

УДК 616.13.002:611.11-002

ПОКАЗАТЕЛИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПАРАМЕТРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

© Князева Л.И., Свидовская С.В., Михалевская Н.А., Галченкова О.С.

Кафедра внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: kafedra_n1@bk.ru

Обследовано 56 больных с гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (ХГН) с сохраненной функцией почек (СКФ – $82,3 \pm 3,6$ мл/мин.), 20 мужчин и 36 женщин, средний возраст которых составил $40,3 \pm 6,5$ года. У 16 больных определен мезангиопролиферативный вариант хронического гломерулонефрита. У больных ХГН установлены изменения структурно-функциональных свойств сосудистого русла, характеризовавшиеся увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индексов ригидности (ASI) и аугментации (AIx). Определено увеличение концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) в сыворотке крови обследованных больных ХГН. Выявлена достоверная взаимная сопряженность параметров ригидности сосудистого русла с указанными показателями цитокинового профиля, уровнем ЭТ-1. Показано, что комбинация зофеноприла и фелодипина обладает большей противовоспалительной, вазопротективной и органопротективной активностью в сравнении с терапией зофеноприлом в сочетании с амлодипином.

Ключевые слова: гипертонический вариант хронического гломерулонефрита, провоспалительные цитокины, жесткость артериального русла, зофеноприл, фелодипин, амлодипин.

PARAMETERS OF SUBCLINICAL INFLAMMATION AND ARTERIAL VASCULATURE REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Knyazeva L.I., Svidovskaya S.V., Mikhalevskaya N.A., Galchenkova O.S.

Department of internal diseases № 1 of Kursk State Medical University, Kursk

56 patients with a hypertonic variant of chronic glomerulonephritis (CG) and preserved kidney function (GFR 82.3 ± 3.6 ml/min) were examined; among them there were 20 males and 36 females aged 40.3 ± 6.5 years old. Mesangioproliferative chronic glomerulonephritis was diagnosed in 16 patients. The changes in structural-functional vasculature properties, characterized by the increase in the pulse wave velocity, rigidity (ASI) and augmentation (AIx) indices were determined. The increase in the levels of endothelin-1 (ET-1) and proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) was found out in the blood serum of the examined patients with CG. Significant correlations were determined between vasculature rigidity parameters, cytokine status parameters and ET-1 level. It was found out that the combination of Zofenopril and Felodipine had the more prominent anti-inflammatory, vasoprotective and organ-protective activity compared to Zofenopril plus Amlodipine therapy.

Keywords: hypertonic variant of chronic glomerulonephritis, proinflammatory cytokines, arterial vasculature rigidity, Zofenopril, Felodipine, Amlodipine.

По данным эпидемиологических исследований в последние 15 лет количество больных хронической болезнью почек (ХБП) в мире, получающих терапию, замещающую функцию почек, увеличилось в четыре раза. При этом хронический гломерулонефрит (ХГН) занимает третье место в ряду причин хронической почечной недостаточности (ХПН).

Среди факторов неблагоприятного прогноза у больных с ХБП на передний план выходят широкая распространенность и быстро прогрессирующее течение сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что возможный риск смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП выше вероятности дожить до конечной стадии ХПН [9].

Существенный вклад в развитие кардиоваскулярных осложнений и прогрессирование ХБП вносит артериальная гипертензия (АГ), во многом определяющая формирование структурно-

функциональных нарушений артериального русла, усугубляющих течение заболевания. Жесткость артериального русла признана в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска, при этом подчеркивается, что механизмы ее формирующие достаточно многообразны и до конца не определены. Полагают, что, влияя на патологическое ремоделирование кардиоваскулярного русла, можно уменьшить риск кардиоваскулярных осложнений, замедлить прогрессирование хронической почечной недостаточности. При этом следует отметить, что артериальная гипертензия является одним из основных модифицируемых факторов жесткости артерий [7]. Также известно, что субклиническое воспаление, локализованное в сосудистой стенке, является важным звеном патогенеза АГ и атеросклероза [17]. Такие показатели воспаления, как интерлейкины 1,6, фактор некроза опухолей α и др., ассоциируются с высокой частотой возникновения ослож-

нений при сердечно-сосудистой патологии и рассматриваются в качестве иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска [4,13]. Поэтому изучение структурно-функциональных свойств артерий и механизмов их определяющих при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита является актуальной задачей с позиций не только оценки прогноза заболевания, но и в качестве маркера эффективности терапии.

