

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор В.Н.Павлов).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мухетдинова Гузель Ахметовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России

Шутов Александр Михайлович

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

Дударев Михаил Валерьевич

Ведущая организация:

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

Защита состоится « 01 » июля 2016 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26 и на сайте www.pdma.ru, с авторефератом на сайтах www.pdma.ru, www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «.....».....2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Валишин Д.А., Венгеров Ю.Я., 2009; Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М., 2009]. ГЛПС характеризуется широким распространением 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.

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

С внедрением в клиническую практику высокочувствительных маркеров дисфункции почек, таких как цистатин С, открываются новые возможности изучения поражения почек у перенесших ГЛПС.

Степень разработанности темы исследования

Наиболее изученными в настоящее время являются почечные дисфункции у перенесших ГЛПС. Возможность развития гломерулонефрита при хантавирусной инфекции наблюдали как отечественные, так и зарубежные исследователи [Евсеев А.Н., 2010; Miettinen М.Н. 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]. Однако, существует и другая точка зрения. 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».

Малоизученным является вопрос об особенностях влияния почечной патологии, в том числе острой инфекционной патологии, на формирование артериальной гипертензии у лиц, перенесших ГЛПС, в аспекте современных концепций о кардиоренальных взаимоотношениях и превентивного подхода в нефрологии [Мухин Н.А. др., 2008; Смирнов А.В. и др., 2011]

При многих почечных заболеваниях роль цистатина С хорошо изучена, и данный маркер предложен как альтернативный для оценки функционального состояния почек. 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 ИМТ, возраст, уровень гликемии, гиперхолестеринемия, альбуминурия, которая 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 больных, 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 основные 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.

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 СКФкр 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.

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.

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования научной работы Борис Г.Д. является изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, биохимических и инструментальных методов исследования, совершенствование диагностики и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения хронической болезни почек, артериальной гипертензии у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Statistica 6.0 for Windows с вычислением критерия Манна-Уитни. Для сравнения зависимых групп (при анализе повторных измерений) использовали критерий Вилкоксона (Т). Для анализа взаимосвязи двух признаков проводили корреляционный анализ по

Спирмену. При сравнении качественных признаков в независимых группах использовали критерий χ^2 . Полученные данные представлены в виде медианы Me , межквартильного интервала [25;75 перцентили]. За достоверный принимали уровень значимости $p < 0,05$, статистически высокозначимый – $p < 0,01$ [О.Ю.Реброва, 2006]. 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).

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.

Публикации

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 20 таблиц, 15 рисунков. Состоит из введения, обзора современной литературы, описания клинического материала и методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 210 источников, из них 129 – отечественных и 81 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Настоящее исследование является проспективным, когортным, динамическим. Выделенная когорта участников наблюдалась на протяжении всего периода. В соответствии с поставленными 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. Перед исследованием было получено информированное согласие пациента в соответствии с международными

этическими требованиями, предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека. Протокол исследования одобрен независимым Комитетом по биомедицинской этике при ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Условия включения в основную группу: перенесенный ГЛПС, подтвержденный серологическими исследованиями на стационарном этапе; возраст пациентов от 18 до 50 лет; информированное согласие пациента на участие в исследовании. Условия исключения: наличие в анамнезе и, по данным анализа медицинской документации, хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и мочевыводящих путей; возраст пациентов моложе 18 или старше 50 лет. Клиническое обследование проведено у всех пациентов в сроки через 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Количество выполненных лабораторно-инструментальных исследований указано в соответствующих разделах.

Для участия в исследовании были сформированы две группы: 1 группа (n=44) – перенесшие ГЛПС без артериальной гипертензии; 2 группа (n=40) – перенесшие ГЛПС с синдромом артериальной гипертензии (АГ), развившимся в исходе заболевания и/или выявленном впервые через 3 месяца после заболевания (рис.1).

