако, при динамическом исследовании данный показатель претерпевал существенные изменения (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 - Динамика артериального давления у перенесших ГЛПС, Ме [25%; 75%]

	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)
САД, мм рт.ст	124 [120;130]	143* [140;145,0]	122 [115;127,5]	136,5* [130;143,5]	120 [116,5;125,0]	135,0* [125,5;140,0]
ДАД, мм рт.ст	74,5 [70;80]	90* [85,0;95,5]	73,5 [70;80]	88,0* [80;92,5]	74,0 [70;77,5]	84,5* [80;86,5]
Контр.группа: САД=124,5 [116,5;129,0]мм рт.ст.; ДАД=76,0 [72;80] мм рт.ст,						

При математическом анализе с использованием критерия Вилкоксона (для зависимых групп) в динамике можно наблюдать статистически значимое снижение АД как САД ($p=0,001$), так и ДАД ($p=0,001$) даже у нормотензивных пациентов (1-я группа) в сроки от 3-х до 6 мес. В период от 6 до 12 мес после ГЛПС значимого снижения АД в этой группе не наблюдалось. Показатели АД, как САД, так и ДАД, в 1 группе в динамике через 6 и 12 мес. были несколько ниже контрольного значения, но различия статистически незначимы.

Как следует из таблицы, в 2-й группе за весь период наблюдения отмечается статистически высокозначимое различие САД и ДАД как с 1-й группой, так и с контрольной (САД=124,5 [116,5;129,0] мм рт.ст.; ДАД=76,0 [72;80] мм рт.ст, $p<0,001$). При этом нормализация АД отмечена как в сроки от 3 до 6 мес ($p<0,001$), так и позднее - до 12 мес ($p=0,002$).

В зависимости от уровня АД принято выделять категории АД: оптимальное, нормальное, высокое нормальное, АГ 1-й степени, АГ 2-й степени и АГ 3-й степени (Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 4-й пересмотр, 2010). С учетом данной классификации, частота выявления АГ у обследованных пациентов в динамике представлена на рисунке 3.3.1.

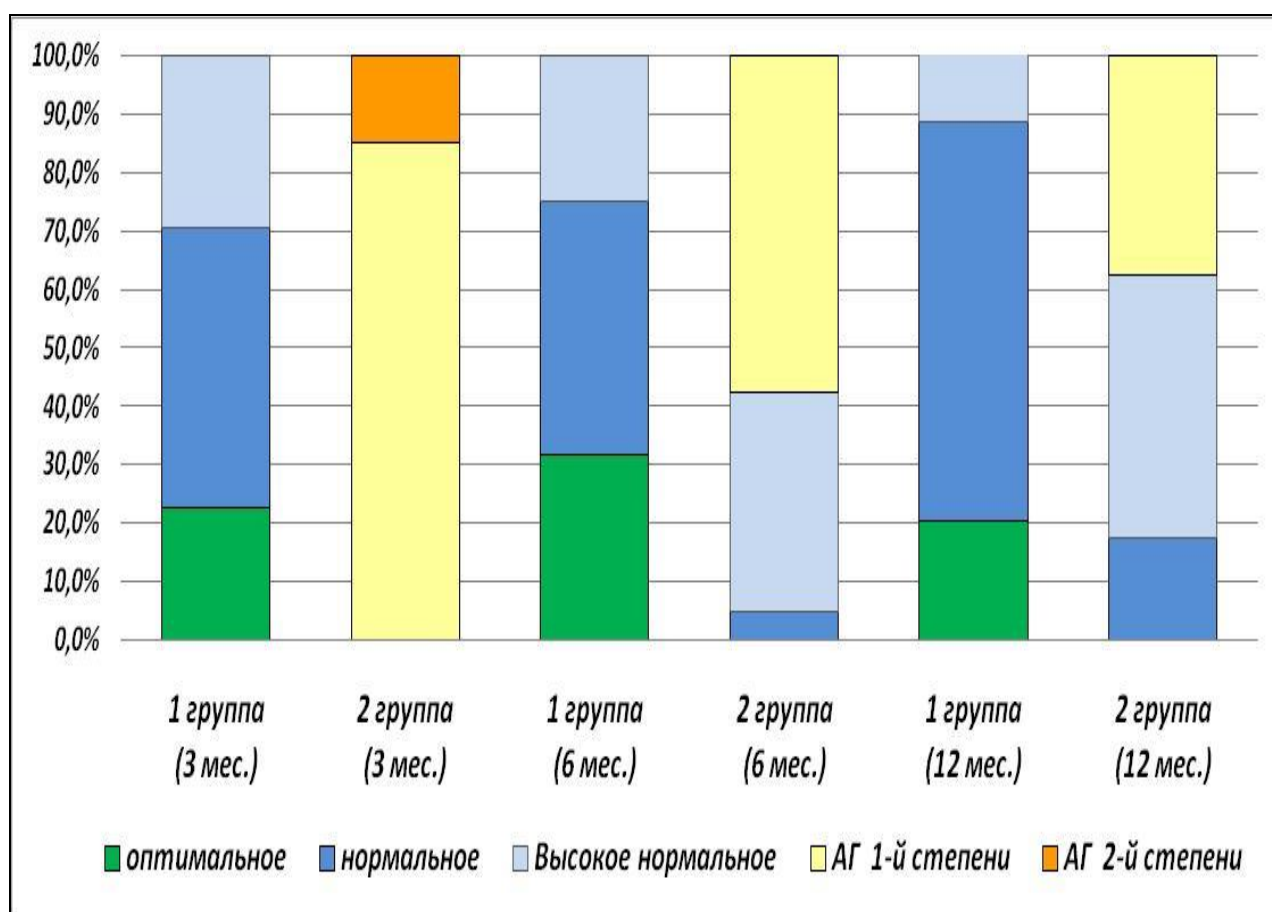


Рисунок 3.3.1 – Частота выявления АГ (в%) у обследованных пациентов в динамике с учетом классификации уровней АД в группах

Как видно из рисунка 3.3.1. через 3 мес после ГЛПС во 2-й группе АГ 1 степени и АГ 2 степени зафиксирована у 85% и 15% пациентов, соответственно. Через 6 мес АГ 1-й степени зарегистрирована более, чем у половины (57,5%), 37,5% пациентов имели высокое нормальное АД.

Всем пациентам 2 группы и 11 пациентам из 1-й группы (имевших при повторных измерениях высокое нормальное АД), в сроки через 6 мес. было проведено СМАД. Полученные результаты представлены в таблице 3.3.3 (проведение сравнительного статистического анализа, на наш взгляд, некорректно, т.к. изначально группы были разделены с учетом уровня АД)

Таблица 3.3.3 - Показатели суточного мониторирования АД в группах, Ме [25%; 75%]

Показатель	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=40)
САДс, мм рт. ст.	122,4 [124,2; 130,6]	132,6 [127,6; 136,8]*
САДд, мм рт. ст.	127,5 [125,4; 131,3]	136,1 [133,6; 142,2]*
САДн, мм рт. ст.	124,9 [123,0; 130,8]*	129,4 [121,7; 132,9]*
ДАДс, мм рт. ст.	72,5 [72,1; 80,0]	75,9 [72,3; 83,6]
ДАДд, мм рт. ст.	73,6 [73,2; 80,8]	80,6 [78,6; 86,5]
ДАДн, мм рт. ст.	71,8 [70,6; 80,6]*	72,1[65,9; 81,2]*

Примечание: САДс – среднесуточное САД, САДд – среднедневное САД, САДн – средненочное САД, ДАДс – среднесуточное ДАД, ДАДд – средне- дневное ДАД, ДАДн – средненочное ДАД, - медиана показателя превышает пороговое значение*

Как следует из таблицы 3.3.3 по результатам СМАД выявлено, что медиана систолического АД, как среднесуточного, так и среднедневного, и средненочного во 2-й группе превышает пороговые значения для диагностики АГ. Медиана диастолического АД среднесуточного и среднедневного находится в пределах

нормальных значений, в то время как медиана средненочного ДАД превышает пороговые значения не только во 2-й, но и в первой группе.

Следует отметить, что у 2-х пациентов из 2-группы (5%) с уровнем офисного АД более 140/90, внеофисные значения АД (среднедневные, средненочные и среднесуточные) не выходили за пороговые, что позволило расценить нам выявленное у них во время визита кратковременное повышение АД как «гипертонию белого халата».

По типам суточных кривых пациенты 2-й группы распределились следующим образом: недостаточная степень ночного снижения АД («поп-dipper») наблюдалась у 24 (60%), устойчивое повышение АД (night-piker) выявлено у 5 (12,5%), избыточная степень ночного снижения АД (over-dipper) выявлена у 3 (7,5%); нормальное снижение АД (dipper) выявлено у 8 (20%) пациентов.

В соответствии с поставленными задачами для оценки состояния сердца у перенесших ГЛПС всем пациентам было проведено ЭКГ-исследование (через 6 и 12 мес.) и ЭхоКГ (через 12 мес.).

По результатам ЭКГ-исследования (таблица 3.3.4) у всех пациентов в динамике зарегистрирован синусовый ритм: синусовая тахикардия регистрировалась у 13-17% перенесших ГЛПС, в динамике (через 12 мес.) несколько реже, однако, различия статистически незначимы как с контрольным значением, так и между группами; синусовая брадикардия зарегистрирована у единичных пациентов, перенесших ГЛПС и контрольной группы; единичные наджелудочковые экстрасистолы зафиксированы у 2-х пациентов (по одному из обеих групп); других нарушений ритма не наблюдалось. Ни у одного из обследованных лиц индекс Соколова-Лайона более 35 мм не выявлен.

Более полную картину поражения сердца при АГ отражают результаты расчета ИММЛЖ (которая обладает высокой специфичностью) по данным ЭХОКГ. Для расчета были использованы формулы, представленные в главе

«Материалы и методы». Результаты ЭхоКГ исследования приведены в таблице 3.3.5.

Таблица 3.3.4 - Частота регистрации ЭКГ-изменений у перенесших ГЛПС (абс./в%)

	Контр. (n=24)	1 группа (n=44)		2 группа (n=40)	
		Через 6 мес.	Через 12 мес	Через 6 мес.	Через 12 мес
Синусовая тахикардия	3/12,5	6/13,6	4/9,9	7/17,5	4/10,0
Синусовая брадикардия	1/4,2	2/4,5	2/4,5	2/5,0	1/2,5
Индекс Соколова Лайона >35 мм	0	0	0	0	0
Блокада передней ветви ЛНПГ	1/4,2	3/6,8	3/6,8	2/5,0	2/5,0
Неполная блокада ПНПГ	2/8,3	4/9,1	4/9,1	4/10,0	4/10,0

Как видно из таблицы, 3.3.5 средние значения ТМЖП, ТЗСЛЖ статистически значимо были выше в группе перенесших ГЛПС с АГ в сравнении с группой перенесших ГЛПС без АГ, но не отличались от показателей контрольной группы.

Таблица 3.3.5 - Показатели ЭхоКГ у переболевших ГЛПС через 12 месяцев Ме
[25%; 75%]

	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	Контр (n=24)	p
КДР, см	4,75 [4,5; 5,0]	4,75 [4,5; 5,05]	4,75 [4,45; 4,85]	p ₁₋₂ =0,622 p ₁₋₃ =0,456 p ₂₋₃ =0,291
КСР, см	3,2 [3,0; 3,4]	3,1 [2,9; 3,25]	3,05 [3,0; 3,2]	p ₁₋₂ =0,101 p ₁₋₃ =0,116 p ₂₋₃ =0,889
ТМЖП, см	0,9 [0,9; 1,0]	1,0 [0,9; 1,0]	0,9 [0,9; 0,95]	p ₁₋₂ =0,025 p ₁₋₃ =0,619 p ₂₋₃ =0,007
ТЗСЛЖ, см	0,95 [0,9; 1,0]	1,0 [0,9; 1,05]	0,9 [0,9; 0,95]	p ₁₋₂ =0,049 p ₁₋₃ =0,619 p ₂₋₃ =0,028
ИММЛЖ, г/м ²	99,4 [87,9; 110,5]	97,15 [90,7; 111,8]	91,7 [84,9; 104,7]	p ₁₋₂ =0,756 p ₁₋₃ =0,053 p ₂₋₃ =0,035
муж	105,7 [71,9; 129,6]	106,8 [91,3; 124,5]	97,1 [85,2; 106,4]	p ₁₋₂ =0,371 p ₁₋₃ =0,089 p ₂₋₃ =0,360
жен	88,1 [82,3; 108,4]	96,4 [80,0; 143,3]	87,4 [84,6; 90,9]	p ₁₋₂ =0,039 p ₁₋₃ =0,853 p ₂₋₃ =0,005
ФВ, %	62 [59,0; 64,5]	64 [62,0; 65,5]	62,5 [61,0; 65,5]	p ₁₋₂ =0,014 p ₁₋₃ =0,653 p ₂₋₃ =0,157

ИММЛЖ во 2-й группе (только у женщин) статистически значимо превышал как аналогичный показатель 1-й группы, так и контрольное значение. Учитывая преобладание среди пациентов лиц мужского пола, средние значения данного показателя между группами не различались. При этом ФВ во 2-й группе превышала показатель 1-й группы.

Ввиду того, что основной этап исследования проводился в 2009-2011 гг.; в соответствии с предыдущими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2010), в которых верхний диапазон нормы ИММЛЖ находится на уровне 124 г/м² для мужского пола и 109 г/м² для женского пола (при расчете по соответствующей формуле), частота ГЛЖ составила: для мужчин 2,2% и 5,0%, соответственно $\chi^2=0,45$; $p=0,501$; для женщин 4,5% и 15%, соответственно, $\chi^2=2,66$; $p=0,103$; для лиц обоего пола: 6,7% и 20%, соответственно $\chi^2=3,20$; $p=0,073$. Несмотря на отсутствие достоверности статистических различий, наблюдается явная тенденция к преобладанию лиц с ГЛЖ во 2-й группе, преимущественно за счет лиц женского пола.

Систолическая функция ЛЖ была сохранной у всех пациентов, а во 2-й группе среднее значение ФВ превышало аналогичный показатель 1-й группы ($p_{1-2}=0,014$). Диастолическая дисфункция 1 типа регистрировалась у 11,4% пациентов из 1-й группы и у 25 % пациентов из 2-й группы.

Корреляционный анализ выявил следующие зависимости (рис. 3.3.2): уровень САД в обеих группах находился в прямой зависимости средней силы от возраста, ИМТ, ОХС и уровня глюкозы; уровень ДАД в меньшей степени, чем САД, но статистически значимо зависел от возраста и содержания глюкозы; в отличие от 1-й группы, во 2-й группе не выявлено зависимости ДАД от ИМТ и ОХС.

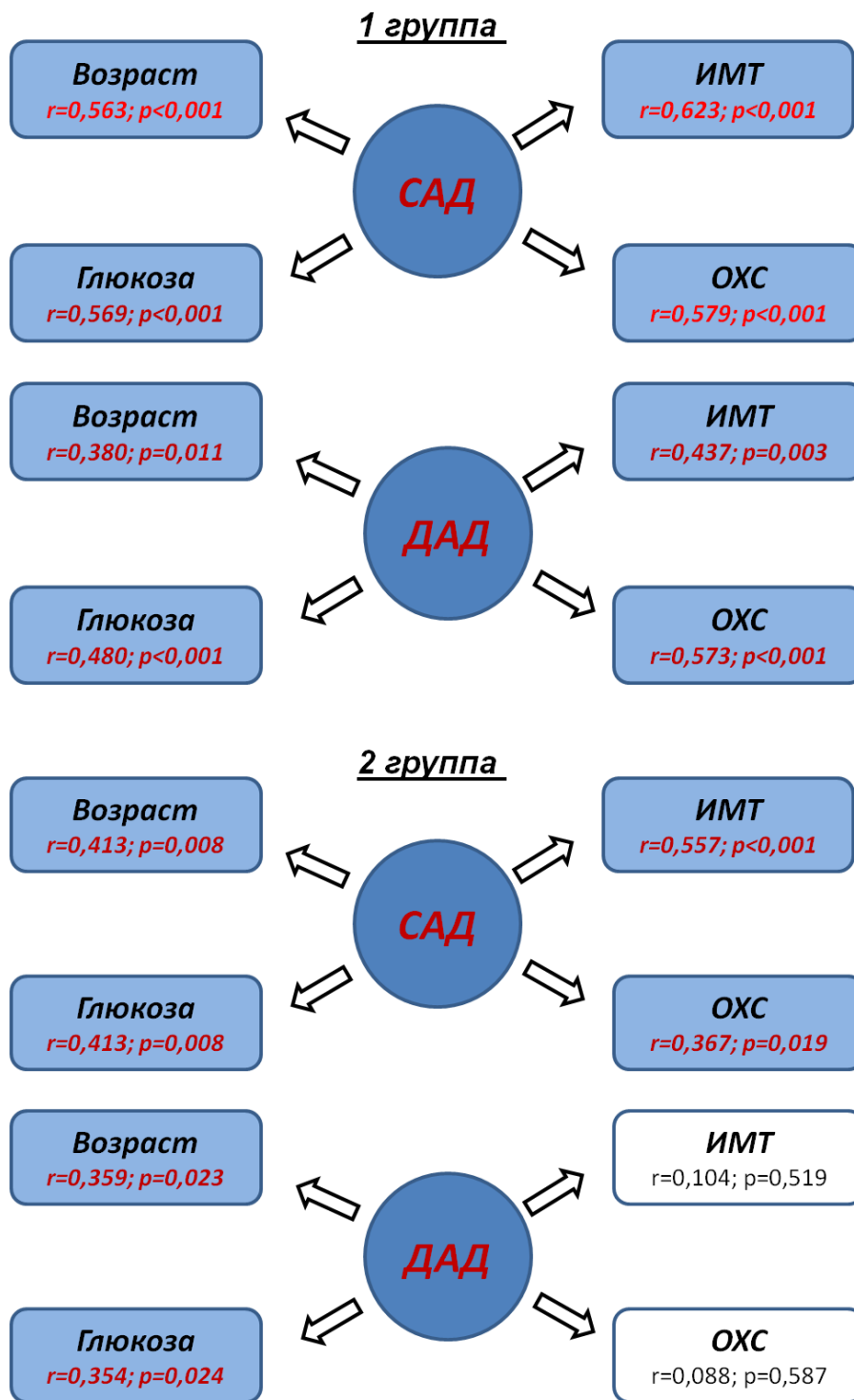


Рисунок 3.3.2 – Корреляционные связи между показателями АД и факторами риска.