В связи с чем целью работы явилось проведение сравнительной оценки влияния антигипертензивной терапии на показатели цитокинового профиля, упруго-эластических свойств сосудистого русла у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 56 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита - 20 мужчин и 36 женщин, средний возраст больных составил $40,3 \pm 6,5$ года. Диагноз хронического гломерулонефрита устанавливался на основании анамнеза и клинико-лабораторных исследований. У 16 больных диагноз ХГН подтвержден морфологически (выявлен мезангио-пролиферативный вариант заболевания). Артериальная гипертензия (АГ) у больных ХГН диагностировалась на основании рекомендаций ВНОК (2010). У обследованных больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита суточная протеинурия в среднем не превышала $0,6 \pm 0,2$ г/сут. Среднее значение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанное по формуле MDRD (Modification Diet in Renal Disease Study), составляло $82,3 \pm 3,6$ мл/мин. Средний уровень систолического артериального давления равнялся 170 ± 8 мм рт. ст., диастолического 98 ± 6 мм рт. ст.

Критериями включения в исследование явились: гипертонический вариант ХГН, СКФ > 60 мл/мин.; информированное согласие пациентов на включение в исследование. Критерии исключения пациентов из исследования: все виды артериальных гипертензий, не обусловленные ХГН; СКФ < 60 мл/мин; ХБП более 2 стадии по классификации K/DOQI; инфаркт миокарда, стенокардия и наличие указаний на них в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность более II ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, 1998), воспалительные процессы любой локализации, в том числе мочевыводящих путей, сахарный диабет, подагра.

Группу контроля составили 24 здоровых донора: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст - $41,2 \pm 4,3$ года.

Исследование параметров ригидности сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного комплекса BPLab.

Определялись: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); CRPB (см/с) – скорость распространения пульсовой волны. Последняя вычислялась по формуле

$$CRPB = \frac{l_{Ao} + l_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)}{PTT}$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $l_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Ультразвуковое исследование сосудов почек проводили с использованием датчика 3,5 МГц. Определяли следующие показатели кровотока: пиковая систолическая скорость кровотока (V_s , см/с), максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed} , см/с), усредненная по времени, максимальная скорость кровотока (TAMX, см/с); систоло-диастолическое отношение скоростей (s/d), косвенно характеризующее периферическое сопротивление, по формуле $s/d = V_s/V_{ed}$ (в норме до 2,5). Кроме того, определяли показатели периферического сопротивления: индекс пульсации (P_i) и индекс периферического сопротивления (R_i) по формулам: $P_i = (V_s - V_{ed})/TAMX$ и $R_i = (V_s - V_{ed})/V_s$.

Содержание в сыворотке крови ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 исследовали иммуноферментным методом согласно инструкциям к тест-системам («Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Bio-medica, Австрия).

Лечение больных включало диету – диетотерапию с ограничением поваренной соли до 5 г/сут. Пациенты с нефрогенной артериальной гипертензией в качестве гипотензивной терапии получали зофеноприл (15-30 мг/сут.) в сочетании с фелодипином (10 мг/сут.) или комбинацию зофеноприла (15-30 мг/сут.) с амлодипином (10 мг/сут.). В соответствии с рекомендациями ВОЗ целью гипотензивной терапии было достижение целевого уровня артериального давления (САД < 140 мм рт.ст., ДАД < 90 мм рт. ст.).