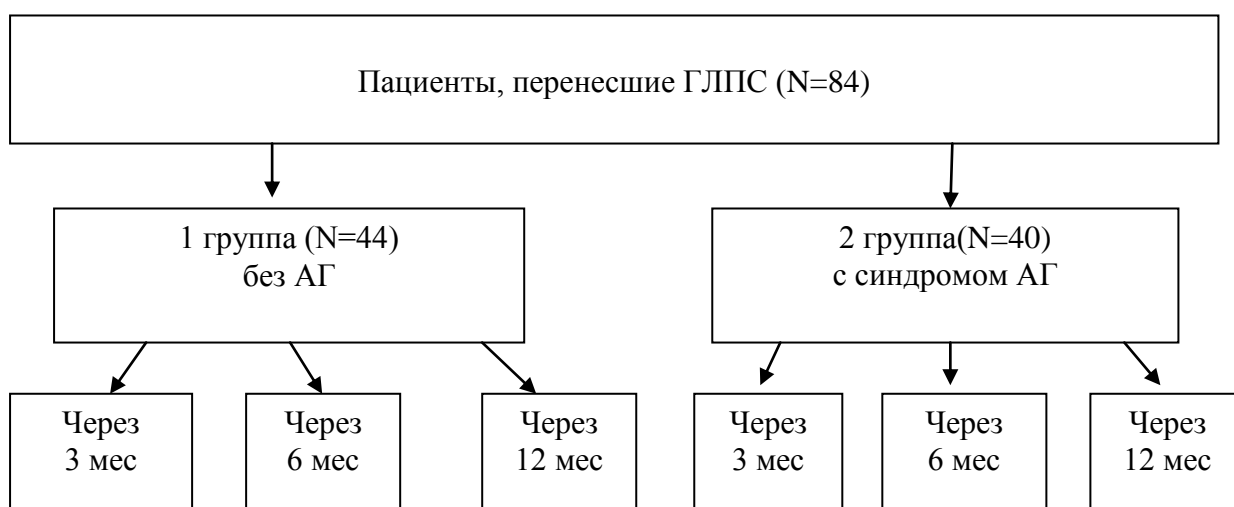


Рисунок 1. Дизайн исследования.

В контрольную группу вошли 24 практически здоровых лица без упоминания о ГЛПС в анамнезе. Характеристика групп представлена в таблице 1. Как следует из таблицы, группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Таблица 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%)	$p_{2-3}=0,403$ $p_{1-2}=0,317$

Всем больным было проведено обследование, которое включало общеклинические и лабораторные методы – общий анализ крови на автоматическом анализаторе Cobas Micros, общий анализ мочи, пробы Нечипоренко, Зимницкого, а также биохимические исследования: определение в сыворотке крови креатинина, мочевины, глюкозы, электролитов (калий, натрий), общего белка, билирубина, холестерина, электрокардиографию (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), микроальбуминурию (МАУ). Всем обследуемым 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.).

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

Стандартное ультразвуковое исследование почек проведено у всех больных на аппарате Toshiba SSA-550A (Япония) с конвексным датчиком 3,5 МГц.

У каждого пациента проведено ЭКГ-исследование с применением 12-ти канального электрокардиографа. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) оценивали с использованием индекса Соколова-Лайона (SV1+RV5/RV6) в соответствии с рекомендациями ESH/ESC (2013). Верхней границей нормы принята величина индекса, равная 35 мм.

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

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 – норма или незначительное повышение отношение А/Кр <30 мг/г (<3 мг/ммоль); А2 – умеренное повышение - отношение А/Кр 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль); А3 – значительное повышение - отношение А/Кр >300 мг/г (>30 мг/ммоль).

Концентрация цистатина С определена иммуноферментным методом (ELISA) с использованием набора реагентов фирмы BioVendor (Чехия). Результаты представлены в нг/мл. Содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводилось количественным способом - методом ИФА с использованием набора реагентов фирмы «Хема-Медика» (Россия). Содержание СРБ выражали в мг/л. Верхний предел нормальных значений у здоровых доноров в соответствии с данными фирмы-производителя составляет 5,0 мг/мл. Исследования цистатина С и СРБ с применением метода ИФА проведены в исследовательском центре «Лаборатория» (руководитель – профессор А.Р. Мавзютов, г.Уфа).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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. Мы провели сравнительный анализ данных анамнеза, физикального и лабораторного обследования с учетом факторов риска, являющихся общими для развития АГ и ХБП: 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. Такие факторы риска, как отягощенный семейный анамнез ССЗ, курение 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 пациентов 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 была сопоставим, при этом и медиана, и верхний квартиль находились в пределах нормальных значений. Вместе с тем, 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 у всех пациентов зафиксированы нормальные значения гликемии натощак. 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, влияющее в целом на сердечно-сосудистый риск в популяции. Их

своевременная коррекция является важной составляющей превентивных мероприятий поражения органов-мишеней.