При изучении корреляции показателей ЭхоКГ с уровнем АД и факторами риска выявлено (Рисунки 3.3.3, 3.3.4, 3.3.5): прямая связь средней силы между ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, с одной стороны, и возрастом, ИМТ, с другой стороны, во 2-й группе, обратная зависимость средней силы ФВ от ОХС в обеих группах. В наибольшей степени (прямая сильная зависимость $r=0,768$; $p<0,001$) ИММЛЖ зависел от уровня САД у пациентов с АГ.

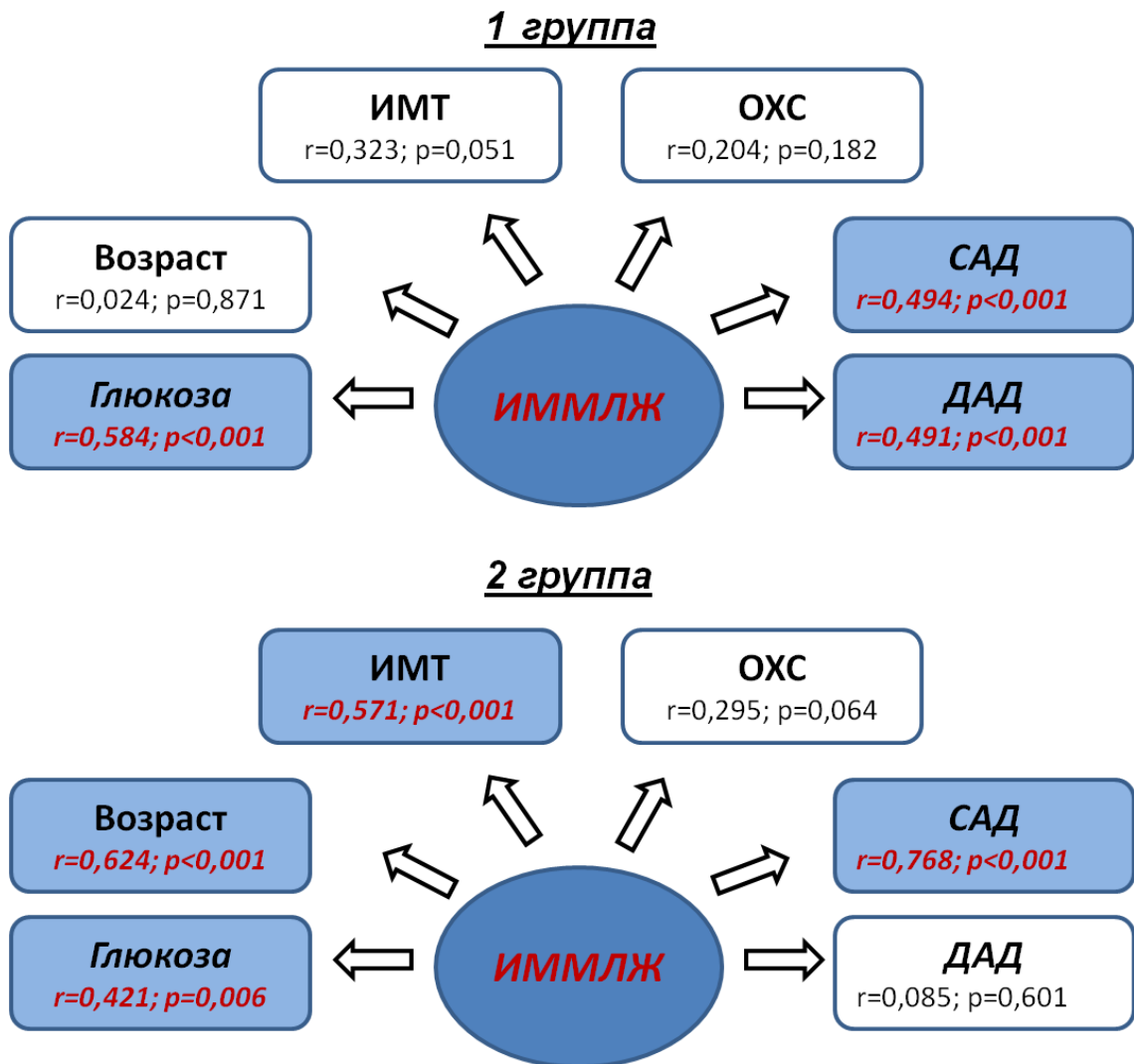


Рисунок 3.3.3 – Корреляционные связи между показателями АД, факторами риска и ИММЛЖ

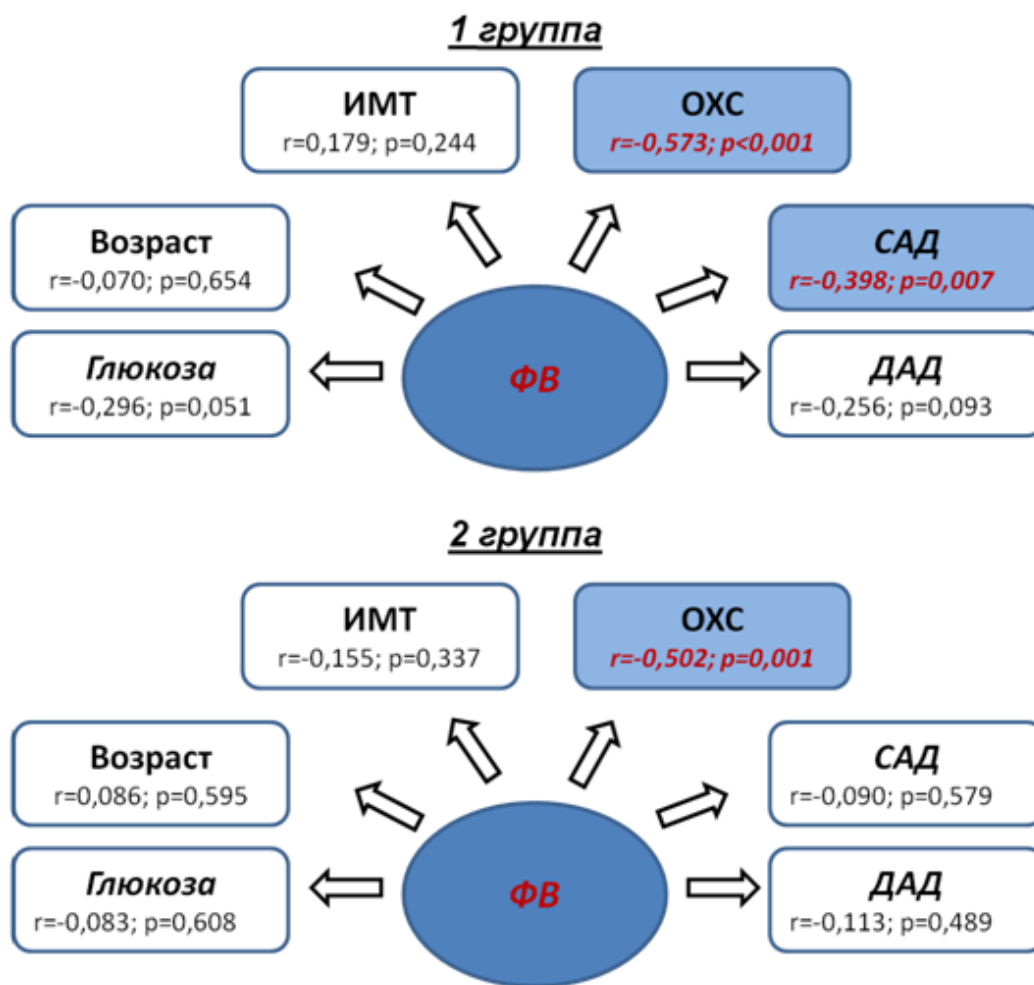


Рисунок 3.3.4 – Корреляционные связи между показателями АД, факторами риска и ФВ

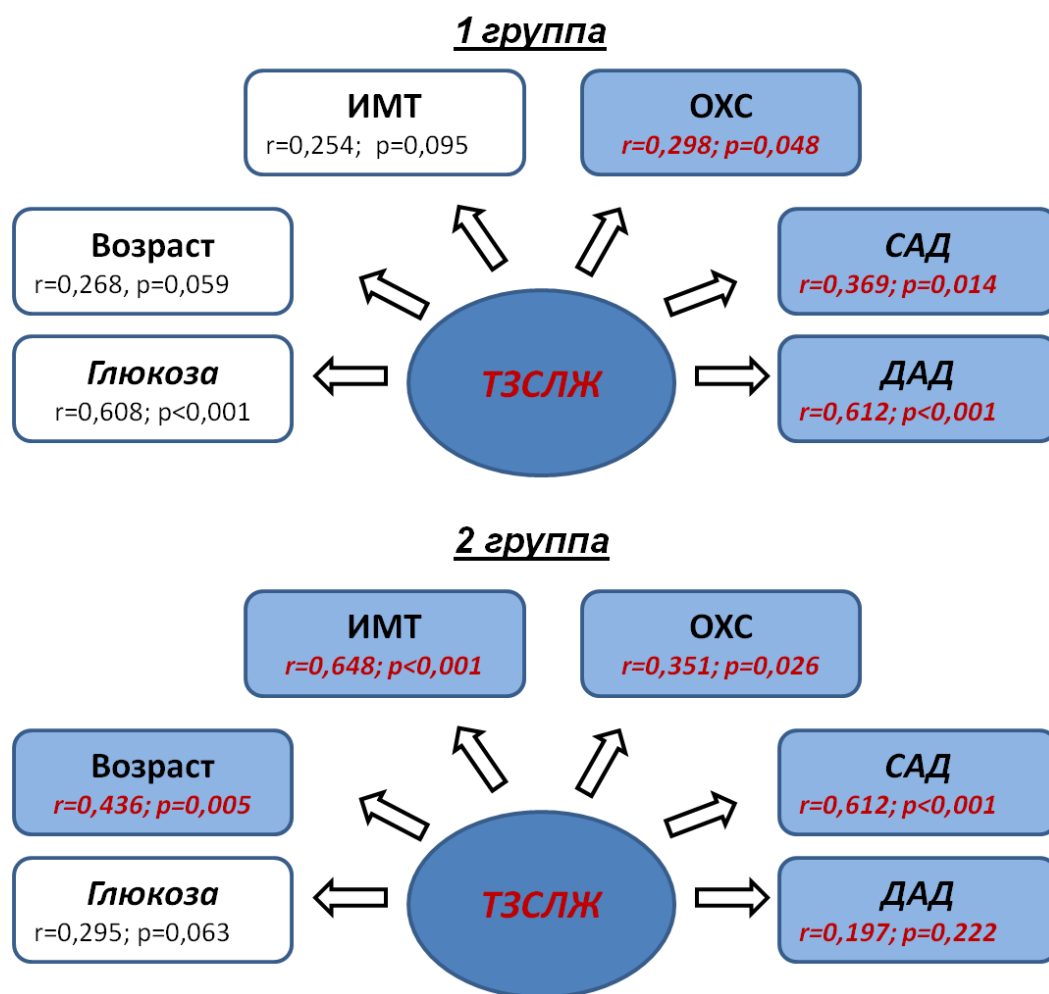


Рисунок 3.3.5 – Корреляционные связи между показателями АД, факторами риска и ТЗСЛЖ

Таким образом, формирование АГ у перенесших ГЛПС требует обязательного динамического наблюдения, так в этом участвуют несколько факторов, таких хорошо известных в популяции, как ИМТ, гиперхолестеринемия, гипергликемия. Их своевременная коррекция является важной составляющей превентивных мероприятий поражения органов-мишеней.

Глава 3.4. Определение цистатина С и СРБ у перенесших ГЛПС

В последние годы активно применяют определение альтернативного маркера сердечно-сосудистого риска и функционального состояния почек - цистатин С. Производится расчет СКФ по цистатину С на основании разработанной формулы.

Мы впервые исследовали содержание цистатина С у перенесших ГЛПС в динамике, полученные нами результаты представлены в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1 - Показатели Цистатина С (нг/мл) и СКФцис (мл/мин/1.73м²) у перенесших ГЛПС в динамике

	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	Контр. группа (n=24)	p
Через 3 месяца				
Цистатин С	1889 [1535;2184]	1943 [1551;2411]	840 [788;902]	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ =0,320
СКФ цис	37,0 [29,0; 48,5]	35,5 [25,5; 47,5]	106,0 [94,0; 112,5]	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ =0,241
Через 6 месяцев				
Цистатин С	1120 [880;1315]	1097 [872; 1463]	840 [788; 902]	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,004 p ₁₋₂ =0,957
СКФ цис	73,0 [58,0; 104,5]	74,5 [49,0; 99,0]	106,0 [94,0; 112,5]	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ =0,635
Через 12 месяцев				
Цистатин С	920 [850;1020]	856 [816;945]	840 [788;902]	p ₁₋₃ =0,022 p ₂₋₃ =0,318 p ₁₋₂ =0,105
СКФ цис	93,5 [81,0; 110,0]	106,0 [88,5;110,0]	106,0 [94,0; 112,5]	p ₁₋₃ =0, 114 p ₂₋₃ =0,617 p ₁₋₂ =0,365

Как видно из таблицы, уровень сывороточного Цистатина С через 3 мес. и 6 мес. у перенесших ГЛПС статистически высокосignificantly превышал показатель контрольной группы, при этом различий между группами не наблюдалось. И только через 12 мес содержание сывороточного Цистатина С у перенесших ГЛПС приближалось к контрольному значению. Несмотря на превышение (статистически значимое) данного показателя в 1-й группе даже через 12 мес., и медиана и верхний квартиль находились в пределах референсных значений. Расчетная СКФ по цистатину С в обеих группах через 3 мес. была существенно ниже не только контрольного значения, но и рСКФ по формулам MDRD и СКД-EPI; медиана и верхний квартиль СКФцис соответствовали умеренному снижению СКФ, нижний квартиль –резкому снижению СКФ. В динамике через 6 мес. СКФцис в обеих исследуемых группах, несмотря на различие с контрольным значением, соответствовала незначительному снижению СКФ и приближалась к аналогичным показателям по формулам MDRD и СКД-EPI. Через 12 месяцев у перенесших ГЛПС СКФцис не различалась ни с контрольным значением, ни с уровнем СКФ по креатинину.

При изучении корреляции между креатинином и цистатином С у лиц контрольной группы выявлена прямая связь средней силы ($r=0,537$; $p=0,007$), что вполне закономерно. Аналогичная корреляция отмечается у перенесших ГЛПС через 6 мес. ($r=0,588$; $p<0,001$) и 12 мес ($r=0,546$; $p<0,001$).

Соответственно, при изучении корреляции между СКФ по цистатину и СКФ по креатинину мы наблюдали статистически значимую прямую связь средней силы между данными показателями в обеих обследуемых группах во все периоды и в контрольной группе (Таблица 3.4.2.).

Таблица 3.4.2 - Корреляции между СКФкр и СКФцис

	1 группа	2 группа	Контр. группа
Через 3 месяца			
СКД-Ері	r=0,347; p=0,020	r=0,490; p=0,001	r=0,564; p=0,004
MDRD	r=0,366; p=0,014	r=0,449; p=0,004	r=0,564; p=0,004
C-G	r=0,282; p=0,062	r=0,464; p=0,003	r=0,635; p<0,001
Через 6 месяцев			
СКД-Ері	r=0,726; p<0,001	r=0,464; p=0,003	
MDRD	r=0,687; p<0,001	r=0,422; p=0,007	
C-G	r=0,485; p<0,001	r=0,418; p=0,007	
Через 12 месяцев			
СКД-Ері	r=0,585; p<0,001	r=0,717; p<0,001	
MDRD	r=0,585; p<0,001	r=0,724; p<0,001	
C-G	r=0,509; p<0,001	r=0,602; p<0,001	

Уровень сывороточного цистатина С коррелировал со следующими параметрами (рисунок 3.4.1).

