Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КОЗЛОВА Ірена Валеріївна**

УДК 616.379-008.64+616.12-8.331.1+613.25+616.61+615.22

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ,**

**УСКЛАДНЕНОГО ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК:
МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВПЛИВУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ-2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

 **Глушко Любомир Володимирович,**

 Івано-Франківський національний медичний

 університет МОЗ України, кафедра терапії і

 сімейної медицини ФПО, завідувач кафедри

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

 **Островський Микола Миколайович,**

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра госпітальної терапії №2, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор

 **Дутка Роман Ярославович,**

 Львівський національний медичний університет

 ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедра

 пропедевтики внутрішніх хвороб, завідувач

 кафедри

 Захист дисертації відбудеться «09» жовтня 2009 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України (76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2).

 Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 7).

Автореферат розісланий «08» вересня 2009 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор О.І.Дєльцова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

Актуальність теми. На сьогоднішній день метаболічний синдром (МС) розглядається як кардіоваскулярна проблема, оскільки з п'яти основних факторів ризику серцево-судинних захворювань чотири, а саме – артеріальна гіпертензія, порушення вуглеводного обміну, абдомінальне ожиріння і дисліпопротеїдемія, - входять до його складу (Wijndaele К., Beunen G., 2006). Клінічна значущість уражень, об’єднаних рамками синдрому, полягає в тому, що їх поєднання прискорює розвиток і прогресування атеросклеротичних судинних захворювань, які за оцінками експертів ВОЗ посідають перше місце серед причин смертності населення індустріально розвинутих країн (Kim S.H., Reaven G.M., 2004). Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (атерогенний потенціал) при МС у 5 – 6 разів вищий, ніж при окремо виділених факторах ризику (Gami A.S., 2007).

Метааналіз сучасних епідеміологічних досліджень показав, що в загальній популяції дорослого населення МС зустрічається переважно в 20 – 25%. У східних країнах його частота дещо вища, у США складає 25%, в Європі, у тому числі і в Україні, показник сягає 20%. Однак, у всіх дослідженнях виявлена загальна закономірність – частота МС прогресивно зростає з віком (Дєдов І.І., Мельниченко Г.А., 2004). Практично в 50% пацієнтів із даною проблемою МС характеризується наявністю чотирьох компонентів, переважно – артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння і дисліпідемії (Reaven G.M., 2005).

В останні роки в ряді досліджень показано, що компоненти МС, які є різноманітними проявами інсулінорезистентності, розглядаються як незалежні фактори ризику хронічної хвороби нирок (ХХН) (Retnakaran R., Cull C.A., 2006). Проблема ХХН є надзвичайно важливою, оскільки нефрологічна захворюваність в Україні невпинно зростає. Щороку з’являється не менше 100 нових хворих на 1млн. населення, що потребують лікування методом гемодіалізу (Колесник М.О., Дудар І.О., 2006).

 У 2002 році в межах співпраці National Kidney Foundation (NKF, США) експертами було виділено чинники ризику розвитку та прогресування ХХН. До таких чинників, що потенційно можна модифікувати, серед інших належать: артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїдемія, гіперглікемія, ожиріння тощо (Дудар І.О., 2006). Так, у пацієнтів без захворювань нирок індекс маси тіла корелює з фільтраційною здатністю: чим більший індекс маси тіла, тим менша швидкість клубочкової фільтрації. Такий стан обумовлений підвищеним тонусом аферентної та еферентної артеріол. За умови цукрового діабету відбувається ураження нирок на рівні фільтраційного бар’єру внаслідок феномену «глюкозотоксичності», неферментативного глікозилювання білків і втрати зарядоселективності базальної мембрани. Виникаюча на фоні таких змін мікроальбумінурія розглядається як компонент МС і відображає генералізоване порушення функції ендотелію судин (Remuzzi G., Macia M., 2006).

Таким чином, важливим завданням є попередження чи, принаймні, відтермінування несприятливих наслідків ХХН. Із цією метою акцентується увага на засобах, які мають ренопротекторні властивості. Середниками першого ряду з такими властивостями є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ (АРА ІІ).