Оценка показателей иммунного статуса, ригидности сосудистой стенки, уровня ЭТ-1 в сыворотке крови проводилась дважды: при первом визите и через 6 месяцев терапии. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона с

применением программного комплекса Statistica 8,0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение исходного уровня провоспалительных цитокинов показало достоверно более высокое их содержание у больных ХГН в сравнении с контролем (табл. 1). Сывороточная концентрация ФНО α – в $3,9 \pm 0,7$ раза ($p < 0,01$), ИЛ-1 β – в $3,4 \pm 0,6$ раза ($p < 0,01$), ИЛ-6 – в $3,7 \pm 0,1$ раза ($p < 0,01$) превосходила контрольные значения.

Гиперпродукция ЭТ-1 – самого мощного из известных в настоящее время вазоконстрикторов является проявлением эндотелиальной дисфункции. Примечательно, что продукция ЭТ-1 и ангиотензина II (АТ II) тесно взаимосвязаны. АТ II стимулирует синтез ЭТ-1, который в свою очередь регулирует превращение АТ I в АТ II, обуславливая прогрессирование эндотелиальной дисфункции с развитием воспаления эндотелия сосудов [15]. Результаты исследования выявили повышение уровня ЭТ-1 ($0,445 \pm 0,06$ фмоль/л) в сыворотке крови обследованных больных, который в $2,1 \pm 0,5$ раза ($p < 0,05$) превышал показатель контрольной группы ($0,231 \pm 0,06$ фмоль/л). Определены достоверные корреляционные связи между уровнем ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ЭТ-1 ($r = 0,47$, $p < 0,05$; $r = 0,43$, $p < 0,05$; $r = 0,49$, $p < 0,05$).

Проведенные исследования жесткости артериального русла показали наличие у обследованных больных ХГН нарушений упруго-эластических свойств сосудистой стенки (табл. 2). Выявлено достоверное снижение в сравнении с контролем РТТ в $1,4 \pm 0,3$ раза ($p < 0,05$); индекс ригидности (ASI) превышал значение контроля в $1,6 \pm 0,4$ раза ($p < 0,05$); индекс аугментации (AIx), отражающий сопротивление мелких артериол потоку крови, был более чем в 2,3 раза ($p < 0,05$) ниже контроля. Минимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt)max, косвенно отражающая нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны, была меньше в $1,4 \pm 0,3$ раза ($p < 0,05$) в сравнении с контролем; также установлено повышение исходной величины систолического индекса площади (Ssys) в $1,2 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных гипертоническим вариантом ХГН на $12,2 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем ($117,1 \pm 2,6$ см/с). Проведенный многофакторный корреляционный анализ установил наличие достоверных прямых корреляционных связей между

сывороточной концентрацией ИЛ-1 β и величиной СРПВ ($r = 0,47$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и СРПВ ($r = 0,49$, $p < 0,05$); ФНО α и СРПВ ($r = 0,45$, $p < 0,05$); между ИЛ-1 β и AIx ($r = 0,51$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и AIx ($r = 0,44$, $p < 0,05$); ФНО α и AIx ($r = 0,42$, $p < 0,05$); между ИЛ-1 β и ASI ($r = 0,37$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и ASI ($r = 0,41$, $p < 0,05$); ФНО α и ASI ($r = 0,45$, $p < 0,05$); обратная зависимость установлена между ИЛ-1 β и РТТ ($r = -0,39$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и РТТ ($r = -0,43$, $p < 0,05$); ФНО α и РТТ ($r = -0,57$, $p < 0,05$). Также прямая зависимость выявлена между уровнем ЭТ-1, СРПВ, индексами ASI, AIx ($r = 0,61$, $p < 0,05$; $r = 0,49$, $p < 0,05$; $r = 0,63$, $p < 0,05$); обратная связь имела место между уровнем ЭТ-1 и РТТ ($r = -0,67$, $p < 0,05$). Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о патогенетической роли провоспалительной цитокинемии в повышении жесткости и снижении эластичности сосудистого русла при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита, что напрямую связано со свойствами провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) индуцировать развитие эндотелиальной дисфункции. Известно, что ФНО α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки. Данный цитокин является мощным фактором активации перекисного окисления липидов, активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстриктивную активность эндотелия, снижает синтез NO [4], что приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, потенцирующей повышение жесткости артериального русла. ИЛ-1 β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез [1,4]. ИЛ-6 действует через ФНО α и ИЛ-1 β , вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий. По разнообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, который принимает участие в реализации иммунного ответа и воспалительных реакций, проявляя свою активность не только в жировой ткани, но и системно [1, 4]. Кроме того, в ряде исследований показана прямая зависимость между уровнем ИЛ-6 и умеренным подъемом артериального давления при АГ [14]. Измененные клетки сосудистого эндотелия приобретают свойства продуцировать провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, ростовые факторы и другие медиаторы воспале-