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, которые 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 0,033 г/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).

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}Tc -ДТПА. 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 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). СКФ и клиренс креатинина у перенесших ГЛПС через 12 мес. сопоставим с таковым у здоровых. 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 (таблица 2.). 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).

Таблица 2

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)
A1	19/43,2	12/30,0	28/63,6	20/50,0	37/84,1	29/72,5
A2	21/47,7	22/55,0	12/27,3	14/35,0	7/15,9	9/22,5
A3	4/9,1	6/15,0	4/9,1	6/15,0	0	2/5,0

Даже через 6 месяцев при нормальных, сопоставимых с контрольной группой сравнения, 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 альбуминурии и СКФ позволяет стратифицировать больных ХБП по риску почечных исходов (прогрессирование альбуминурии, снижение СКФ, ОПП, ТХПН) и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность). 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 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. (таблица 3).

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. 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 уровень в меньшей степени зависят от пола, возраста и ожирения, чем уровень креатинина.

Таблица 3

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

	1 группа (n=44)	2 группа (n=40)	группа (n=24) сравнения	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	35,5	106,0	$p_{1-3} < 0,001$

	[29,0; 48,5]	[25,5; 47,5]	[94,0; 112,5]	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

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», Дударев М.В., 2005) [Сиротин Б.З., 2005; Фазлыева Р.М. и др., 2006; Жарский С.Л., 1999; Самирханова Г.А, 2000; Пименов Л.Т. и др., 2006; Давлетова Е.А., 2013; Makela S. 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) у реконвалесцентов ГЛПС 1-ой группы 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. 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 («non-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 индекс Соколова-Лайона > 35 мм, являющегося критерием ГЛЖ не выявлен (Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 2013). Расчет ИММЛЖ с помощью ЭхоКГ является более чувствительным и специфичным методом оценки поражения сердца при АГ. 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.

В соответствии с клиническими рекомендациями 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.

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 ($r=0,455$; $p=0,003$).

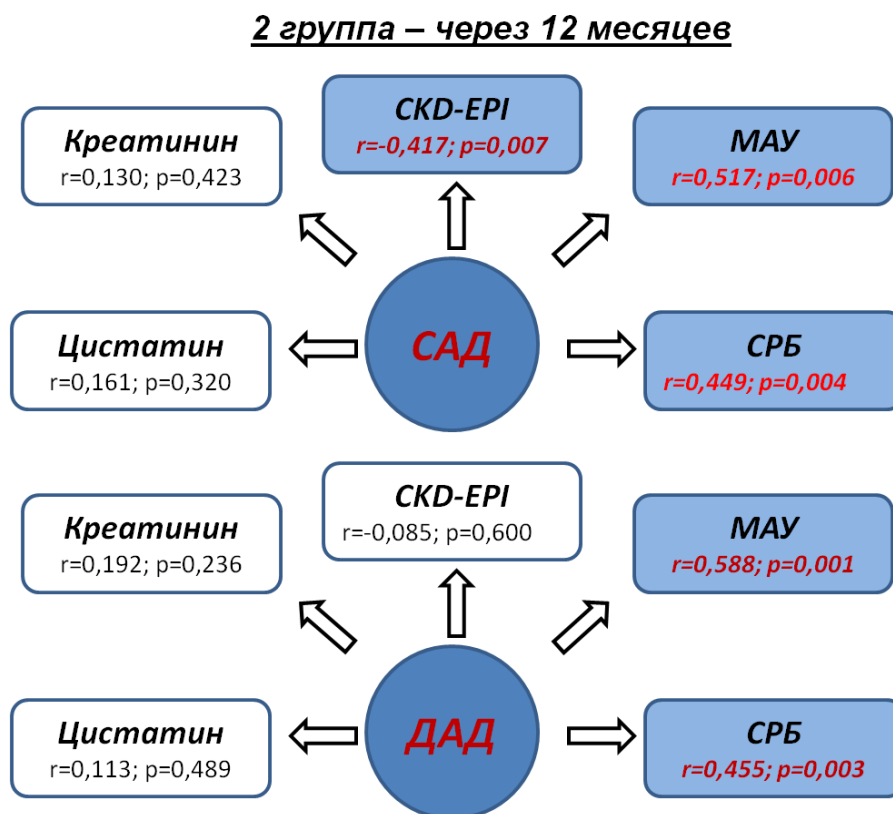


Рисунок 2 – Корреляционные зависимости САД и ДАД (через 12 мес.)