Шляхи вирішення проблеми ХХН, що ускладнює перебіг МС, зводяться до необхідності розробки нових підходів щодо терапії таких хворих. Враховуючи багатогранність патогенетичних механізмів розвитку ураження нирок за умови наявності двох, трьох або чотирьох компонентів МС необхідним є диференційований підхід до вибору методів лікування в кожному окремому випадку.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідницьких робіт «Метаболічний синдром. Вивчення патогенетичних особливостей, розробка диференційованих методів лікування» (№ держреєстрації 0107U000044) та «Патоморфологія серцево-судинної системи, плаценти, жирової тканини, нирок, головного мозку, регуляторних систем (АПУД, імунної) при метаболічному синдромі, гострій ішемії міокарда, облітеруючих захворюваннях судин нижніх кінцівок, хворобах легень, пухлинних процесах і внутрішньоутробних інфекціях у клініці та експерименті» (№ держреєстрації 0107U002769) Івано-Франківського національного медичного університету. Автор є безпосереднім виконавцем фрагментів робіт.

**Мета дослідження:** обґрунтувати доцільність застосування блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – еналаприлу малеату і лозартану калію – у комплексному лікуванні метаболічного синдрому, ускладненого хронічною хворобою нирок, на основі вивчення патогенетичних та структурних характеристик становлення і перебігу даної недуги.

**Завдання дослідження**:

1. Провести аналіз клініко-біохімічних проявів МС, ускладненого ХХН, у залежності від різних варіантів поєднання його компонентів.
2. Оцінити ступінь сумарного кардіоваскулярного ризику в хворих із різними структурними компонентами МС.
3. Дослідити функціональний стан нирок в осіб із МС у залежності від комбінації його критеріїв та оцінити кореляційні зв'язки між маркерами ренальної дисфункції та клініко-біохімічними ознаками МС.
4. Оцінити на вказаних вище засадах доцільність і переваги застосування еналаприлу малеату та лозартану калію в хворих із різними компонентами МС, ускладненого ХХН.
5. Вивчити морфологічні особливості становлення ХХН і проаналізувати вплив медикаментозної блокади РААС на морфометричні параметри нирок при МС за даними ретроспективного аналізу автопсій та в експерименті.

**Об’єкт дослідження.** МС, ускладнений ХХН.

**Предмет дослідження:** кардіогемодинамічні параметри, показники вуглеводного, ліпідного та електролітного обмінів, окремі гематологічні і урологічні показники функціональної здатності нирок; особливості перебігу ХХН в умовах поєднання різних компонентів МС та шляхи їх корекції; морфометричні параметри автопсійного та експериментального матеріалу нирок при МС без та в умовах медикаментозної корекції.

**Методи дослідження:** клінічнеобстеження хворих; проведення добового моніторування артеріального тиску з визначенням профілю АГ; обчислення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за даними ЕхоКС; визначення рівня глікозильованого гемоглобіну, інсуліну сироватки крові натще; розрахунок індексів інсулінорезистентності (HOMA – Homeostasis Model Assessment, QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index model); типування дисліпопротеїдемій розрахунковим способом; дослідження рівня лептину, електролітного складу крові (натрій, калій, хлор, кальцій, магній); визначення гематологічних (гемоглобін, сечовина, креатинін, еритропоетин) і урологічних (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ, мікроальбумінурія (МАУ), креатинінурія, з наступним розрахунком співвідношення альбумін/креатинін – A/K) показників функціональної здатності нирок; ретроспективне дослідження автопсійного матеріалу нирок померлих; моделювання МС в експерименті, дослідження автопсійного матеріалу нирок експериментальних тварин.

**Наукова новизна**. У дослідженні доведено, що МС в залежності від хворобливих компонентів, які входять до його структури (дисліпідемія, ожиріння або поєднання цих станів) у різній мірі впливає на вираз сумарного кардіоваскулярного ризику. Вектор зростання при цьому має спрямованість: АГ, ЦД, ожиріння, дисліпідемія > АГ, ЦД, дисліпідемія > АГ, ЦД, ожиріння.

Формування ХХН залежить від структури МС: наявність дисліпідемії є додатковим потужним фактором зниження ренальної функції.

Пріоритетними є отримані в роботі дані щодо обов'язкового застосування повноцінної медикаментозної блокади РААС при МС, що дозволяє максимально протидіяти кардіоваскулярному ризику і формуванню ХХН.

Новими слід вважати результати, отримані в експериментальних і морфологічних дослідженнях, які свідчать про нефропротективну дію медикаментозної блокади РААС з переважним впливом на судинний компонент при застосуванні еналаприлу малеату і, практично, на всі ниркові структури при застосуванні лозартану калію.