Таблица 1

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови
больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита ($M \pm m$)

	Группы обследованных больных	N	ФНО α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
1	Контроль	24	30,4 $\pm$ 3,6	32,4 $\pm$ 4,1	10,8 $\pm$ 3,9
2	Больные ХГН	56	90,5 $\pm$ 9,2 ^{*1}	86,6 $\pm$ 6,7 ^{*1}	40,6 $\pm$ 3,4 ^{*1}

Примечание: в этой и следующей таблице * отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Таблица 2

Показатели жесткости сосудистой стенки у больных
гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита ($M \pm m$)

Параметры	Контроль (n=24)	Больные ХГН (n=56)
	1	2
PTT (мс)	165,2 $\pm$ 1,6	132,1 $\pm$ 3,1 ^{*1}
(dPdt)max	1208,2 $\pm$ 9,3	915,9 $\pm$ 6,4 ^{*1}
ASI	38,2 $\pm$ 1,4	54,9 $\pm$ 2,3 ^{*1}
AIx (%)	-31,4 $\pm$ 1,3	-16,4 $\pm$ 1,1 ^{*1}
Ssys (%)	53,1 $\pm$ 1,5	74,3 $\pm$ 2,4 ^{*1}

ния [8], поддерживая воспаление сосудистой стенки, потенцируя тем самым прогрессирование эндотелиальной дисфункции и структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистого русла. АГ, в свою очередь, увеличивая напряжение сдвига на эндотелий, выполняет функцию механизма, запускающего и модулирующего поражение артериального русла, приводя к развитию ишемических и склеротических изменений в органах, обуславливающих формирование кардиоренального континуума [8].

Изучение почечной гемодинамики выявило у больных ХГН достоверное повышение систолического диастолического отношения (s/d) и снижение скоростных показателей кровотока (V_s , V_{ed} , $TAMX$) на уровне ворот почек и внутривисцерального кровотока (междольевые артерии), также определены достоверно более высокие индексы почечного периферического сопротивления – R_i и P_i в сравнении с контролем (табл. 3). Установлены достоверные корреляционные связи между СРПВ, индексами пульсации (P_i) и периферического сопротивления (R_i) ($r=0,53$, $p<0,05$; $r=0,55$, $p<0,05$); между СРПВ и S/d , косвенно характеризующим периферическое сопротивление ($r=0,59$, $p<0,05$). Повышение жесткости артериального русла приводит к нарушению демпфирующей функции артерий, что негативно влияет на гемодинамику, вносит существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, его диастолической дисфункции [3, 5], что в свою очередь, при-

водит к прогрессированию нарушений почечной гемодинамики, усугублению почечной недостаточности.