Как следует из рис. 3.4.1. содержание цистатина С в сыворотке крови не зависело от возраста, ИМТ, у реконвалесцентов с АГ слабо коррелировало с ОХС. Наблюдалась прямая связь средней силы между МАУ, СРБ с одной стороны и цистатином С, с другой стороны. При этом сила связи между МАУ и цистатином С была чуть выше в 1-й группе; несколько ослабевала с течением времени, но сохраняла свое значение.

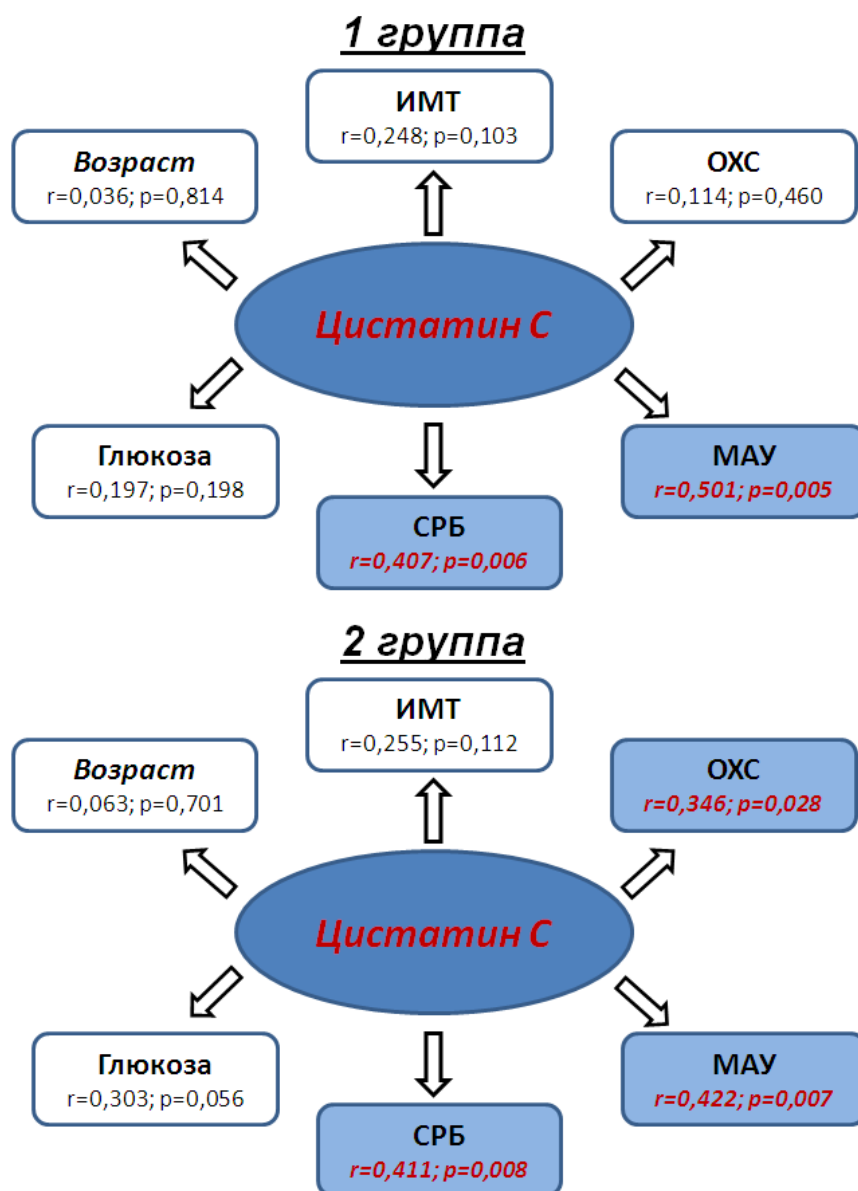


Рисунок 3.4.1 – Корреляционные зависимости Цистатина С

Таким образом, цистатин С является более чувствительным маркером поражения почек, чем креатинин; его уровень в меньшей степени зависит от пола, возраста и ожирения, чем уровень креатинина и статистически значимо коррелирует с МАУ.

С-реактивный белок, как уже указывалось выше, можно рассматривать как маркер системного воспаления, с одной стороны, и как маркер эндотелиальной

дисфункции, с другой стороны. Оба аспекта играют существенное значение в патогенезе ГЛПС и его последствий. Для оценки диагностической значимости СРБ как маркера эндотелиальной дисфункции необходимо определять высокочувствительный СРБ и данное исследование проведено Давлетовой Е.А. (2013). Мы хотели оценить диагностическую значимость СРБ как маркера системного воспаления и изучили содержание СРБ в сыворотке крови в динамике. Полученные нами данные представлены в таблице 3.4.3.

Таблица 3.4.3 - Показатели СРБ в динамике у перенесших ГЛПС, Me[25%;75%]

СРБ, (г/л)	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	3 группа (n=24)	p
Через 3 мес.	4,2 [2,05; 7,15]	7,1 [3,15; 10,2]	2,25 [1,4; 4,15]	$p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,041$
Через 6 мес.	3,1 [1,7; 4,6]	2,75 [1,05; 5,9]	2,25 [1,4; 4,15]	$p_{1-3}=0,194$ $p_{2-3}=0,889$ $p_{1-2}=0,502$
Через 12 мес.	2,2 [1,0; 3,0]	2,1 [1,1; 4,7]	2,25 [1,4; 4,15]	$p_{1-3}=0,194$ $p_{2-3}=0,824$ $p_{1-2}=0,307$

Как следует из таблицы, статистически значимое увеличение СРБ в сыворотке крови у перенесших ГЛПС наблюдается только в сроки до 3-мес, что, вероятно, является отражением завершения воспалительных изменений в организме. При этом различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой и между исследуемыми группами. Через 6 мес., и в динамике через 12 мес. содержание СРБ соответствовало контрольному значению, но следует отметить, что медиана и верхний квартиль анализируемого показателя через 6 мес у перенесших ГЛПС была несколько выше медианы контрольной группы ($p>0,05$). Через 12 мес медианы во всех группах были практически равными.

Уровень сывороточного СРБ коррелировал со следующими показателями (рисунок 3.4.2)

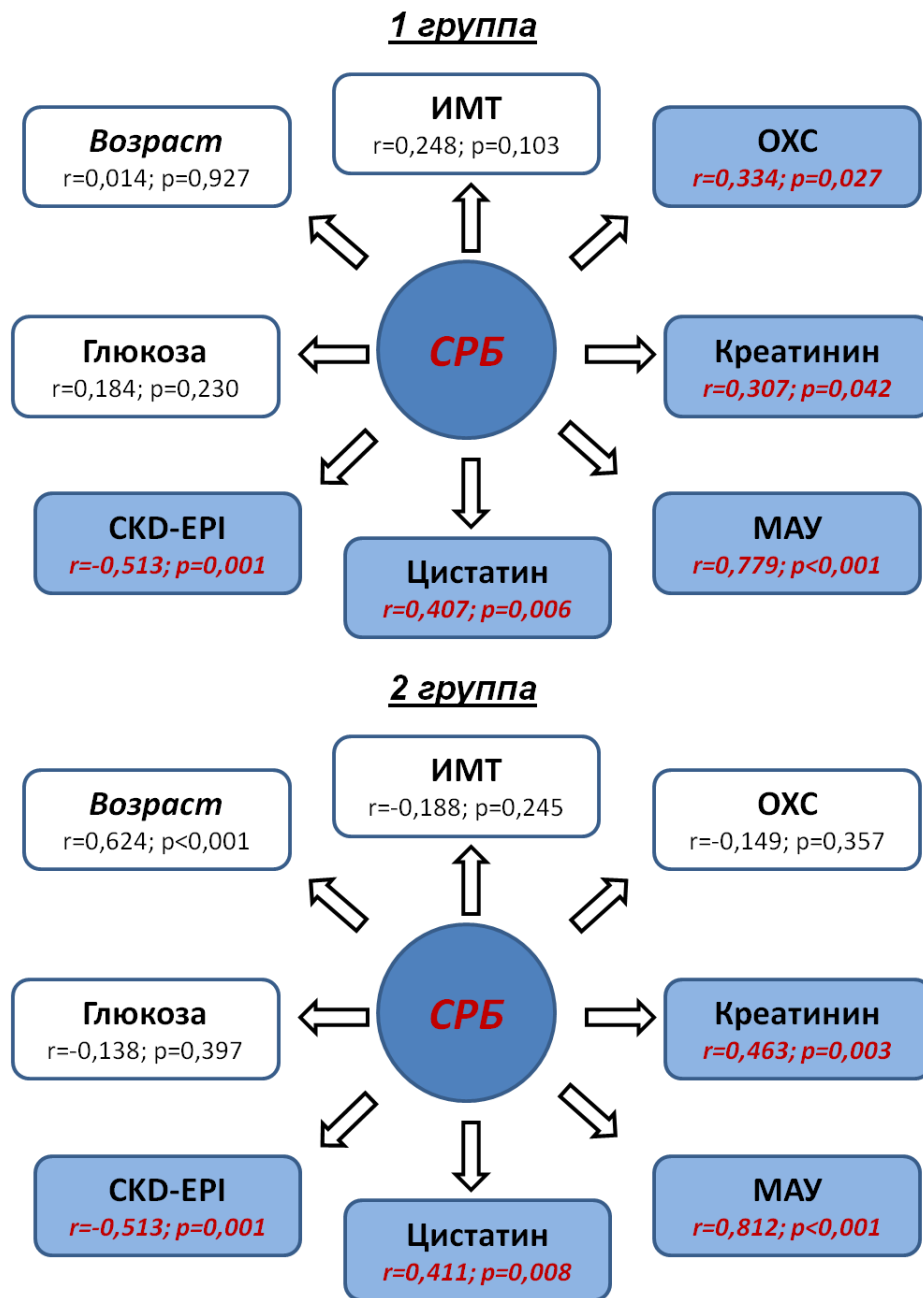


Рисунок 3.4.2 – Корреляционные зависимости СРБ у обследуемых пациентов

При корреляционном анализе выявлено, что через 3 мес после ГЛПС уровень СРБ статистически значимо коррелировал с цистатином С и креатинином (прямая связь средней силы), СКД-ЕРІ (обратная связь средней силы); корреляция сохранялась через 12 мес между СРБ и цистатином С, и не определялась между

креатинином и СРБ в группе пациентов с АГ. Сильная прямая связь отмечена между СРБ и МАУ во все периоды наблюдения в динамике, в том числе и через 12 месяцев.

Таким образом, оценивая значение СРБ как маркера воспаления в нашем исследовании, можно говорить, что окончательное завершение воспалительных процессов, выявляемых определением обычного СРБ, наблюдается в сроки от 3 до 6 мес после ГЛПС, но нельзя исключить диагностическую (возможно, и патогенетическую) значимость СРБ (вероятно, в высокочувствительном диапазоне) в процессе формирования ХБП у перенесших ГЛПС.

3.5. Оценка взаимосвязей функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС

Последние десятилетия интерес к проблеме поражения сердечно сосудистой системы при заболеваниях почек возрастает ввиду зависимости прогрессирования сердечно сосудистых заболеваний от нарушений функционального состояния почек. В свою очередь наличие сердечно сосудистой патологии приводит к формированию ХБП. Вышеизложенное бесспорно увеличивает сердечно сосудистую и общую смертность. Риск смерти у больных с ТПН в 10- 15 раз превышает в популяции. Таким образом, развитие, становление и прогрессирование сердечно-сосудистой и почечной заболеваемости находятся в тесной связи. Формируется так называемый кардиоренальный или рено-кардиальный континуум.

Нами было проведено изучение взаимосвязей параметров функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС в динамике.

Корреляционный анализ выявил следующие зависимости (рисунок 3.5.1.): через 3 мес. только уровень ДАД и только у пациентов 2-й группы достоверно зависел от содержания креатинина и цистатина в сыворотке крови (прямая связь средней силы), от СКФ по СКD-EPI (обратная связь средней силы). Отмечена сильная прямая связь ДАД и СРБ, ДАД и МАУ.

Через 6 месяцев описанные выше корреляционные связи сохранили свое значение, за исключением корреляции между Цистатином С и ДАД (рисунок 3.5.2.).

Через 12 месяцев (рисунок 3.5.3) у перенесших ГЛПС с АГ отмечается статистически значимая обратная связь средней силы между СКФ по СКD-EPI и САД, прямая связь средней силы между САД и МАУ, САД и СРБ; сохранили свое значение корреляция между ДАД и МАУ, ДАД и СРБ (прямая связь средней силы).

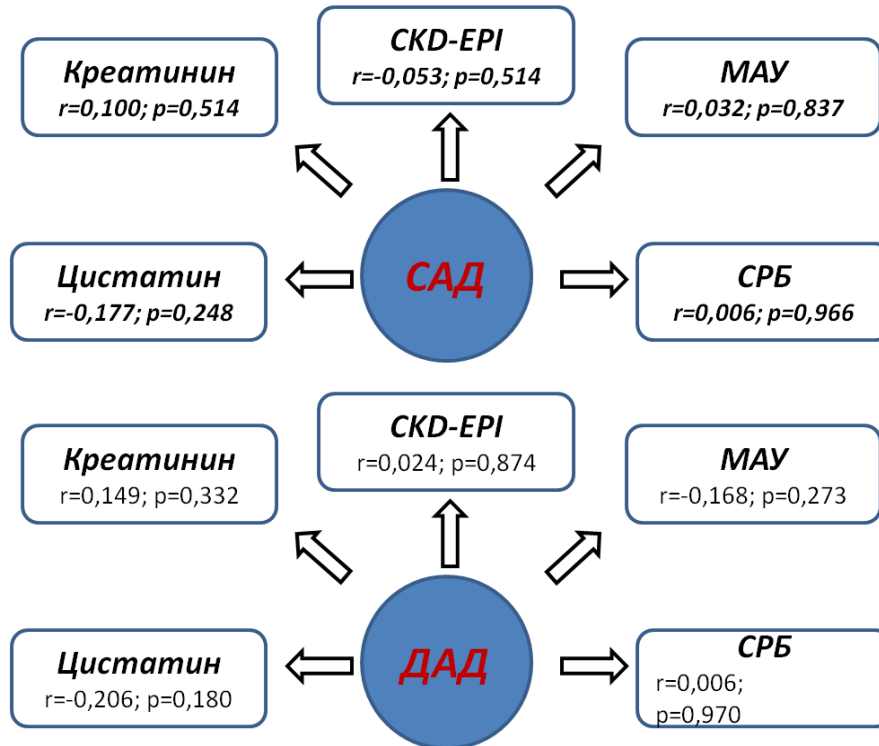
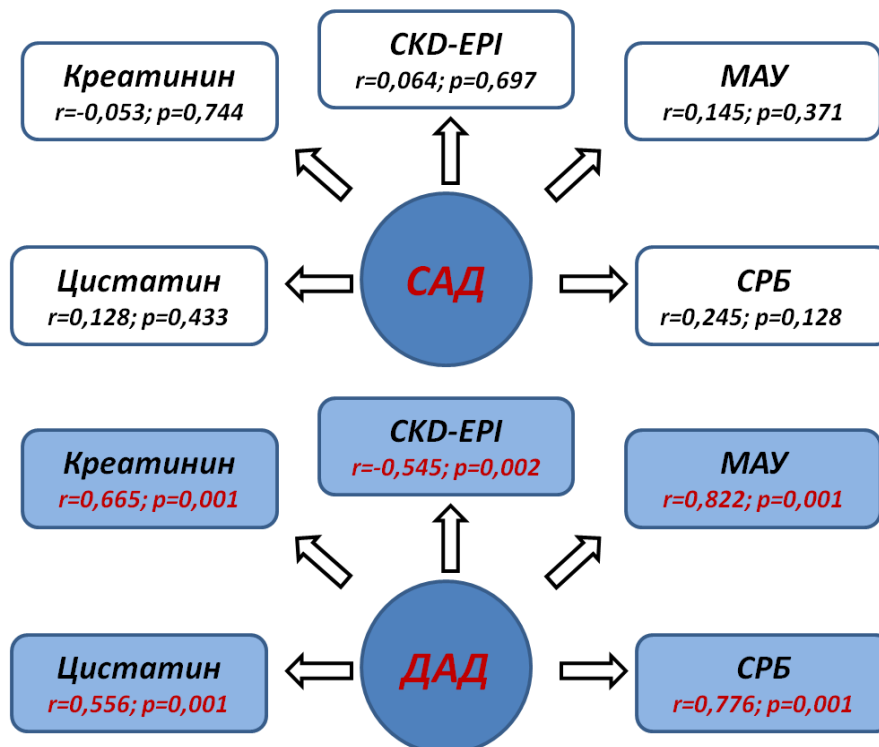
1 группа - через 3 месяца**2 группа - через 3 месяца**

Рисунок 3.5.1 – Корреляционные зависимости САД и ДАД (3 мес)