**Теоретичне значення роботи.** Результати, отримані в роботі, дозволили розвинути вчення про особливості формування взаємообтяжуючих уражень серцево-судинної системи і нирок на фоні МС. При цьому показано роль впливів інсуліну, лептину, еритропоетину на кардіогемодинамічні показники та функціональний стан нирок. Робота містить фундаментальне морфологічне обґрунтування клінічного матеріалу, про що свідчать експериментальні та морфометричні дослідження структур нирки.

**Практичне значення одержаних результатів.** Встановлені взаємозв'язки різних компонентів МС дозволяють здійснювати диференційований скринінг функціонального стану нирок і ступеня кардіоваскулярного ризику.

Обов'язкове включення медикаментозної блокади РААС дозволить максимально попереджувати розвиток кардіогемодинамічних ускладнень і формування ХХН.

Отримані результати впроваджені в клінічну практику нефрологічного відділення Івано-Франківської ОКЛ, терапевтичного і кардіологічного відділення Івано-Франківської ЦМКЛ, використовуються в навчальному процесі на кафедрі терапії й сімейної медицини ФПО та кафедрі патоморфології з секційним курсом Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі патоморфології та судової медицини Буковинського державного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського, кафедрі сімейної медицини та кафедрі патологічної анатомії з курсом судової медицини Львівського національного медичного університету ім. Д.Галицького і впроваджені в ЛПД «Джерело» с.Мізунь, Долинського р-ну, Івано-Франківської обл.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є науковою працею здобувача. Автором особисто сформульовано мету та завдання дослідження, проведено аналіз літератури з даної проблеми, виконано інформаційний пошук, самостійно здійснено підбір груп хворих, проведено клінічні, біохімічні, імуноферментні та патоморфологічні дослідження, статистичний аналіз результатів дослідження, зроблено висновки, практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікації.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на Українських науково-практичних конференціях молодих вчених «Медична наука: сучасні досягнення та інновації» (Харків, 2006, 2007, 2008), Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні питання вікової анатомії та ембріотопографії» (Чернівці, 2006), Міжнародній конференції «Актуальні проблеми морфології» (Мінськ, Білорусія, 2006), VII з'їзді ендокринологів України (Київ, 2007), VIII і IX Національних конгресах кардіологів України (Київ, 2007, 2008), Пленумі Української асоціації нефрологів (Одеса, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання. Теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб» (Харків, 2008), VII міжнародному конгресі патологів України «Сучасні проблеми патологічної анатомії» (Полтава, 2008), Х Міжнародному з'їзді молодих вчених «Нові досягнення в галузі ендокринології» (Кельн, Німеччина, 2008), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Пріоритетні питання діагностики і терапії внутрішніх хвороб» (Харків, 2008).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 13 друкованих наукових праць, із них 6 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 7 робіт у матеріалах з’їздів, конгресів і конференцій, 1 - рацпропозиція.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 156 сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (загальна кількість – 437, із них 78 – кирилицею, 359 – латиною) та додатків; ілюстрована 46 таблицями та 30 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Проведено обстеження та проліковано 127 хворих на МС, ускладнений ХХН. Групу контролю склали 30 практично здорових донорів. У залежності від компонентів МС хворих поділили на групи: І група – 42 хворих із АГ, порушенням вуглеводного обміну, ожирінням; ІІ група – 43 хворих із АГ, порушенням вуглеводного обміну, дисліпідемією; ІІІ група – 42 хворих із АГ, порушенням вуглеводного обміну, ожирінням, дисліпідемією.

Хворі кожної з груп у відповідності до застосовуваного лікування були розділені на три підгрупи: пацієнти І-А, ІІ-А, ІІІ-А підгруп отримували базову терапію (антигіпертензивний середник (амлодипін), гіпоглікемізуючі препарати, статини, ацетилсаліцилову кислоту); І-В, ІІ-В, ІІІ-В підгруп – базову терапію в поєднанні з еналаприлом малеатом; І-С, ІІ-С, ІІІ-С підгруп – базову терапію в поєднанні з лозартаном калію. Обстеження хворих проводили до лікування, через 2 тиж та 3 міс після проведеного лікування.

Проведено ретроспективний аналіз автопсійного матеріалу нирок 124 померлих (з МС в анамнезі), який поділили на групи: І – автопсійний матеріал нирок 64 померлих, які за життя приймали ІАПФ; ІІ – автопсійний матеріал нирок 60 померлих, які за життя приймали АРАІІ. Контрольну групу склав автопсійний матеріал нирок 15 померлих (з МС в анамнезі), які за життя не отримували лікування досліджуваними групами препаратів.