Результаты исследований показали, что на фоне проводимой антигипертензивной терапии во всех группах больных был достигнут положительный клинический эффект, что проявлялось достижением целевого уровня АД. Важно при этом отметить уменьшение суточной протеинурии до $0,3 \pm 0,01$ мг/сут и увеличение скорости клубочковой фильтрации до $87,6 \pm 2,4$ мл/мин. ($p<0,05$) после терапии зофеноприлом в сочетании с амлодипином. Лечение больных ХГН зофеноприлом в комбинации с фелодипином сопровождалось увеличением СКФ до $92,3 \pm 1,2$ мл/мин. ($p<0,05$), уровень протеинурии снизился до $0,15 \pm 0,02$ г/сутки ($p<0,05$).

Определение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов у больных с гипертоническим вариантом ХГН на фоне терапии выявило следующие результаты. В группе больных ХГН после лечения зофеноприлом в комбинации с амлодипином, средняя концентрация ФНО α снизилась в $2,3 \pm 0,2$ раза ($p<0,05$), ИЛ-1 β – в $1,9 \pm 0,4$ раза ($p<0,05$), ИЛ-6 – в $2,3 \pm 0,1$ раза ($p<0,05$) в сравнении с исходными данными. После применения зофеноприла в комбинации с фелодипином уровень ФНО α уменьшился в $2,7 \pm 0,4$ раза ($p<0,05$), ИЛ-1 β – в $2,3 \pm 0,3$ раза ($p<0,05$), ИЛ-6 – в $2,6 \pm 0,6$ раза ($p<0,05$). При применении зофеноприла с фелодипином уровень ЭТ-1 уменьшил-

ся на $8,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) и на $7,1 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) - после 6-месячного приема зофеноприла с амлодипином. Нарушения механических свойств сосудистой стенки являются одним из основных факторов риска кардиоваскулярных событий и маркеров эффективности терапевтического воздействия [2, 5, 13], поэтому проведена сравнительная оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии на параметры жесткости сосудистого русла. Результаты исследований показали, что у больных ХГН после 6 месяцев терапии как зофеноприлом в сочетании с амлодипином, так и комбинации зофеноприла с фелодипином, было достигнуто достоверное увеличение РТТ на $13,2 \pm 0,6\%$ и $14,3 \pm 0,5\%$ соответственно; снижение СРПВ в сравнении с исходными данными соответственно составило $13,1 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$) и $15,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$). Также определено уменьшение индексов ASI и AIx соответственно на $11,8 \pm 0,4\%$ и $8,9 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). Определение показателей почечной гемодинамики у больных ХГН после лечения показало (табл. 3), что применение зофеноприла в комбинации с амлодипином приводило к уменьшению Ri на уровне ворот почек и междолевых артерий почек соответственно на $8,1\%$ и $5,5\%$ ($p < 0,05$), индекс Pi снизился на $5,1$ и $10,1\%$ ($p < 0,05$). После использования зофеноприла с фелодипином снижение Ri на уровне ворот почек и почечных междолевых артерий составило $10,5\%$ и $9,8\%$ ($p < 0,05$) соответственно, а индекс Pi уменьшился соответственно

на $6,1\%$ и $53,6\%$ ($p < 0,05$). Снижение индексов почечного сопротивления на фоне проводимой терапии сопровождалось достоверным повышением скоростных показателей почечного кровотока как в воротах почечных артерий, так и в междолевых артериях, одновременно определялось снижение систоло-диастолического отношения (S/d) в большей степени при применении зофеноприла в комбинации с фелодипином.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у исследуемых антигипертензивных препаратов плейотропных противовоспалительного, вазопротективного и органопротективного действий, которые во многом обусловлены свойствами зофеноприла снижать продукцию ангиотензина II, что сопровождается уменьшением образования ЭТ-1, играющего центральную роль в нарушении метаболизма NO и усилении артериолоконстрикции, развитии эндотелиальной дисфункции. Важно отметить, что ангиотензин II обладает цитокининдуцирующей активностью, приводящей к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, ростовых факторов и т.д., определяющих активность процессов воспаления в сосудистой стенке, прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Кроме того, важным свойством зофеноприла является антиоксидантное действие, которое является существенным звеном в потенцировании противовоспалительной и вазопротективной активности препарата [10, 11, 16]. Механизмы противовоспа-