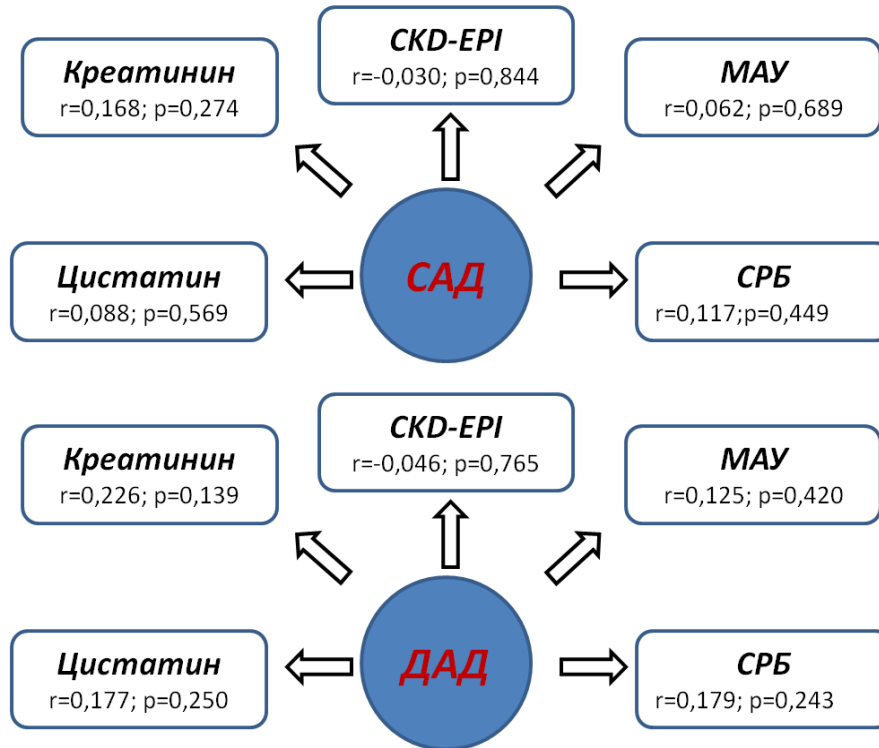
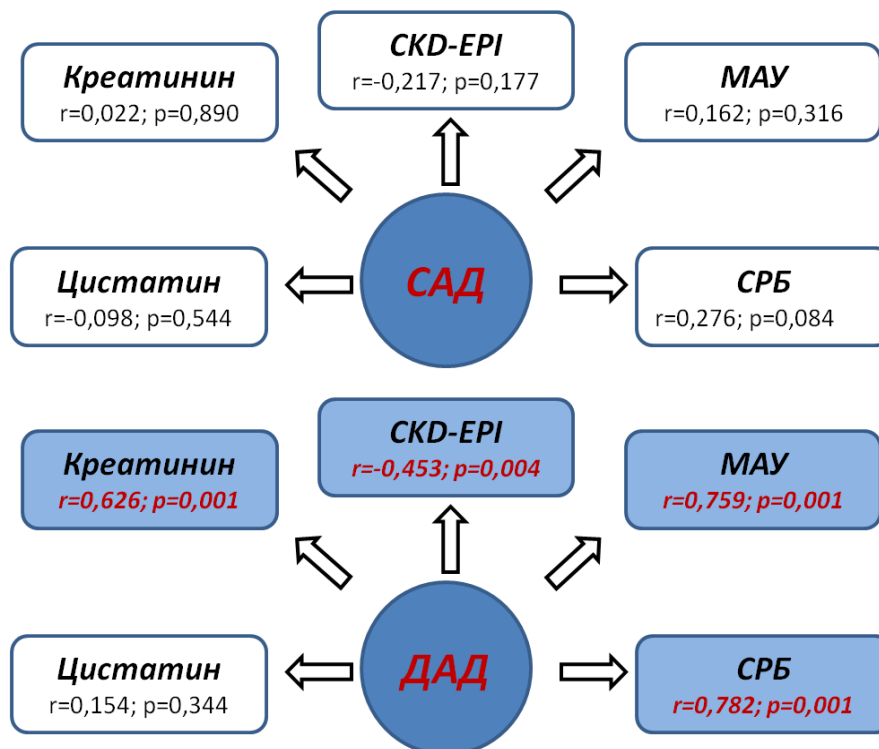
1 группа - через 6 месяцев**2 группа - через 6 месяцев**

Рисунок 3.5.2 – Корреляционные зависимости САД и ДАД (6 мес)

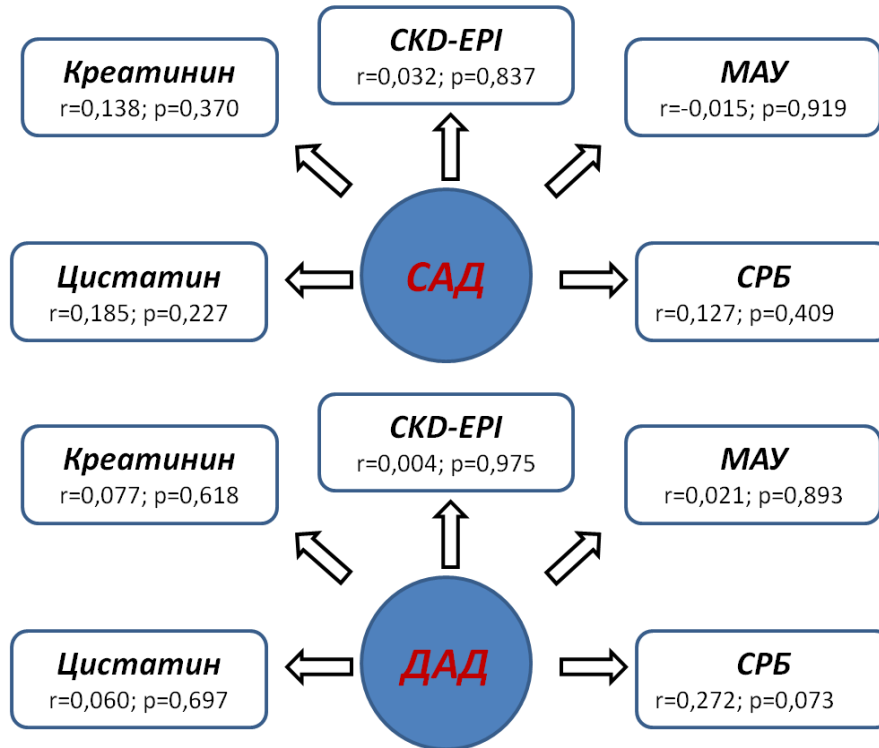
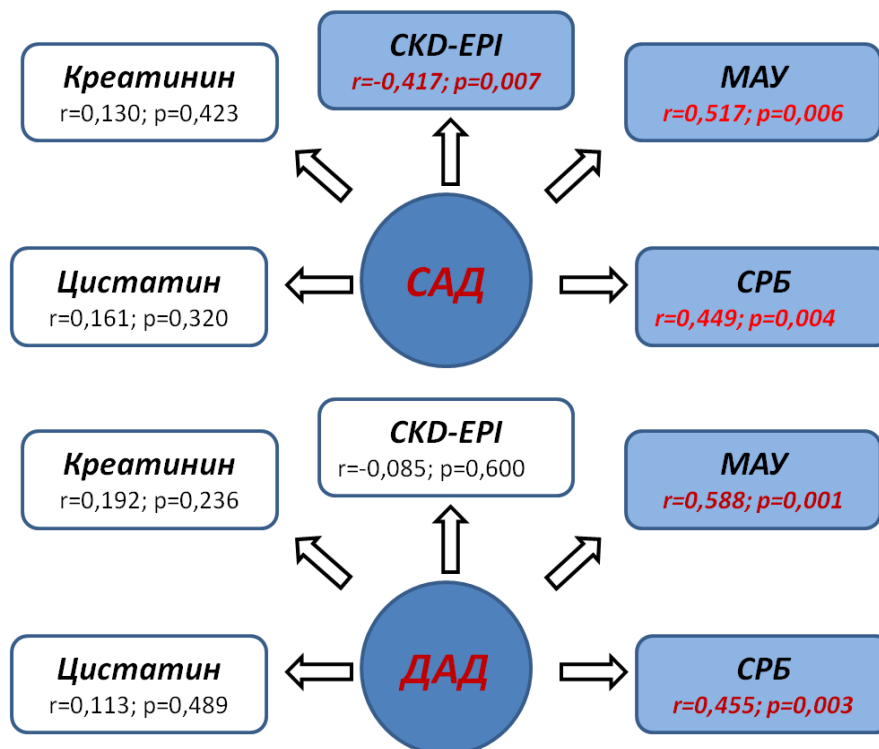
1 группа - через 12 месяцев**2 группа – через 12 месяцев**

Рисунок 3.5.3 – Корреляционные зависимости САД и ДАД (12 мес)

Результаты корреляционного анализа между показателями ЭхоКГ и функции почек демонстрируют, что ИММЛЖ (рисунок 3.5.4) во 2- группе коррелировал с цистатином (прямая связь средней силы) и с СКФ (обратная связь средней силы); ФВ (рисунок 3.5.5) коррелировала с цистатином С в обеих группах (прямая связь средней силы) и с СКФ во 2-й группе (обратная связь средней силы).

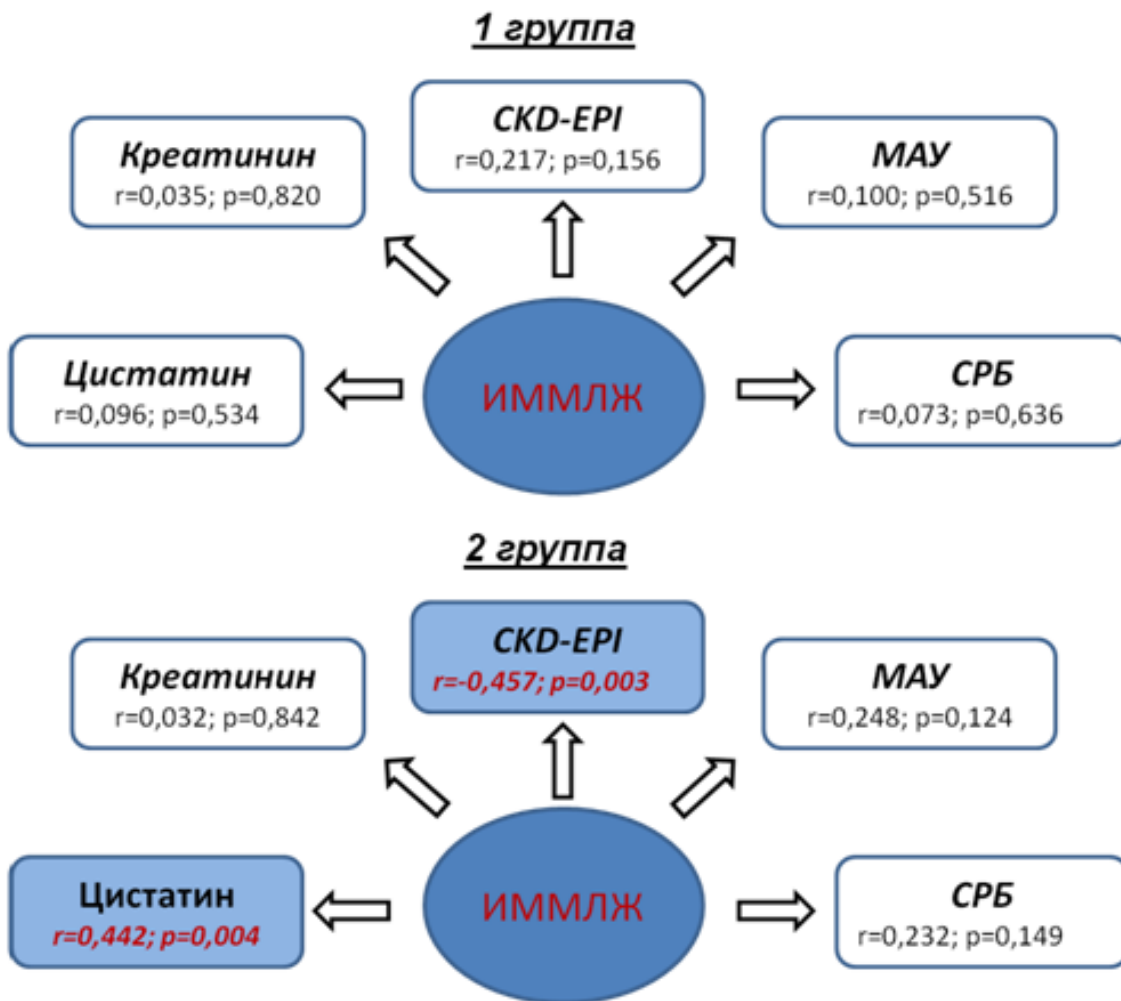


Рисунок 3.5.4 – Корреляционные зависимости ИММЛЖ

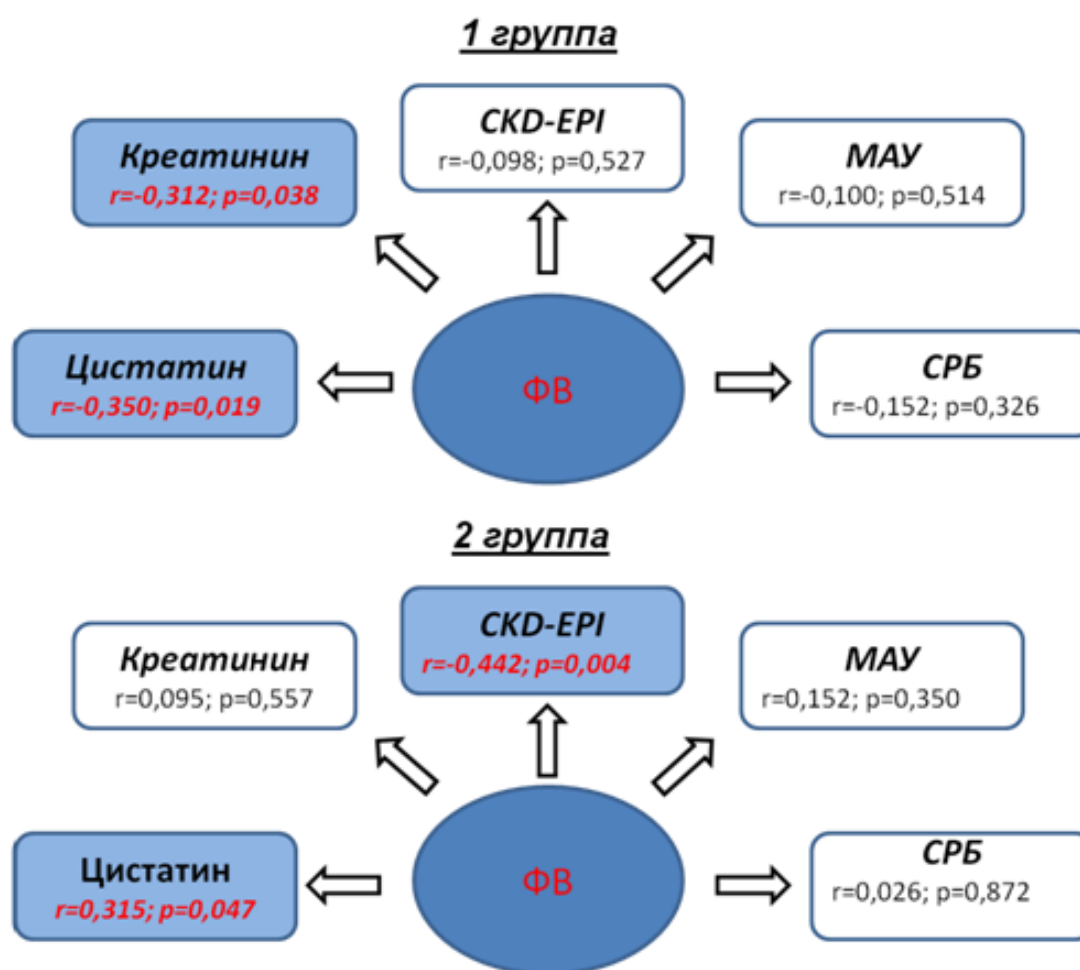


Рисунок 3.5.5 – Корреляционные зависимости ФВ

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о достаточно тесной взаимосвязанности параметров функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС, что еще раз подчеркивает необходимость своевременной диагностики и коррекции изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) широко распространена в Евразии, а в Российской Федерации (РФ) занимает первое место среди природноочаговых инфекций [Онищенко Г.Г., Ткаченко Е.А., 2006; Lee H.W., 2003].

Из числа заболевших ГЛПС до 85% составляют мужчины в возрасте 20-50 лет, т.е. наиболее активная, трудоспособная часть населения. Вместе с тем, ГЛПС представляет проблему для здоровья, а в ряде случаев и опасность для жизни не только в остром периоде, но и после перенесенного заболевания. По данным многих исследователей, характерной особенностью ГЛПС является высокая частота остаточных (резидуальных) явлений, обуславливающая длительные сроки временной нетрудоспособности и снижение качества жизни [Сиротин Б.З., 1994; 2005; Фазлыева Р.М. и др., 1995; 2006; Жарский С.Л., 2002; Дударев М.В., 2005]. Показано, что у перенесших ГЛПС в течение года после острой фазы заболевания сохраняется повышенный риск развития инфарктов миокарда и инсульта [Connolly-Andersen A.M. и соавт., 2013].