Результаты корреляционного анализа между показателями ЭхоКГ и функции почек демонстрируют, что ИММЛЖ во 2-й 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 взаимосвязанности 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 клинических [Дударев М.В., 2005,2008], так и с морфологических позиций [Евсеев А.Н., 2010]. 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. 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.

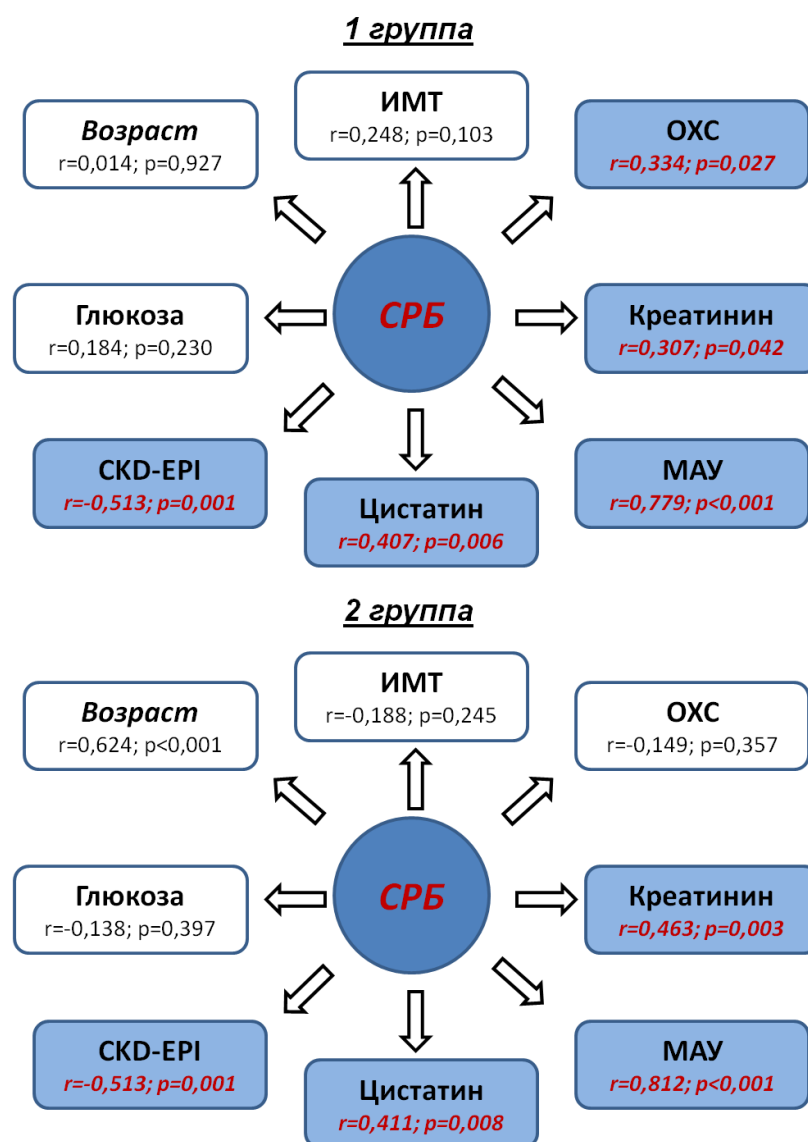


Рисунок 3 – Корреляционные зависимости СРБ

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-ЕПІ (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 значимость СРБ (вероятно, в высокочувствительном диапазоне) как маркера 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 адекватным показаниям.