Таблица 3

Динамика показателей почечного кровотока у больных ХГН на фоне терапии ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=24)	Больные ХГН (n=27)			Больные ХГН (n=29)		
		Исходно	После терапии зофеноприл+ фелодипин	$\Delta\%$	Исходно	После терапии зофеноприл+ амлодипин	$\Delta\%$
	1	2	3		4	5	
Ворота почек							
Ri	$0,58 \pm 0,05$	$0,65 \pm 0,01^{*1}$	$0,59 \pm 0,01^{*2}$	$-10,5 \pm 1,64$	$0,66 \pm 0,05^{*1}$	$0,62 \pm 0,02^{*1}$	$-8,1 \pm 1,8$
Pi	$1,21 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,02^{*}$	$1,24 \pm 0,05^{*1,2}$	$-6,1 \pm 0,5$	$1,32 \pm 0,08^{*1}$	$1,26 \pm 0,2^{*1,4}$	$-5,1 \pm 0,8$
S/d	$2,42 \pm 0,2$	$2,86 \pm 0,1$	$2,51 \pm 0,05^{*2}$	$-7,6 \pm 0,9$	$2,87 \pm 0,3^{*1}$	$2,69 \pm 0,3^{*1,4}$	$-7,6 \pm 0,8$
Vs, см/с	$50,6 \pm 2,3$	$41,2 \pm 2,39^{*1}$	$48,5 \pm 2,1^{*2}$	$12,4 \pm 1,9$	$41,9 \pm 1,8^{*1}$	$46,1 \pm 1,5^{*1,4}$	$8,3 \pm 1,2$
Ved, см/с	$20,4 \pm 3,3$	$15,6 \pm 1,8^{*1}$	$19,9 \pm 1,6^{*2}$	$28,3 \pm 2,1$	$15,8 \pm 1,7^{*1}$	$17,2 \pm 1,1^{*1,4}$	$12,1 \pm 1,5^{*}$
TAMX, м/с	$31,4 \pm 2,8$	$24,6 \pm 1,3^{*1}$	$29,3 \pm 2,1^{*2}$	$20,6 \pm 1,3$	$23,1 \pm 1,8^{*}$	$26,6 \pm 1,6^{*1,3}$	$10,5 \pm 0,7$
Междолевые артерии почек							
Ri	$0,57 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,01^{*2}$	$-9,8 \pm 1,2$	$0,64 \pm 0,04^{*1}$	$0,60 \pm 0,05^{*1,4}$	$-5,5 \pm 1,1$
Pi	$1,2 \pm 0,01$	$1,7 \pm 0,06^{*1}$	$1,1 \pm 0,03^{*1,2}$	$-53,6 \pm 2,4$	$1,6 \pm 0,04^{*1}$	$1,4 \pm 0,04^{*1,4}$	$-10,1 \pm 0,2$
S/d	$2,45 \pm 0,03$	$2,64 \pm 0,02^{*1}$	$2,50 \pm 0,03^{*2}$	$-7,2 \pm 0,9$	$2,61 \pm 0,08^{*1}$	$2,4 \pm 0,12^{*1,4}$	$-5,8 \pm 0,1$
Vs, см/с	$34,3 \pm 2,1$	$24,9 \pm 0,9^{*1}$	$31,2 \pm 1,7^{*2}$	$21,7 \pm 1,7$	$25,1 \pm 2,6^{*1}$	$28,9 \pm 1,2^{*1,4}$	$11,1 \pm 1,2$
Ved, см/с	$13,4 \pm 2,6$	$9,3 \pm 0,6^{*1}$	$12,6 \pm 0,8^{*2}$	$34,5 \pm 12,4$	$9,6 \pm 0,7^{*1}$	$10,1 \pm 0,9^{*1}$	$4,1 \pm 0,7$
TAMX, м/с	$21,1 \pm 1,7$	$15,3 \pm 0,3^{*1}$	$18,6 \pm 1,1^{*1,2}$	$21,6 \pm 2,1$	$15,1 \pm 0,4^{*1}$	$17,9 \pm 0,3^{*1,4}$	$73,1 \pm 2,3$