Наиболее изученными в настоящее время являются почечные дисфункции у реконвалесцентов ГЛПС.

Полученные рядом исследователей результаты, основанные на применении различных методов изучения состояния почек у перенесших ГЛПС в разные сроки, свидетельствуют о медленном восстановлении нарушенных функций [Сиротин Б.З., 1994; 2005; Фазлыева Р.М. и др., 1995; 2006; Жарский С.Л., 2002; Дударев М.В., 2005].

Описаны случаи развития гломерулонефрита при хантавирусной инфекции [Miettinen M.H. и соавт., 2011; Clement J. и соавт., 2011].

По различным данным, от 13 до 21% случаев у реконвалесцентов установлено формирование хронической болезни почек [Дударев М.В., Пименов Л.Т., 2008; Кузнецова Л.В., 2012].

Полиорганность поражения при ГЛПС, в основе которой лежит повреждение эндотелия сосудистой стенки, с вовлечением органов и систем, участвующих в регуляции АД, безусловно, определяет возможность развития артериальной гипертензии у перенесших заболевание. Однако, имеющиеся в литературе данные о частоте АГ у перенесших ГЛПС достаточно противоречивы и мало изучены в контексте современных позиций кардиоренальных взаимоотношений.

Целью работы явилось изучение взаимосвязи функционального состояния почек на формирование артериальной гипертензии в связи с необходимостью совершенствования системы диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных и профилактических мероприятий у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом.

Для решения поставленных цели и задач проведено комплексное клинико-функциональное обследование у 84 пациентов, перенесших ГЛПС в среднетяжелой и тяжелой формах, находившихся на диспансерном наблюдении в городском Кабинете реабилитации реконвалесцентов ГЛПС МУГКБ №5 г.Уфы. Были сформированы две группы: 1 группа (n=44) – пациенты, перенесшие ГЛПС, без артериальной гипертензии; 2 группа (n=40) – пациенты, перенесшие ГЛПС с синдромом артериальной гипертензии (АГ), развившимся в исходе заболевания и/или выявленном впервые через 3 месяца после заболевания. В обеих группах число пациентов, перенесших среднетяжелую и тяжелую формы ГЛПС, было сопоставимо.

Контрольную группу составили 24 практически здоровых лица, без упоминания о ГЛПС в анамнезе. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Всем больным было проведено обследование, которое включало общеклинические и лабораторные методы – общий анализ крови и мочи; биохимические исследования – определение в сыворотке крови общего белка, билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, холестерина, электролитов (калий,

натрий), ЭКГ, УЗИ почек, ЭхоКГ, СМАД, микроальбуминурия (МАУ). Объем и частота обследования установлены в соответствии с Приказом №43-н от 27.01.2009 «Об организации городского Кабинета реабилитации реконвалесцентов ГЛПС» по МУГКБ №5 г.Уфы. В соответствии с задачами исследования изучалось содержание цистатина С, С-реактивного белка в крови пациентов методом ИФА.

Для оценки функционального состояния почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault), MDRD (Modification of Renal Disease Study), СКД-ЕРІ по креатинину (2009) и СКД-ЕРІ по цистатину С (2012).

Заболевания сердца и почек имеют общие «традиционные» факторы риска (гипертонию, сахарный диабет, ожирение, курение, дислипидемию и др.). Мы провели сравнительный анализ данных анамнеза, физикального и лабораторного обследования между группами с учетом факторов риска, являющихся общими для развития АГ и ХБП.

Такие факторы риска, как курение, отягощенный семейный анамнез ССЗ и ОХС констатированы в группах примерно с равной частотой, статистически значимых различий между группами не выявлено.

ИМТ > 30 кг/м² свидетельствует об ожирении и является самостоятельным значимым фактором риска развития ССЗ и ХБП. Среди наших пациентов, ни в обследуемой группе, ни в контрольной лиц с таким показателем не было. Медиана данного показателя в обеих исследуемых группах была сопоставима с контрольным значением, однако между обследуемыми группами различия статистически значимы: ИМТ у перенесших ГЛПС с АГ был выше, чем ИМТ у перенесших ГЛПС без АГ ($p_{1-2} = 0,016$). Безусловно, это свидетельствует о влиянии ИМТ на уровень АД, как в популяции в целом, так и у перенесших ГЛПС, в частности, что подтверждается и выявленной корреляционной зависимостью средней силы между САД и ИМТ в обеих группах.

Уровень глюкозы плазмы натощак во всех группах был сопоставим, при этом и медиана, и верхний квартиль находились в пределах нормальных значений. Вместе с тем, у единичных пациентов из обеих обследуемых групп (у 3-х из 1-й группы и у 4-х из 2-й группы) через 3 мес. после перенесенной ГЛПС отмечалось повышение глюкозы плазмы натощак в пределах 5,6-6,9 ммоль/л (Европейские рекомендации по АГ, 2013г.), в то время как в контрольной группе у всех пациентов зафиксированы нормальные значения гликемии натощак. Очевидно, это свидетельствует, что у небольшого числа пациентов, перенесших ГЛПС имеют место нарушения углеводного обмена.

У определенной части пациентов, перенесших ГЛПС, сохраняется «нефрологическая» симптоматика (дискомфорт и/или боли в поясничной области, сухость во рту, полиурия) через 3 мес. после заболевания, но они заметно регрессируют с течением времени. Среди наших пациентов мы не наблюдали лиц с явными отеками. Пастозность век отмечалась в 5-10% случаев, у единичных пациентов из 2-й группы (у 3/7,5%) сохранялась на протяжении года после заболевания.

Следует отметить медленное восстановление относительной плотности мочи у перенесших ГЛПС: через 3 мес после заболевания более, чем у 1/3 пациентов сохраняется сниженный удельный вес мочи; через 6 мес - у 16,6% пациентов, при этом намечается тенденция к различиям между группами; через 12 мес у единичных пациентов 1-й группы и у 15% 2-й группы констатировано снижение относительной плотности мочи менее 1018, но различия статистически незначимы (с поправкой Йетса $\chi^2=1,58$; $p=0,208$). Протеинурия 0,033г/л (более высоких значений не зафиксировано) отмечена в небольшом проценте случаев с явной тенденцией к преобладанию в группе пациентов с АГ. Полученные в нашем исследовании данные о частоте протеинурии у перенесших ГЛПС через год после заболевания сопоставимы с данными М.В. Дударева (2005), но существенно меньше результатов исследования, представленных Л.В. Кузнецовой (2012). Возможно, это объясняется несколько различающимся дизайном исследований: в

работе Л.В.Кузнецовой протеинурия определялась только через год после перенесенного заболевания, без контроля данного показателя в течение года.

Согласно современным рекомендациям с целью диагностики и классификации ХБП необходимо рассчитывать СКФ по формуле СКD-EPI, Расчет СКФ по этой формуле дает более точные результаты в сравнении с другими формулами, сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса $^{99}\text{mTc-DTPA}$, в том числе и при сохранной функциональной способности почек.

Вместе с тем Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ (2010) предлагают проводить расчет СКФ по формуле MDRD и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта. Ввиду значительной распространенности последних двух формул и их внедрения в клиническую практику, защищенных в последние годы по аналогичной тематике научных исследований с использованием формулы MDRD (Л.В. Кузнецова, 2012; Е.А. Давлетова, 2013), нами проведена сравнительная оценка функции почек у переболевших ГЛПС в разные сроки с использованием всех предлагаемых расчетных методов.

Через 3 мес. при расчете СКФ по формулам СКD-EPI и MDRD, в обеих группах преобладающим является незначительно сниженная СКФ (60-89 мл/мин). Умеренно сниженная СКФ в целом среди пациентов, перенесших ГЛПС 3 мес.назад, отмечена у 21,4%; наблюдается тенденция (различия статистически незначимы) к преобладанию умеренно сниженной СКФ среди пациентов с АГ. В динамике через 6 мес у перенесших ГЛПС СКФ в обеих группах соответствовала значениям контрольной группы и не различалась между группами. Данные результаты демонстрируют, что в целом, у перенесших ГЛПС происходит замедленная, но положительная динамика СКФ в течение примерно около полугода. Это подтверждается и тем, что число пациентов с умеренно сниженной СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) через 6 мес. и 12 мес было одинаковым (по 2 пациента из обеих групп) и составило 4,8% пациентов. СКФ и клиренс

креатинина у перенесших ГЛПС через 12 мес сопоставим с контрольным значением. При этом полученные нами средние значения СКФ (по формуле MDRD) через год после заболевания сопоставимы с аналогичными данными Л.В.Кузнецовой (2012) и Е.А.Давлетовой (2013). Наряду с этим, среди перенесших ГЛПС число лиц с умеренно сниженной СКФ через год после заболевания (4,8% пациентов) в нашем исследовании несколько меньше, чем по данным Л.В.Кузнецовой (11,8% пациентов среди перенесших ГЛПС, без проведения гемодиализа). Через 12 мес. определяется статистически значимая разница уровня СКФ между исследуемыми группами: в группе пациентов с АГ он ниже, чем в группе нормотензивных пациентов; число лиц, с незначительно сниженной СКФ (С2) в группе пациентов с АГ превышает аналогичный показатель в группе с нормальным АД. Определенные различия связаны и с использованием разных формул: если при расчете СКФ по формуле СКD-EPI данный факт можно обозначить как тенденцию ($p=0,087$), то по формуле MDRD имеется достоверно значимое различие ($p=0,014$). У пациентов 2-й группы СКФ (здесь и далее по формуле СКD-EPI) коррелировала с ИМТ ($r=0,358$; $p=0,023$), ОХС ($r=0,427$; $p=0,006$), уровнем глюкозы ($r=0,365$; $p=0,021$).

Альбуминурия достаточно долго сохраняется у определенной части перенесших ГЛПС: даже через 6 месяцев при нормальных, сопоставимых с контрольной группой, значениях СКФ, альбуминурия у обследуемых пациентов статистически значимо превышает показатели контрольной группы. Через 12 мес. медиана показателя в обеих исследуемых группах находится в категории альбуминурии А1, однако верхний квартиль описываемого показателя во 2-й группе относится к категории А2 (умеренное повышение альбуминурии), различия статистически значимы как с контрольной, так и с 1-й группой. Наши данные по альбуминурии у перенесших ГЛПС через год после заболевания согласуются с результатами исследований Л.В. Кузнецовой (2012) и Е.А.Давлетовой (2013).

Использование категорий СКФ и альбуминурии позволяет стратифицировать больных ХБП по риску почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПП, ТХПН) и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность).

Ввиду того, что предложенная стратификация риска опубликована в 2013 году, а основная часть работы проведена в 2009-2011 гг., мы провели ретроспективную оценку стратификации риска у наших пациентов и получили следующие результаты: через 3 мес. после заболевания меньше половины реконвалесцентов ГЛПС можно отнести к группе низкого риска; через 6 мес. (без медикаментозной коррекции, с учетом данных рекомендаций по образу жизни) чуть более половины перенесших ГЛПС относится к группе низкого риска, через 12 месяцев к группе высокого риска можно отнести лишь единичных пациентов. При наличии тенденции к преобладанию лиц с умеренным и высоким риском в группе перенесших ГЛПС с АГ, статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Полученные нами данные свидетельствуют, что функциональное состояние почек у перенесших ГЛПС характеризуется нормализацией СКФ через 6 мес. после перенесенного заболевания при достаточно длительно сохраняющейся альбуминурии. Следует особо подчеркнуть, что отнесение пациентов, перенесших ГЛПС спустя 6 мес. и 12 мес., в группу умеренного и высокого риска обусловлено преимущественно сохраняющейся альбуминурией категории А2 и А3 (маркер повреждения почек), а не СКФ.

При изучении корреляции через 3 мес. выявлена обратная зависимость средней силы между уровнем альбуминурии и СКФ в 1-й группе ($r=-0,534$; $p=0,001$), и сильная обратная зависимость между показателями во 2-й группе ($r=-0,791$; $p<0,001$). В динамике на фоне нормализации СКФ сила связи ослабевала, но сохраняла статистическую значимость и через 12 мес. Несмотря на указанную

выше зависимость СКФ у лиц с АГ от ИМТ, ОХС и глюкозы, сила связи СКФ с уровнем альбуминурии в этой группе была более значима.

В ряде случаев утрата функции нефрона не связана с изменениями СКФ. Так, на ранних стадиях диабетической нефропатии имеют место гипертрофия почек и гиперперфузия, при которых показатели СКФ нормальны или повышаются. Таким образом, начинающаяся диабетическая нефропатия с помощью определения СКФ по креатинину не диагностируется [Вельков В.В., 2010].

В настоящее время в качестве альтернативного метода оценки СКФ по креатинину рекомендуется использовать цистатин С. В нашем исследовании впервые проведено изучение цистатина С у перенесших ГЛПС. Уровень сывороточного Цистатина С через 3 мес. и 6 мес. у перенесших ГЛПС статистически высокозначимо превышал показатель контрольной группы, при этом различий между группами не наблюдалось. И только через 12 мес содержание сывороточного Цистатина С у перенесших ГЛПС приближалось к контрольному значению. Расчетная СКФ по цистатину С в обеих группах через 3 мес. была существенно ниже не только контрольного значения, но и рСКФ по формулам MDRD и СКD-EPI кр. В динамике через 6 мес. СКФцис в обеих исследуемых группах, несмотря на различие с контрольным значением, соответствовала незначительному снижению СКФ и приближалась к аналогичным показателям по формулам MDRD и СКD-EPI. Через 12 месяцев у перенесших ГЛПС рСКФцис не различалась ни с контрольным значением, ни с уровнем СКФ по креатинину. При изучении корреляции между креатинином и цистатином С у лиц контрольной группы выявлена прямая связь средней силы ($r=0,537$; $p=0,007$), что вполне закономерно. Аналогичная корреляция отмечается у перенесших ГЛПС через 6 мес. ($r=0,588$; $p<0,001$) и 12 мес ($r=0,546$; $p<0,001$). Содержание цистатина С в сыворотке крови не зависело от возраста, ИМТ, у реконвалесцентов с АГ слабо, но статистически достоверно коррелировало с ОХС. В целом эти данные соответствуют данным общей популяции. Наблюдалась

прямая связь средней силы между МАУ, СРБ с одной стороны и цистатином С, с другой стороны. При этом сила связи между МАУ и цистатином С была чуть выше в 1-й группе; несколько ослабевала с течением времени, но сохраняла свое значение. Полученные нами данные подтверждают выводы исследователей о том, что цистатин С является более чувствительным маркером поражения почек, чем креатинин; его уровни в меньшей степени зависят от пола, возраста и ожирения, чем уровни креатинина [Уразаева Л.И., Максудова А.Н., 2014; Горда И.И. и др., 2012].

Анализируя клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС, необходимо отметить, что в литературе имеются сведения о возможности формирования АГ после заболевания (гипертония «de novo», М.В. Дударев, 2005) [Сиротин Б.З., 1994; 2005; Фазлыева Р.М. и др., 1995; 2006; Жарский С.Л., 1999; Самирханова Г.А., 2000; Пименов Л.Т. и др., 2005, 2006; Давлетова Е.А., 2013; S. Makela и соавт., 2000; Miettinen M.H. et al., 2006]. Вместе с тем следует особо подчеркнуть, что мы, в отличие от ранее проведенных исследований, выделили реконвалесцентов ГЛПС с синдромом АГ в отдельную группу: в нее вошли 40 человек с синдромом АГ, развившимся в исходе заболевания и/или выявленном впервые через 3 месяца после заболевания.

По результатам проведенного нами исследования уровень АД в динамике претерпевал существенные изменения: мы наблюдали статистически значимое снижение АД как САД ($p=0,001$), так и ДАД ($p=0,001$) даже у нормотензивных реконвалесцентов ГЛПС (1-я группа) в сроки от 3-х до 6 мес. В период от 6 до 12 мес после ГЛПС значимого снижения АД в этой группе не наблюдалось. Показатели АД, как САД, так и ДАД, в 1 группе в динамике через 6 и 12 мес. были несколько ниже контрольного значения, но различия статистически незначимы. Во 2-й группе за весь период наблюдения отмечается статистически высокозначимое различие САД и ДАД как с 1-й группой, так и с контрольной ($p<0,001$), но АГ не у всех пациентов носила стабильный характер. Через 3 мес после ГЛПС во 2-й группе АГ 1 степени и АГ 2 степени зафиксирована у 85% и

15% пациентов, соответственно. Через 6 мес. АГ 1-й степени зарегистрирована более, чем у половины (57,5%), 37,5% пациентов имели высокое нормальное АД. Нормализация АД происходила как в сроки от 3 до 6 мес ($p < 0,001$), так и позднее - до 12 мес ($p = 0,002$). По результатам СМАД выявлено, что медиана систолического АД, как среднесуточного, так и среднедневного, и средненочного во 2-й группе превышает пороговые значения для диагностики АГ. Медиана диастолического АД среднесуточного и среднедневного находится в пределах нормальных значений, в то время как медиана средненочного ДАД превышает пороговые значения не только во 2-й, но и в первой группе. У 2-х (5%) пациентов выявлена «гипертония белого халата». По типам суточных кривых среди пациентов 2-й группы преобладала недостаточная степень ночного снижения АД («поп-dipper») - у 24 (60%). Наши данные согласуются с данными М.В. Дударева (2005), который один из первых использовал СМАД для оценки сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС.