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, влияющее 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, 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в изданиях, включенных в перечень Российских рецензируемых журналов

1. Мухетдинова Г.А. Оценка роли С-реактивного белка при геморрагической лихорадке с почечным синдромом /Мухетдинова Г.А., Казихинов А.А., Борис Г.Д., Артамонова И.В.// Современные проблемы науки и образования (электронное периодическое издание). – 2012. - №2.
2. Артамонова И.В. Исследование маркеров патологии почек и углеводного обмена у реконвалесцентов ГЛПС/ Артамонова И.В., Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д. // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 7 (112). - С. 149-152.
3. Борис Г.Д. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: всегда ли происходит выздоровление? / Борис Г.Д., Артамонова И.В., Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М.// Практическая медицина. – 2014. - №7(83). – С.113-116.

Публикации в прочих изданиях

4. Борис Г.Д. Изучение микроальбуминурии и концентрации ангиотензина и альдостерона у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. / Борис Г.Д., Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М.,// Материалы Российского Национального конгресса кардиологов). – Москва, 2010. – Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Т.8, №6. – С. 83-85.
5. Борис Г.Д. Риск формирования хронической болезни почек у почек у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. /Борис Г.Д., Фазлыева Р.М.,

Мухетдинова Г.А., // Материалы VII съезда научного общества нефрологов России. – Москва, 2010. – С.124-126.

6. Борис Г.Д. Организация лечебно-профилактической помощи реконвалесцентам ГЛПС/ Фазлыева Р.М., Мухетдинова Г.А., Авзалетдинова А.Р //Материалы VII съезда научного общества нефрологов России. – Москва, 2010. – 126-127.

7. Mukhetdinova G. A, Pulmonary involvement in patients with HFRS caused by Puumala virus infection./Mukhetdinova G. A, Fazlyeva R.M., Mustafina V.Kh., Boris G.D//VIII International Conference on HFRS, HPS and Hantavirus, June, 2010. - P.145

8. Мухетдинова Г.А., Определение мозгового натрийуретического пропептида для оценки сердечной дисфункции у больных ГЛПС/ Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д., Исламова Л.Ю.// Материалы VI Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2011. - С. 151.

9. Мухетдинова Г.А., Диагностическая значимость определения С-реактивного белка при геморрагической лихорадке с почечным синдромом/ Мухетдинова Г.А., Борис Г.Д., Фазлыева Р.М. Артамонова И.В. // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9, прил. № 1. Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – С.256.

10. Мухетдинова Г.А. Микроальбуминурия – ранний признак формирования почечной патологии у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом./ Мухетдинова Г.А., Борис Г.Д., Артамонова И.В. //Инфекционные болезни. – 2012. – Т.10, прил. № 1. Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – С.27-28.

11. Артамонова И.В. Диспансерное наблюдение больных в условиях кабинета реабилитации реконвалесцентов ГЛПС / Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д., Нелюбин Е.В. // Вестник Башкирского государственного медицинского университета – 2013. - №4. – С.9-13.

12. Мухетдинова Г.А. Изучение роли мозгового натрийуретического пропептида при геморрагической лихорадке с почечным синдромом /Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д., Артамонова И.В. // Вестник Башкирского государственного медицинского университета – 2013. - №4. – С.58-64.

13. Мухетдинова Г.А. Хроническая болезнь почек в исходе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Мухетдинова Г.А., Борис Г.Д, Фазлыева Р.М., Артамонова И.В.// Материалы IX Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2014. - С.14-16

14. Борис Г.Д. Риск формирования артериальной гипертензии и хронической болезни почек у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. / Борис

Г.Д, Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Артамонова И.В.// Материалы IX Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2014. - С.124-125

15. Мухетдинова Г.А. Влияние функционального состояния почек на формирование артериальной гипертензии у лиц, перенесших ГЛПС./ Мухетдинова Г.А., Борис Г.Д., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х. //Тезисы VIII съезда Научного общества нефрологов России. Москва, 2015. С.68-70.

16. Борис Г.Д.// Сравнительный анализ СКФ по креатинину и цистатину С у лиц, перенесших ГЛПС. / Фазлыева Р.М., Мухетдинова Г.А., Артамонова И.В. //Тезисы VIII съезда Научного общества нефрологов России. Москва, 2015. С.100-101.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИМТ – индекс массы тела
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИФА – иммуноферментный анализ
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек
МАУ – микроальбуминурия
ОПП – острое почечное повреждение
ОХС – общий холестерин
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
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