лительного действия фелодипина и амлодипина заключаются в увеличении продукции оксида азота, обладающего мощным эндотелиопротективным и противовоспалительным влиянием, включающим подавление миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов, торможение окисления ЛПНП, снижение экспрессии молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и Е селектина [12]. Следует отметить, что фелодипин также обладает антифиброзным действием и, в меньшей степени в сравнении с амлодипином, оказывает негативное влияние на вегетативную регуляцию сердечной деятельности [6], что, по-видимому, определяет большую эффективность корректирующего действия комбинации зофеноприла и фелодипина на показатели иммунного статуса, ремоделирование сосудистого русла при гипертоническом варианте ХГН.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. При гипертоническом варианте ХГН повышено содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), эндотелина-1.

2. Нарушения упруго-эластических свойств сосудистого русла у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита характеризуются повышением жесткости (увеличение СРПВ), снижением эластичности (увеличение A α , ASI).

3. Достоверные корреляционные взаимосвязи имеют место между показателями цитокинового профиля, эндотелиальной функции, параметрами жесткости артериального русла и почечной гемодинамики при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.

4. Терапия зофеноприлом в комбинации с фелодипином при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита обладает большей эффективностью противовоспалительного, вазопротективного и органопротективного действий в сравнении с применением зофеноприла в комбинации с амлодипином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ващурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 171-181.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Баркова Б.А., Виллевайзе С.В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2006. – № 5. – С.10-16.
3. Недогода С.В., Илюхин О.В., Иваненко В.В. и др. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 95-98.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб, 2008. – 552 с.
5. Кисляк О.А., Стародубова А.В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией // Consilium medicum. – 2009. – Т.11, № 10. – С. 42-47.
6. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Тимофеева Н.Ю., Данилова Н.В. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция // Актуальные вопросы болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 4 – С. 52-58.
7. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике // Сердце. – 2010. – № 3(53), Т. 9. – С. 156-164.
8. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункции эндотелия // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2005. – № 4. – С. 5-9.
9. Милованова Л.Ю., Козловская А.В., Милованов Ю.С. и др. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек // Тер. архив. – 2010. – № 6. – С. 66-72.
10. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место зофеноприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Все ли ингибиторы АПФ одинаково эффективны при остром инфаркте миокарда? // Сердце. – 2006. – Т. 5. – № 7. – С. 372-376.
11. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Швецов М.Ю. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности // Терапевт. арх. – 2006. – № 5. – С. 45-50.
12. Фомин В.В. Антагонисты кальция: на пути к расширению показаний // Терапевт. арх. – 2010. – № 6. – С. 72-77.
13. Лопатин Ю.М., Илюхин О.В., Илюхина М.В. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии // Сердечная недостаточность – 2004. – Т. 5, № 4 – С. 130-131.
14. Mc Entgart A., Ronbenoff R., Selhub J. et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis // N. J. med. – 2005. – Vol. 332, N 4. – P. 286-291.
15. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. Angiotensin 1 regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney // Kid. Int. – 2002. – Suppl. 1. – P. 12-22.
16. Cheung C.M. Epidemiology of renal dysfunction and patients' outcome in atherosclerotic renal occlusion // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13. – P. 140-157.
17. Savoia C., Schiffrin E.L. Inflammation in hypertension // Curr Opin. Nephrol. Hypertens. – 2006. – 15 (2). – P. 152-158.