Корреляционный анализ выявил следующие зависимости: уровень САД в обеих группах находился в прямой зависимости средней силы от возраста, ИМТ, ОХС и уровня глюкозы; уровень ДАД в меньшей степени, чем САД, но статистически значимо зависел от возраста и содержания глюкозы (анализ зависимостей от функции почек рассмотрен ниже).

Ни у одного из обследованных нами лиц не выявлен индекс Соколова-Лайона > 35 мм, являющегося критерием ГЛЖ (Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 2013). Более чувствительным и специфичным методом оценки поражения сердца при АГ является расчет ИММЛЖ с помощью ЭхоКГ. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2010), мы получили следующие результаты: ИММЛЖ во 2-й группе (только у женщин) статистически значимо превышал аналогичный показатель 1-й группы и контрольное значение. Учитывая преобладание среди пациентов лиц мужского пола, средние значения данного показателя между группами не различались. Частота ГЛЖ была среди мужчин в обеих группах 2,2% и 5,0%,

соответственно ($\chi^2=0,45$; $p=0,501$); среди женщин 4,5% и 15%, соответственно ($\chi^2=2,66$; $p=0,103$); среди лиц обоего пола - 6,7% и 20%, соответственно ($\chi^2=3,20$; $p=0,073$). Систолическая функция ЛЖ была сохранной у всех пациентов, а во 2-й группе среднее значение ФВ превышало аналогичный показатель 1-й группы ($p_{1-2} = 0,014$): это характерно для начальных стадий ГЛЖ (компенсаторная гипертрофия миокарда за счет увеличения диаметров и длины саркомеров). Диастолическая дисфункция 1 типа регистрировалась у 11,4% пациентов из 1-й группы и у 25% пациентов из 2-й группы.

Безусловно, это подтверждается и нашими данными, что в формировании АГ у перенесших ГЛПС участвуют факторы риска ССЗ, такие как ИМТ, гиперхолестеринемия, гипергликемия, влияющее в целом на сердечно-сосудистый риск в популяции. Их своевременная коррекция является важной составляющей превентивных мероприятий поражения органов-мишеней.

Следует подчеркнуть, что при ГЛПС рядом исследователей описаны поражение гипофиза, надпочечников, ЦНС [Валишин Д.А., Андриянова О.Л., 1999; Новикова Л.Б., 2000; Загидуллин И.М., 2001; Тен Т.К., 2002], роль которых в регуляции АД не вызывает сомнений. Давлетова Е.А. (2013) рассматривает возможность формирования АГ у перенесших ГЛПС с современных позиций дисфункция эндотелия. Однако, большая часть исследователей предполагают почечный генез АГ у перенесших ГЛПС. В этой связи мы изучили влияние функционального состояния почек на ряд параметров сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС.

Согласно современным клиническим рекомендациям тяжесть альбуминурии и степень СКФ являются независимым фактором риска ССЗ. Взаимное влияние патологии сердечно-сосудистой системы и ренальной дисфункции принято обозначать как «кардиоренальный синдром», в соответствии с классификацией которого принято выделять 5 типов: 1) острый кардиоренальный синдром; 2) хронический кардиоренальный синдром; 3) острый ренокардиальный синдром; 4)

хронический ренокардиальный синдром; 5) вторичный кардиоренальный синдром [Калиев Р.Р., 2012].

Нами было проведено изучение взаимосвязей параметров функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы у перенесших ГЛПС в динамике. Корреляционный анализ выявил следующие зависимости: через 3 мес только уровень ДАД и только у пациентов 2-й группы достоверно зависел от содержания креатинина и цистатина в сыворотке крови (прямая связь средней силы), от СКФ по СКД-ЕРІ (обратная связь средней силы). Отмечена сильная прямая связь ДАД и СРБ ($r=0,776$; $p=0,001$), ДАД и МАУ ($r=0,822$; $p=0,001$). Через 12 месяцев у перенесших ГЛПС с АГ отмечается статистически значимая обратная связь средней силы между СКФ по СКД-ЕРІ и САД ($r=-0,417$; $p=0,007$), прямая связь средней силы между САД и МАУ ($r=0,517$; $p=0,006$), САД и СРБ ($r=0,449$; $p=0,004$); сохранили свое значение, но в меньшей степени, корреляция между ДАД и МАУ ($r=0,588$; $p=0,001$), ДАД и СРБ ($r=0,455$; $p=0,003$). Результаты корреляционного анализа между показателями ЭхоКГ и функции почек демонстрируют, что ИММЛЖ во 2- группе коррелировал с цистатином (прямая связь средней силы) и с СКФ (обратная связь средней силы); ФВ коррелировала с цистатином в обеих группах (прямая связь средней силы) и с СКФ во 2-й группе (обратная связь средней силы). Проведенный анализ свидетельствует о достаточно тесной взаимосопряженности параметров функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы, что говорит в пользу возможного формирования хронического ренокардиального синдрома у перенесших ГЛПС с АГ.

В последние годы активно обсуждается роль тубулоинтерстициального воспаления в процессах формирования нефрогенной АГ. Возможность развития хронического тубулоинтерстициального нефрита у перенесших ГЛПС убедительно показана как с морфологических [Евсеев А.Н., 2010], так и с клинических позиций [Дударев М.В., 2005]. С-реактивный белок, в зависимости от его диапазона в крови, можно рассматривать как маркер системного

воспаления, с одной стороны, и как маркер эндотелиальной дисфункции, с другой стороны. Оба аспекта играют существенное значение в патогенезе ГЛПС и его последствий. Оценка диагностической значимости СРБ как маркера эндотелиальной дисфункции с определением высокочувствительного СРБ у перенесших ГЛПС в различные сроки проведена Давлетовой Е.А. (2013). Мы хотели оценить диагностическую значимость СРБ как маркера системного воспаления и изучили содержание СРБ в сыворотке крови в динамике.

Статистически значимое увеличение СРБ в сыворотке крови у перенесших ГЛПС наблюдается только в сроки до 3-мес. При этом различия статистически значимы как в сравнении с контрольной группой, так и между исследуемыми группами. Через 6 мес., и в динамике через 12 мес. содержание СРБ соответствовало контрольному значению, но медиана и верхний квартиль анализируемого показателя через 6 мес. у перенесших ГЛПС была несколько выше медианы контрольной группы ($p > 0,05$). Следовательно, оценивая значение СРБ как маркера воспаления в нашем исследовании, можно говорить, что окончательное завершение воспалительных процессов, выявляемых определением обычного СРБ, наблюдается в сроки от 3 до 6 мес. после ГЛПС.

При корреляционном анализе выявлено, что через 3 мес. после ГЛПС уровень СРБ статистически значимо коррелировал с цистатином С и креатинином (прямая связь средней силы), СКД-ЕРІ (обратная связь средней силы); корреляция сохранялась через 12 мес. между СРБ и цистатином, и не определялась между креатинином и СРБ в группе реконвалесцентов ГЛПС с АГ. Сильная прямая связь отмечена между СРБ и МАУ во все периоды наблюдения в динамике, в том числе и через 12 месяцев. По нашему мнению, полученные результаты позволяют предположить диагностическую (возможно, и патогенетическую) значимость СРБ (вероятно, в высокочувствительном диапазоне) в процессе формирования ХБП у перенесших ГЛПС.

Обобщая полученные результаты исследования, можно констатировать, что в целом изменения функционального состояния почек оказывают прямое влияние

на формирование АГ у перенесших ГЛПС. СКФ приближается к нормальным значениям через 6 мес. после заболевания, но у части пациентов длительно сохраняется альбуминурия различной степени, которая и является основным диагностическим маркером формирования ХБП у перенесших ГЛПС. Определение цистатина С позволяет прогнозировать формирование ХБП на более ранних стадиях, чем определение креатинина. Полученные результаты подчеркивают необходимость диспансерного наблюдения за пациентами со своевременной коррекцией факторов риска и назначением медикаментозной нефропротективной терапии по показаниям. Ранняя диагностика и совершенствование профилактических мероприятий являются перспективным направлением превентивной медицины.

ВЫВОДЫ

1. Функциональное состояние почек у перенесших ГЛПС характеризуется нормализацией СКФкр через 6 мес. после заболевания при достаточно длительно сохраняющейся альбуминурии. Включение пациентов, перенесших ГЛПС, спустя 6 мес и 12 мес, в группу умеренного и высокого риска обусловлено преимущественно альбуминурией категории А2 и А3, а не уровнем СКФ, что позволяет считать альбуминурию основным диагностическим маркером формирования ХБП у перенесших ГЛПС.
2. В сроки через 3 и 6 мес. после заболевания уровень рСКФ влияет преимущественно на диастолическое АД ($r=-0,453$; $p=0,004$); через 12 мес - на систолическое АД ($r=-0,417$; $p=0,007$). Альбуминурия оказывала большее влияние на уровень САД ($r=0,517$; $p=0,006$) и ДАД ($r=0,588$; $p=0,001$), чем уровень СКФ на протяжении всего периода наблюдения. Тесная взаимосопряженность параметров функционального состояния почек и сердечно-сосудистой системы обуславливает умеренный и высокий комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и прогноза ХБП у 21,4% и 4,8% перенесших ГЛПС, соответственно, через год после заболевания.
3. Цистатин С является более чувствительным маркером поражения почек, чем креатинин; СКФ по цистатину коррелирует с СКФ по креатинину (прямая связь средней силы) как в контрольной группе, так и у перенесших ГЛПС во все периоды наблюдения, но нормализация Цистатина и СКФцис у перенесших ГЛПС происходит только через 12 мес. после заболевания.
4. В формировании АГ у перенесших ГЛПС участвуют факторы, влияющие на общий сердечно-сосудистый риск в популяции, такие как ИМТ ($r=0,557$; $p<0,001$), возраст ($r=0,413$; $p=0,008$), гипергликемия ($r=0,413$; $p=0,008$), гиперхолестеринемия ($r=0,367$; $p=0,019$). Среди них наибольшее значение (в возрасте до 50 лет) имеет ИМТ.

5. Динамика СРБ у перенесших ГЛПС свидетельствует о завершении воспалительных процессов в сроки от 3 до 6 мес после заболевания. Сильная прямая связь между СРБ и альбуминурией во все периоды наблюдения, в том числе и через 12 месяцев, позволяют предположить патогенетическую значимость СРБ в процессе формирования ХБП у перенесших ГЛПС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диспансерном наблюдении перенесших ГЛПС в план мероприятий наряду с общепринятыми методами обследования целесообразно включить определение скорости клубочковой фильтрации, альбуминурии, цистатина С, , оценку общего сердечно-сосудистого риска.
2. При выявлении признаков ренальной дисфункции (снижении клубочковой фильтрации, микроальбуминурии), формировании артериальной гипертензии пациенты должны подлежать более длительному диспансерному наблюдению с проведением необходимых реабилитационных и профилактических мероприятий: в случае диагностики ХБП должна проводиться нефро- и кардиопротективная терапия согласно Рекомендаций по хронической болезни почек.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

Алс – альбумин сыворотки крови

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЛП – дислиппротеинемия, дислипидемия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИФА – иммуноферментный анализ

ККр – клиренс креатинина

Кр – креатинин сыворотки крови

КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

МАУ – микроальбуминурия

ОПП – острое почечное повреждение

ОХС – общий холестерин

ПОМ – поражение органов-мишеней

САД – систолическое артериальное давление

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

C-G – Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault)

ESH – Европейское общество гипертензии

ESC – Европейское общество кардиологии

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

№	Наименование иллюстрации	Стр.
Таблицы		
2.2.1.	Характеристика групп по возрастному и гендерному составу	35
3.1.1	Частота проявлений астенического синдрома у перенесших ГЛПС	40
3.1.2	Характеристика групп по тяжести перенесенной ГЛПС	40
3.1.3	Характеристика групп по факторам риска	42
3.2.1	Частота клинических симптомов патологии почек	44
3.2.2	Результаты клинического анализа мочи в динамике	45
3.2.3	Показатели СКФ у перенесших ГЛПС через 3 мес	46
3.2.4	Показатели СКФ у перенесших ГЛПС через 6 мес	48
3.2.5	Показатели СКФ у перенесших ГЛПС через 12 мес	49
3.2.6	Показатели альбуминурии в динамике у перенесших ГЛПС	51
3.2.7	Частота различных категорий альбуминурии у перенесших ГЛПС в динамике	52
3.2.8	Стратификация риска у перенесших ГЛПС	53
3.2.9	Корреляционная зависимость Альбуминурии от СКФ	54
3.3.1	Частота клинических симптомов патологии ССС	55
3.3.2	Динамика артериального давления у перенесших ГЛПС	56
3.3.3	Показатели суточного мониторирования АД в группах	58
3.3.4	Частота регистрации ЭКГ-изменений у перенесших ГЛПС	60
3.4.1	Показатели Цистатина С (нг/мл) и СКФцис (мл/мин/1.73м ²) у перенесших ГЛПС в динамике	67
3.4.2	Корреляции между СКФкр и СКФцис	69
3.4.3	Показатели СРБ в динамике у перенесших ГЛПС,	71
Рисунки		
3.2.1	Частота различных уровней СКФ в группах через 3 мес.	47

3.2.2	Частота различных уровней СКФ в группах через 6 мес.	48
3.2.3	Частота различных уровней СКФ в группах через 12 мес.	50
3.3.1	Частота выявления АГ (в%) у обследованных пациентов в динамике с учетом классификации уровней АД в группах	57
3.3.2	Корреляционные связи между показателями АД и факторами риска.	63
3.3.3	Корреляционные связи между показателями АД, факторами риска и ИММЛЖ	64
3.3.4	Корреляционные связи между показателями АД, факторами риска и ФВ	65
3.3.5	Корреляционные связи между показателями АД, факторами риска и ТЗСЛЖ	66
3.4.1	Корреляционные зависимости Цистатина С	70
3.4.2	Корреляционные зависимости СРБ у обследуемых пациентов	72
3.5.1	Корреляционные зависимости САД и ДАД (3 мес)	75
3.5.2	Корреляционные зависимости САД и ДАД (6 мес)	76
3.5.3	Корреляционные зависимости САД и ДАД (12 мес)	77
3.5.4	Корреляционные зависимости ИММЛЖ	78
3.5.5	Корреляционные зависимости ФВ	79

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в 2008 году / С.В. Самонина, В.В. Малеев, С.Е. Каузова [и др.] // Инфекционные болезни. - 2009. - № 7, прил. 1: Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – С. 190-191.
2. Анализ заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом Республике Башкортостан и по данным ГКИБ 4 / Д.Х. Хунафина, Ф.Т. Галиева, А.М. Шамсиева [и др.] // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. - Уфа, 2005. – С. 220-222.
3. Анализ летальных исходов при ГЛПС / В.С. Осинцева, Г.К. Кустарников, Т.М. Каменщикова [и др.] // Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций. – Ижевск, 1998. – С. 130-132.
4. Байгильдина, А.А. Лабораторные маркеры функции эндотелия и прогностическая ценность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.А. Байгильдина, Ф.Х. Камиллов // Медицинская биохимия и клиническая лабораторная диагностика в аспекте модернизации системы научных исследований: материалы Всероссийской научно-практической конференции биохимиков и специалистов по лабораторной диагностике. – Омск: Изд-во ОмГА, 2011. - С. 54-60.
5. Бурмагина, А.Г. Ассоциация предгипертензии с факторами риска хронической болезни почек, гипертонической болезни и атеросклероза / А.Г. Бурмагина, А.Ю. Николаев // Клиническая нефрология. – 2012. - № 5-6. – С. 15-18.
6. Валишин, Д.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Д.А. Валишин, Ю.Я. Венгеров // Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 835-843.
7. Валишин, Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.10 / Валишин Дамир Асхатович. – М., 1999. - 31 с.

8. Вельков, В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. - № 1. – С. 34-48.
9. Вельков, В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 1) / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. - № 5. – С. 23-31.
10. Вельков, В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 2) / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. - № 1. – С. 27-38.
11. Вельков, В.В. Цистатин с: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 3) / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. - 2011. - № 3. - С. 31-37.
12. Виллевальде, С.В. Цистатин С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого риска / С.В. Виллевальде, Н.И. Гудгалис, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 6. - С. 78-82.
13. Вспышка геморрагической лихорадки с почечным синдромом зимой 2006-2007 гг. в Воронежской области / Д.В. Транквилевский, Т.Н. Платунина, Т.К. Дзагурова [и др.] // Медицинская вирусология. – 2007. - Т. XXIV. – С. 145–156.
14. Сравнительное исследование различных методов оценки функционального состояния почек у больных артериальной гипертензией / С.В. Виллевальде, Н.И. Гудгалис, М.А. Ефремовцева, Ж.Д. Кобалава // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 4. - С. 21-29.
15. Галиева, А.Т. Патогенетическое значение оксида азота при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.04 : 14.00.05 / Галиева Айгуль Тагировна. – Уфа, 2004. – 22 с.
16. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – ГЛПС (регион Верхнего Приамурья) / В.А. Фигурнов, Н.А. Марунич, А.В. Тарасов [и др.] // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 110-

- летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова – СПб.: ВМедА, 2006. - С. 300-301.
17. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные аспекты экологии, этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенеза, диагностики, клиники и лечения) / под ред. Р.А. Слоновой, Е.А. Ткаченко, В.А. Иванис [и др.]. – Владивосток, 2006. – 246 с.
18. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (эпидемиология, клиника. Специфическая лабораторная диагностика. Лечение. Реабилитация. Профилактика): учебно-методическое пособие / В.Г. Морозов, Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова [и др.]. – М., 2010. – 20 с.
19. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом как полиорганная патология / И.М. Загидуллин, В.И. Никуличева, С.Н. Ожгихин [и др.] // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы I съезда терапевтов Республики Башкортостан. – Уфа, 2008. – С. 134-138.
20. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. акад. АН РБ Р.Ш. Магазова. – Уфа: Гилем, 2006. – 240 с.
21. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: вопросы патогенеза и диагностики / Л.А. Ибрагимова, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов, Г.Х. Мирсаева. – Уфа, 2002. – 80 с.
22. Давлетова, Е.А. Клинико-биохимическая характеристика функций эндотелия и почек у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 : 03.01.04 / Давлетова Елена Альбертовна. – Челябинск, 2013. – 21 с.
23. Дмитриев, А.С. Изменения концентрации цистатина С в сыворотке крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / А.С. Дмитриев, Г.Р. Абдулова, Д.А. Валишин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. - № 1. – С. 42-45.

24. Дмитриев, А.С. Состояние эндотелиальной и почечной дисфункции при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.01.09 / Дмитриев Александр Сергеевич. – М., 2011. – 24 с.
25. Дмитриев, В.А. С-реактивный белок и артериальная гипертензия: существует ли связь? / В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов // Тер.архив. – 2006. – № 5. – С. 86-89.
26. Современные критерии диагностики острого повреждения почек у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / А.М. Шутов, Е.А. Астапенко, Г.А. Савинова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2011. - № 1. - С. 49-54.
27. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: возможная роль гуморальных факторов иммунитета в поражении почек / Л.Б. Королевская, М.В. Иванова, К.В. Шмагель, Н.Н. Воробьева // Инфекционные болезни. - 2012. - Т. 10, № 2. - С. 33-38.
28. Добронравов, В.А. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения / В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков // Нефрология. - 2009. – Т. 13, № 3. – С. 33-38.
29. Дударев, М.В. Клинико-функциональная характеристика последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом и их лечебная коррекция на амбулаторном этапе реабилитации : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.05 / Дударев Михаил Валерьевич. – Уфа, 2005. – 47 с.
30. Дударев, М.В. Отдаленные исходы и формирование хронической почечной недостаточности у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / М.В. Дударев, Л.Т. Пименов // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 6. - С. 59-62.
31. Евсеев, А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / А.Н. Евсеев. - Хабаровск : Омега-Пресс, 2010. - 293 с.
32. Есть ли связь уровня мочевого кислоты с доклиническим поражением органов-мишеней у больных гипертонической болезнью среднего и высокого риска? /

- В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов [и др.] // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85, № 9. - С. 52-57.
33. Жарский, С.Л. Последствия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (вопросы диагностики и диспансеризации): автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Жарский Сергей Леонидович. – Хабаровск, 2001. – 44 с.
34. Загидуллин, И.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение тяжелой формы болезни, осложненной острой почечной недостаточностью) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 / Загидуллин Искандар Мухаметович. – Уфа, 2001. – 48с.
35. Зелвеян, П.А. Микроальбуминурия как ранний показатель поражения почек у больных с артериальной гипертензией / П.А. Зелвеян, Л.Г. Дгерян // Клиническая медицина. - 2014. - Т. 92, № 5. - С. 11-17.
36. Ибрагимова, Л.А. Особенности гемодинамики и реологии крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 : 03.00.04 / Ибрагимова Людмила Александровна. – Уфа, 2003. – 42 с.
37. Иванис, В.А. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у жителей г. Владивостока / В.А. Иванис, Л.Ю. Перевертень, Е.А. Мадич // Хантавирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. – Владивосток, 2003. – С. 18-20.
38. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
39. Исакова, М.А. Патофизиологическая характеристика позднего реконвалесцентного периода у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Исакова Маргарита Александровна. – Екатеринбург, 2006. – 22 с.
40. Исмагилова, Р.М. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Исмагилова Рамзиля Мусеевна. – Уфа, 2001. – 22 с.

41. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева, В.С. Моисеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. - № 4. - С. 4-11.
42. Кардиоренальные синдромы: классификация, патофизиологические механизмы, принципы диагностики / Ж. Кобалава, С. Виллевальде, М. Ефремовцева [и др.] // Врач. - 2011. - № 5. - С. 2-6.
43. Каюков, И.Г. Цистатин С в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. - 2012. - Т. 16, № 1. - С. 22-39.
44. Келлум, Д.А. Острое почечное повреждение. Клинические практические рекомендации KDIGO (основные положения) / Д.А. Келлум, Н. Лемер // Нефрология и диализ. – 2012. - № 2. - С. 86-94.
45. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 800 с.
46. Клинико-лабораторные критерии тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.А. Валишин, А.П. Мамон, Р.Т. Мурзабаева, М.А. Мамон // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. – Уфа, 2005. – С. 46-49.
47. Клиническая характеристика течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Пермском крае / М.В. Иванова, Н.Н. Воробьева, К.В. Шмагель, Е.В. Голикова // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. XXVII, № 6. – С. 5-12.
48. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом, обусловленной вирусом Сеул / В.А. Иванис, Л.А. Бегун, Г.Г. Компанец, Р.А. Слонова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - № 1. – С. 62-64.
49. Кобалава, Ж.Д. Методы оценки функционального состояния почек при артериальной гипертензии: клиническое значение и практическое применение / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. - № 6. - С. 61-66.

50. Кузнецова, Л.В. Хроническая болезнь почек у перенесших острое повреждение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Кузнецова Любовь Васильевна. – Ульяновск, 2012. – 22 с.
51. Кузьмин, О.Б. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертензии / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева, Н.В. Бучнева // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 39-46.
52. Кустарников, Г.К. Клиника и функциональное состояние почек у переболевших геморрагической лихорадкой с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Кустарников Геннадий Кузьмич. – Куйбышев, 1982. – 21 с.
53. Ли, Л.Е. Иммунодиагностика геморрагической лихорадки с почечным синдромом на основе использования рекомбинантного нуклеокапсидного антигена вируса : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Ли Лариса Еновна. – Уфа, 2005. – 26 с.
54. Ли, Х.В. Выявление хантавирусных инфекций и контроль над ними / Х.В. Ли // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. – Владивосток, 2003. – С. 42-64.
55. Литвин, А. Микроальбуминурия: клиническое значение / А. Литвин // Врач. - 2011. - № 9. – С. 7-13.
56. Маркеры острого повреждения почек / И.И. Горда, А.Б. Безродный, О.В. Василенко, И.В. Данькевич // Сердце и сосуды. - 2012. - № 3 (39). - С. 108-113.
57. Марунич, Н.А. Патология сердечно-сосудистой системы при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Н.А. Марунич // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным заболеваниям. – М., 2011. – С. 236.
58. Калиев, Р.Р. Кардиоренальный синдром: определение, классификация и клинические особенности / Р.Р. Калиев // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2012. - № 3. - С. 5-18.

59. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, С.В. Моисеев, М.Л. Нанчикеева // Сердечная недостаточность. - 2008. - Т. 9, № 2. - С. 79-82.
60. Миллер, Г. Лабораторная оценка заболеваний почек / Г. Миллер // Клинико-лабораторный консилиум. - 2012. - № 3 (43). - С. 34-39.
61. Морозов, Ю.А. Микроальбуминурия: патофизиологические аспекты и лабораторные методы определения / Ю.А. Морозов, Т.В. Марченко, А.М. Исаева // Медицинский алфавит. - 2012. - Т. 4, № 20. - С. 28-33.
62. Мурзабаева, Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.10 / Мурзабаева Расима Тимерьяновна. – М., 2003. – 47 с.
63. Мухин, Н.А. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н.А. Мухин, Г.П. Арутюнов, В.В. Фомин // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
64. Мухин, Н.А. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний / А.Н. Мухин, В.С. Моисеев // Вестник РАМН. – 2003. - № 11. – С. 50-55.
65. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. - № 4. - С. 4-26.
66. Нефрология : национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.
67. Новикова, Л.Б. Психоневрологические расстройства при ГЛПС /Л.Б. Новикова // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. Р.Ш. Магазова. – Уфа, Гилем, 2006. – С. 118-132.

68. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская, Н.А. Мухин // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85, № 6. - С. 17-24.
69. Ожгихин, С.Н. Оптимизация заместительной почечной терапии при лечении острой почечной недостаточности у больных тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Ожгихин Сергей Николаевич. – Уфа, 2006. - 24 с.
70. Онищенко, Г.Г. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, Е.А. Ткаченко // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. – Уфа, 2006. - С. 4-14.
71. Опыт диспансерного наблюдения за реконвалесцентами с тяжелой формой геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Э.Х. Ахметзянова, Р.С. Галиева, А.А. Чернышева, В.А. Ульянова // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: сборник научных работ. – Уфа, 1995. – С. 88-89.
72. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 528 с.
73. Особенности диагностики и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в условиях терапевтического стационара / Г.А. Мавзютова, Р.Д. Габдрафикова, Е.М. Шамин, Е.Н. Хабибрахманов // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии. - Уфа, 2005. – С. 107-110.
74. Особенности клинического проявления и некоторые закономерности патогенеза при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.А. Фигурнов, Н.А. Марунич, А.В. Гаврилов, Е.В. Фигурнова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2008. - № 2. – С. 76-78.
75. Ощепкова, Е.В. Цистатин С и доклиническое поражение органов-мишеней у больных гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев, В.А. Титов // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 9. – С. 31-7.

76. Пальцев, М.А. Патологическая анатомия: учебник: в 2-х т. / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. — М.: «ОАО Издательство «Медицина», 2005. — Т. 2, ч. I. 512 с.
77. Патогенез и лечение геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Ф.Х. Камилов, Д.Х. Хунафина. — Уфа, 2000. — 234 с.
78. Патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Р.Т. Мурзабаева, Д.А. Валишин, В.И. Рабинович [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. - № 2. — С. 31-37.
79. Пименов, Л.Т. Кардиологические аспекты периода постгоспитальной реабилитации реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, И.В. Цыпляшова // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 10. — С. 54.
80. Пименов, Л.Т. Клинико-функциональная характеристика состояния сердца при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, С.В. Эшмаков // Клиническая медицина. — 2002. — № 10. — С. 28-31.
81. Пименов, Л.Т. Последствия геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.Т. Пименов, М.В. Дударев. — Ижевск, 2005. — 164 с.
82. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения / под ред. В.З. Кучеренко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 192 с.
83. Применение статистики в медицине и здравоохранении / И.М. Харисова, Н.Х. Шарафутдинова, М.Ю. Павлова [и др.]. — Уфа: ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, 2006. — 114 с.
84. Пролетов, Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение 1 / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология. — 2014. - № 4. — С. 25-35.
85. Рабинович, В.И. Клинико-морфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.И. Рабинович, С.В. Щекин, М.А. Исакова // Эфферентная терапия. — 2003. — Т. 9, № 3. — С. 12-18.

- 86.Ребров, А.П. Взаимосвязи функционального состояния почек и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией / А.П. Ребров, А.Л. Куклина // Клиническая нефрология. - 2012. - № 5-6. - С. 19-23.
- 87.Ребров, А.П. Дисфункция почек у больных артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сопутствующей патологии / А.П. Ребров, А.Л. Куклина // Клиническая нефрология. - 2013. - № 5. - С. 13-18.
- 88.Ребров, А.П. Цистатин С и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / А.П. Ребров, А.Л. Куклина // Клиническая нефрология. – 2013. - № 2. - С. 19-24.
- 89.Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
- 90.Рекомендации ВНОК и Научного общества нефрологов России «Функциональное состояние почек и прогнозирование и сердечно-сосудистого риска» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 7 (6), прил. 3. URL: <http://www.scardio.ru/recommendations/approved000E4/default.asp>
- 91.Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH и ESC (перевод российского медицинского общества по артериальной гипертензии) // EurasianHeartJ. – 2014. – № 1. URL: <http://www.cardiosite.info/articles/article.aspx?articleid=6026>
- 92.Рощупкин, В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / В.И. Рощупкин, А.А. Суздальцев. - Самара, 1995. – 350 с.
- 93.Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. – М., 2013.
- 94.Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. – Хабаровск, 1994. – 302 с.
- 95.Сиротин, Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: монография / Б.З. Сиротин. – Хабаровск, 2005. – 194 с.

96. Сиротин, Б.З. Состояние микроциркуляции и микроальбуминурия у больных артериальной гипертензией / Б.З. Сиротин, К.В. Жмеренецкий, Е.В. Жмеренецкая // Клиническая нефрология. - 2010. - № 2. - С. 46-49.
97. Сиротин, Б.З. Состояние почек после геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Б.З. Сиротин // Клиническая нефрология. – 2013. - № 2. – С. 65-66.
98. Смирнов, А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, А.В. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. - № 9 (3). – С. 7-15.
99. Смирнов, А.В. Пути модернизации классификации хронической болезни почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Клиническая нефрология. - 2010. - № 3. - С. 19-23.
100. Сомова-Исачкова, Л.М. Патоморфогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом: от прошлого к будущему / Л.М. Сомова-Исачкова, Н.Г. Плехова // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. – Владивосток, 2003. – С. 182-200.
101. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызываемой хантавирусами Пуумала и Добрава / В.Г. Морозов, Е.А. Ткаченко, В.И. Рощупкин [и др.] // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. – Уфа, 2006. - С. 98-102.
102. Струтынский, А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация: учеб. пособие / А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 208 с.
103. Суздальцев, А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза) : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.10 / Суздальцев Алексей Александрович. – СПб., 1992. – 19 с.
104. Суровикина, М.С. Нарушение межуточного обмена белков и функции почек у больных с заболеваниями терапевтического и хирургического профиля в зависимости от концентрации с-реактивного белка в сыворотке крови / М.С.

- Суровикина, Н.П. Величина, В.В. Суровикин // Медицинский алфавит. - 2013. - Т. 1, № 3. - С. 9-11.
105. Сывороточная концентрация цистатина с и мочевой кислоты у пациентов с хронической болезнью почек и гипертрофией левого желудочка сердца / Т.Е. Руденко, М.П. Васильева, И.М. Кутырина, Н.И. Соломахина // Нефрология. - 2015. - Т. 19, № 2. - С. 68-75.
106. Титов, В.Н. Микроальбуминурия – неспецифический тест нарушенного метаболизма; альбумин, патофизиология клубочковой и канальцевой микроальбуминурии / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. - № 2. – С. 3-13.
107. Титов, В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение / В.Н. Титов, О.П. Близнюков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. - № 4. – С. 3-9.
108. Ткаченко, Е.А. История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. – Уфа, 2006. - С. 14-24.
109. Ткаченко, Е.А. Эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС в России за последние 10 лет / Е.А. Ткаченко, А.Д. Бернштейн, О.С. Хадарцев // Медицинская вирусология. – 2007. - Т. XXIV. – С. 135-144.
110. Тяпкина, М.А. Скорость клубочковой фильтрации как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом / М.А. Тяпкина, Е.В. Волошинова, А.П. Ребров // Нефрология и диализ. - 2013. - Т. 15, № 4. - С. 339-340.
111. Расчетная скорость клубочковой фильтрации у амбулаторных пациентов / А.В. Мошкин, И.А. Арефьева, И.И. Свещинская, Е.А. Кондрашева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2007. - № 8. - С. 19-22.

112. Результаты малоинвазивной реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической болезнью почек / Л.А. Бокерия, В.Ю. Мерзляков, Р.Г. Ибрагимов [и др.] // *Анналы хирургии*. - 2014. - № 2. - С. 17-24.
113. Жигалов, С.А. Тубулоинтерстициальное поражение почек при ревматоидном артрите / С.А. Жигалов, В.В. Марасаев // *Врач-аспирант*. - 2012. - Т. 55, № 6.2. - С. 287-294.
114. Фазлыева, Р.М. Возможность развития хронической болезни почек у реконвалесцентов ГЛПС / Р.М. Фазлыева, А.Р. Авзалетдинова, Г.К. Макеева // *Нефрология*. – 2009. – Т. 13, № 3. - С. 101-104.
115. Фазлыева, Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Р.М. Фазлыева, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов. – Уфа, 1995. – 243 с.
116. Фазлыева, Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: новые подходы к патогенезу / Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева, Л.А. Ибрагимова // *Здравоохранение Башкортостана*. – 2004. - № 4. – С. 188-190.
117. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом / М.Ш. Шамхалова, К.О. Курумова, И.И. Клефортова [и др.] // *Сахарный диабет*. - 2010. - № 3. - С. 134-141.
118. Фигурнов, В.А. Итоги 40-летнего изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории верхнего Приамурья / В.А. Фигурнов // *Инфекционные болезни*. - 2009. - № 7, прил. 1: Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – С. 217.
119. Функциональное состояние почек у больных гипертонической болезнью, длительно наблюдающихся в многопрофильной поликлинике / Л.А. Алексеева, Е.Л. Чумакова, Е.В. Дорофеева [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. - 2010. - № 3. - С. 7-10.
120. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: методическое руководство для врачей / под ред. Е.М. Шилова. – М., 2012.

121. Хроническая болезнь почек и программа народосбережения Российской Федерации / Е.М. Шилов, Н.Л. Козловская, И.Н. Бобкова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2010. - № 3. - С. 29-39.
122. Хроническая почечная недостаточность у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / А.М. Шутов, Л.В. Кузнецова, К.И. Потрашкова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 262-266.
123. Хунафина, Д.Х. Современные методы диагностики и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина // Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. – Уфа, 2006. - С. 74-79.
124. Цистатин с и NGAL (липокалин 2): маркеры преคลินิกеской болезни почек и субклинического острого повреждения почек у больных артериальной гипертензией / А.С. Волков, О.В. Шевченко, Э.А. Федотов, В.Б. Бородулин // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2012. - Т. 14, № 2. - С. 36-38.
125. Уразаева, Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // Практическая медицина. - 2014. - № 4-1 (80). - С. 125-130.
126. Шапиро, И.А. Клинико-лабораторная характеристика состояния тубулоинтерстициального аппарата почек у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Владивосток, 1989. – 22 с.
127. Шутов, А.М. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы / А.М. Шутов, В.А. Серов // Нефрология. - 2009. - Т. 13, № 4. - С. 59-63.
128. Шутов, А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 5. – С. 5-10.
129. Эшмаков, С.В. Клинико-функциональное состояние системы кровообращения у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным

- синдромом: автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.06 / Эшмаков Сергей Владимирович. – Ижевск, 2003. – 24 с.
130. A case report of crescentic glomerulonephritis associated with Hantaan virus infection / S. Kim, S.H. Sung, H.R. An [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, № 8. – P. 2790-2.
131. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604-612.
132. Acute non-cardiogenic pulmonary edema in a 2003 French Puumala virus case: cautions and corrections / J. Clement, G. van der Groen, Lameire [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2004. – Vol. 61, № 5. – P. 364-365.
133. An increase in reported cases of haemorrhagic fever with renal syndrome in Slovenia in early 2008 / N. Koren, E. Grilc, M. Blasko [et al.] // *Euro Surveill.* – 2008. – Vol. 13, № 17. – P. 16-18.
134. Analysis of the geographic distribution of HFRS in Liaoning Province between 2000 and 2005 / H. Lin, Q. Liu, J. Guo [et al.] // *BMC Public Health.* – 2007. – № 7. – P. 207.
135. Assessment of kidney function in diabetic patients. Is there a role for new biomarkers NGAL, cystatin C and KIM-1? / U. Matys, H. Bachorzewska-Gajewska, J. Malyszko, S. Dobrzycki // *Adv. Med. Sciences.* – 2013. – Vol. 58, № 2. – P. 353-61.
136. Biomarkers of acute kidney injury / L.A. Peres, A.D. Cunha Junior, A.J. Schafer [et al.] // *J. Brasil. Nefrologia.* – 2013. – Vol. 35, № 3. – P. 229-36.
137. Calculators for Health Care Professionals. URL: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm
138. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection / J. Rasmuson, P. Lindqvist, K. Sorensen [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 13. – P. 501.
139. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A.A. House [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 53, № 19. – P. 1527-1539.

140. Cherney, D. Cystatin C versus creatinine for kidney function-based risk / D. Cherney, D.M. Maahs // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – № 369 (25). – P. 2458.
141. Clinical study of critical patients with hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute respiratory distress syndrome / H. Du, J. Li, W. Jiang [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e89740.
142. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2012. – Vol. 367, № 14. – P. 1310-20.
143. Csiky, B. Hypertension and 24-hours blood pressure monitoring in kidney diseases / B. Csiky, I. Wittmann, J. Nagy // *Orvosi Hetilap.* – 2014. – Vol. 145, № 7. – P. 323-6.
144. Cystatin C, a novel urinary biomarker for sensitive detection of acute kidney injury during haemorrhagic fever with renal syndrome / Y.Ma, Q. Li, J. Wang [et al.] // *Biomarkers.* – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 410-7.
145. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function / M.G. Shlipak, K. Matsushita, J. Ärnlöv [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 10. – P. 932-43.
146. Cystatin C, CRP, log TG/HDLc and metabolic syndrome are associated with microalbuminuria in hypertension / S. Moura Rdo, D.F. Vasconcelos, E. Freitas [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2014. – Vol. 102, № 1. – P. 54-9.
147. Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome / I. Puljiz, I. Kuzman, A. Markotic [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2005. - Vol. 37, № 8. – P. 594-598.
148. Ferluga, D. Hantavirus nephropathy / D. Ferluga, A. Vizjak // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1653-8.
149. Ferrari, P. Therapy of hypertension in kidney diseases / P. Ferrari, O. Bonny // *Praxis.* – 2003. – Vol. 92, № 50. – P. 2145-52.

150. First case of nephropathia epidemica acquired in Switzerland / L. Fontana-Binard, D. Schultze, B.S. Rojanavisut [et al.] // *Rev. Med. Suisse.* – 2008. – № 4 (163). – P. 572-5.
151. Glomerular-type proteinuria in hantavirus nephritis / T. Matthaeus, J. Fries, M. Weber, E. Schulze-Lohoff // *Med. Klin. (Munich).* – 2004. – Bd. 99, № 5. – S. 223-7.
152. Glomerulonephritis emerging shortly after Puumala hantavirus infection: a report on 7 patients / M. Miettinen, S. Mäkelä, M. Haapala [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2011. – Vol. 75, № 6. – P. 550-6.
153. Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome: an analysis of the outbreaks in Belgium, France, Germany, the Netherlands and Luxembourg in 2005 / P. Heyman, C. Cochez, G. Ducoffre [et al.] // *Euro Surveill.* – 2007. – Vol. 12, № 5. – P. E15-6.
154. Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem / P. Heyman, A. Vaheri, A. Lundkvist, T. Avsic-Zupanc // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 205-17.
155. Hantavirus outbreak in Western Europe: reservoir host infection dynamics related to human disease patterns / K. Tersago, R. Verhagen, O. Vapalahti [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2011. – Vol. 139, № 3. – P. 381-90.
156. Hantavirus outbreak, Germany, 2007 / J. Hofmann, H. Meisel, B. Klempa [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 850-852.
157. Hayashi, M. Hypertension--special reference to kidney diseases / M. Hayashi // *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* – 2002. – Vol. 44, № 5. – P. 432-8.
158. Hemorrhagic fever with acute renal failure: a report from Kosova / B.I. Zylfiu, Y. Elezi, G. Bajraktari [et al.] // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2008. – Vol. 19, № 2. – P. 250-3.
159. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS, Korean hemorrhagic fever) / J.H. Seo, K.H. Park, J.Y. Lim, H.S. Youn // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 156-7.
160. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia in 21 century / E. Tkachenko, T. Dzagurova, A. Bernshtein [et al.] // VIII International Conference on HFRS, HPS&Hantaviruses (20-22 May 2010, Athens, Greece). – Athens, 2010. - P. 27.

161. Is permanent renal function damage possible after hemorrhagic fever with renal syndrome? / D. Ledina, N. Bradaric, I. Ivic [et al.] // *Acta Med. Croatica.* – 2003. – Vol. 57, № 5. – P. 365-8.
162. Ito, S Cardiorenal connection in chronic kidney disease / S. Ito // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 8-16.
163. Ivic, M.A. Endothelins in hypertension and kidney diseases / M.A. Ivic, V. Stefanovic // *Pathol. Biologie.* – 1998. – Vol. 46, № 9. – P. 723-30.
164. Jia, L. Using isolated rat kidney to discover kidney origin biomarkers in urine / L. Jia // *Adv. Experim. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 845. – P. 175-85.
165. Jiang, S The application of urinary proteomics for the detection of biomarkers of kidney diseases / S. Jiang, Y. Wang, Z. Liu // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 845. – P. 151-65.
166. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2013. - № 3. – P. 1-150.
167. Kimura, K. Chronic kidney diseases and other diseases. 4. Hypertension / K. Kimura // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* – 2007. – Vol. 96, № 5. – P. 904-9.
168. Krautkramer, E. Increase in the number of cases of epidemic nephropathy in Germany. Virological and ecological aspects / E. Krautkramer, M. Zeier // *Dtsch Med. Wochenschr.* – 2008. – Bd. 133, № 10. – S. 476-478.
169. Laboratory findings in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome / I. Puljiz, I. Kuzman, D. Turcinov [et al.] // *Acta Med. Croatica.* - 2005. – Vol. 59, № 2. – P. 105-111.
170. Lerma, E.V. Kidney diseases and hypertension, Part I. Preface / E.V. Lerma // *Primary Care; Clinics in Office Practice.* – 2008. – Vol. 35, № 2. – P. ix-xi.
171. Lerma, E.V. Kidney diseases and hypertension. Preface / E.V. Lerma // *Primary Care; Clinics in Office Practice.* – 2008. – Vol. 35, № 3. – P. xi-xiii.
172. Levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-2 in plasma of patients with hemorrhagic fever with renal

- syndrome, and significance of the changes in level / B.T. Qi, P.Wang, J. Li [et al.] // *Viral. Immunol.* – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 565-569.
173. Levey, A.S. GFR estimation: from physiology to public health / A.S. Levey, L.A. Inker, J. Coresh // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63, № 5. – P. 820-34.
174. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis role of C-reactive protein in risk assessment / P. Libby, P.M. Ridker // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116, Suppl. 6A. – P. 9S-16S.
175. Long-term sequelae of hemorrhagic fever with renal syndrome attributable to hantaan virus in Korean War veterans / R.W. Mathes, W.F. Page, H.M. Crawford [et al.] // *Mil. Med.* – 2005. – Vol. 170, № 4. – P. 315-9.
176. Markotic, A. How hantaviruses manage our body? / A. Markotic // VIII International Conference on HFRS, HPS&Hantaviruses (20-22 May 2010, Athens, Greece). – Athens, 2010. - P. 56.
177. Markotic, A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome / A. Markotic // *Acta Med. Croatica.* – 2003. – Vol. 57, № 5. – P. 407-414.
178. McCullough, P.A. Cardiorenal syndromes / P.A. McCullough, A. Ahmad // *World J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 1-9.
179. Microalbuminuria independently correlates to cardiovascular comorbidity burden in patients with hypertension / F. Mahfoud, C. Ukena, J. Pöss [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2012. - Vol. 101, № 9. - P. 761-6.
180. Miller-Kasprzak, E. The role of platelet-derived growth factor A (PDGF-A) in hypertension and renal diseases. Part 2: a role of PDGF-A in kidney diseases / E. Miller-Kasprzak, Z.I. Niemir, S. Czekalski // *Pol. Merkur. Lek.* – 2004. – Vol. 16, № 94. – P. 403-5.
181. More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings / S. Makela, L. Kokkonen, I. Ala-Houhala [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 57-62.

182. Mosshammer, D. Nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus infection: a case report from the outpatient sector / D. Mosshammer, E. Reichert, W. Reichert // *Deutsch. Med. Wochensch.* – 2010. – Bd. 135, № 50. – P. 2518-22.
183. Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of northeast Germany where Tula hantavirus circulates / B. Klempa, H. Meisel, S. Rath [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* - 2003. - Vol. 41, № 10. – P. 4894-4897.
184. Parikh, C.R. Key concepts and limitations of statistical methods for evaluating biomarkers of kidney disease / C.R. Parikh, H. Thiessen-Philbrook // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 1621-9.
185. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference / P.T. Murray, R.L. Mehta, A. Shaw [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 513-21.
186. Prognostic role of pro- and anti-inflammatory cytokines and their polymorphisms in acute decompensated heart failure / K.H. Miettinen, J. Lassus, V.P. Harjola [et al.] // *Eur. J. Heart Failure.* – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 396-403.
187. Puljiz, I. Imported case of nephropathia epidemica--a case report / I. Puljiz, I. Kuzman, A. Markotic // *Coll. Antropol.* – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 1263-5.
188. Puumala virus infections associated with cardiovascular causes of death / A.M. Connolly-Andersen, K. Ahlm, C. Ahlm, J. Klingström // *J. Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 126-8.
189. Rippe, B. Is there an increased long-term risk of hypertension and renal impairment after Puumala virus-induced nephropathy? / B. Rippe // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 11. – P. 1930-1.
190. Ronco, C. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification / C. Ronco, F. Ronco // *Heart Fail Rev.* – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 151-160.
191. Rye, K.A. Biomarkers associated with high-density lipoproteins in atherosclerotic kidney disease / K.A. Rye // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 247-50.

192. Schena, F.P. Biomarkers and personalized therapy in chronic kidney diseases / F.P. Schena // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2014. – Vol. 23, № 8. – P. 1051-4.
193. Seliger, S.L. Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk *Medscape* / S.L. Seliger, C. De Filippi. – 2006. URL: <http://www.medscape.com>.
194. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are early biomarkers of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic kidney disease / S.M. Alharazy, N. Kong, R. Saidin [et al.] // *Angiology.* – 2014. – Vol. 65, № 5. – P. 436-42.
195. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury / M.S. Murty, U.K. Sharma, V.B. Pandey, S.B. Kankare // *Ind. J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 23, № 3. – P. 180-3.
196. Serum cystatin C, creatinine-based estimated glomerular filtration rate, and the risk of incident hypertension in middle-aged men / T. Otsuka, K. Kato, Y. Kachi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 596-602.
197. Tan, K. Biomarkers in cardiorenal syndromes / K. Tan, S.K. Sethi // *Transl. Res.* – 2014. – Vol. 164, № 2. – P. 122-34.
198. Tavares Jr., A.R. Cystatin C versus creatinine for kidney function-based risk / A.R. Tavares Jr. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 25. – P. 2457-8.
199. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis / M.H. Miettinen, S.M. Makela, I.O. Ala-Houhala [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. - Vol. 69, № 11. – P. 2043-8.
200. The association of serum inflammatory biomarkers with chronic kidney disease in hypertensive patients / T.Y. Xu, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // *Renal Failure.* – 2014. – Vol. 36, № 5. – P. 666-72.
201. The eGFR-C study: accuracy of glomerular filtration rate (GFR) estimation using creatinine and cystatin C and albuminuria for monitoring disease progression in patients with stage 3 chronic kidney disease--prospective longitudinal study in a

- multiethnic population / E.J. Lamb, E.A. Brettell, P. Cockwell [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2014. – № 15. – P. 13.
202. The severity of acute Puumala hantavirus infection does not predict the long-term outcome of patients / M.H. Miettinen, S.M. Makela, I.O. Ala-Houhala [et al.] // *Nephron.* - 2010. – Vol. 116, № 2. – P. c89-94.
203. The severity of Puumala hantavirus infection can be better evaluated using plasma interleukin-6 than C-reactive protein determinations / T. Outinen, S. Makela, J. Mustonen [et al.] // VIII International Conference on HFRS, HPS & Hantaviruses. – Athens, 2010. – P. 153.
204. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections / F.M. Rasche, B. Uhel, D.H. Krüger [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10, № 8. - P. 1420-1425.
205. Tubular proteinuria and glomerular filtration 6 years after puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis / M.H. Miettinen, S.M. Makela, I.O. Ala-Houhala [et al.] // *Nephron Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 112, № 2. – P. 115-20.
206. Tubular urinary biomarkers do not identify aetiology of acute kidney injury in kidney transplant recipients / J.C. Ramirez-Sandoval, J. Barrera-Chimal, P.E. Simancas [et al.] // *Nephrology.* – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 352-8.
207. Tulumovic, D. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a rare onset of the illness caused by haemorrhagic fever with renal syndrome / D. Tulumovic, E. Mesic, A. Tulumovic // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, № 5. – P. 1450.
208. Urinary NGAL and KIM-1: biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery / Z. Abassi, A. Shalabi, R. Sohotnik [et al.] // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 189, № 4. – P. 1559-66.
209. Wiecek, A. Treatment of hypertension during the course of kidney diseases / A. Wiecek // *Przegl. Lek.* – 1997. – Vol. 54, № 11. – P. 773-6.
210. Young Scholars Award Lecture: Intratubular angiotensinogen in hypertension and kidney diseases / H. Kobori, Y. Ozawa, Y. Suzaki [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19, № 5. – P. 541-50.