Досліди проведені на 40 щурах лінії Вістар, у 30 з яких змодельовано МС (рацпропозиція №33/2617 від 28.05.2009). Тварин поділили на групи: І – 10 інтактних щурів; ІІ – 10 щурів із МС без лікування; ІІІ – 10 щурів із МС, яким давали еналаприлу малеат; ІV – 10 щурів із МС, яким давали лозартан калію.

Добові дози амлодипіну, еналаприлу, лозартану підбирали індивідуально для отримання оптимального лікувального ефекту. Терапевтичну ефективність запропонованих схем лікування вивчали за їх впливом на суб’єктивні та об’єктивні клінічні ознаки перебігу захворювання, кардіогемодинамічні параметри, показники вуглеводного, ліпідного, електролітного обмінів, маркери ренальної дисфункції. Імуноферментні (вміст інсуліну, лептину, еритропоетину (ELISA, DRG)) та біохімічні (глікозильований гемоглобін (D-10, BIO-RAD), ліпідний спектр крові, електроліти сироватки) дослідження, визначення МАУ (BA-88, MINDRAY) проведені в лабораторії Івано-Франківської ОКЛ і кафедри терапії та сімейної медицини ФПО Івано-Франківського національного медичного університету. Морфологічні дослідження (забарвлення гематоксиліном і еозином, трихромом за Масоном, фукселіном за Хартом, методом «оранжевий-червоний-голубий», PAS-реакція; морфометричний аналіз за допомогою точкового методу підрахунку) проведені на базі кафедри патоморфології Івано-Франківського національного медичного університету. Статистичний аналізрезультатів проводили за допомогою прикладного пакету комп’ютерних програм «Microsoft Exel» із використанням t-критерію Стьюдента, коефіцієнта кореляції.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед хворих із МС домінувала вікова група від 51 до 60 років, до складу якої входило 69 (54,3%) пацієнтів, із них – 24,4% чоловіки та 29,9% – жінки. Отримані результати підтверджують дані світових досліджень, які показують зростання частоти МС з віком і більшу поширеність МС серед жіночої популяції (Alberti G.K., 2006). Проведено оцінку сумарного серцево-судинного ризику: найвища частка пацієнтів високого і дуже високого ризику (32,2% і 22,1% відповідно) припадала на вікову групу від 51 до 60 років. У групі дуже високого ризику більшу частку становили жінки (22,0%), у групі високого ризику переважали чоловіки (36,2%).

Найбільш виражені порушення функції нирок спостерігалися в ІІІ групі хворих: частка осіб із 2 стадією ХХН складала 31,0%, із 3 стадією – 62,0%, із 4 стадією – 7,0%. У І групі частка осіб із 1 стадією ХХН складала 19,0%, із 2 стадією – 33,0%, із 3 стадією – 48,0%; пацієнтів із 4 і 5 стадією ХХН у цій групі не виявлено. Це було співзвучне зі вказівками на те, що поєднання чотирьох компонентів МС здійснює більш несприятливий вплив на функціональний стан нирок у порівнянні з МС, до складу якого входять два або три критерії (Grundy S.M., 2005, Fogo A.B., 2007).

Для хворих ІІІ групи були характерними вищі показники САТ і ДАТ у порівнянні з показниками І (р<0,05) і ІІ (р<0,01) групи. Спостерігалися вірогідні відмінності між показниками ММЛШ (р<0,05) і ІММЛШ (р<0,05) у пацієнтів ІІ і ІІІ групи. У хворих ІІІ групи простежувався зв'язок між ІМТ та величиною САТ і ДАТ (r=0,98, p<0,001 і r=0,95, p<0,001). Між величиною САТ та ІММЛШ відмічено пряму сильну кореляцію у всіх групах. Найбільша частина хворих – 33,3%, в яких виявлено профіль АГ «Night-рeaker», належала до ІІІ групи; найменша частина пацієнтів із таким профілем була в ІІ групі – 20,9%. Профіль «Non-dipper» переважав в осіб ІІ групи – 55,8% і становив найменшу частину серед хворих ІІІ групи – 40,5%. Серед порівнюваних груп профілі «Dipper» і «Overdipper» спостерігалися найчастіше в І групі хворих – 21,4% і 9,5% відповідно. Отримані результати містять елементи наукової новизни, оскільки раніше профіль АТ переважно вивчали тільки при поєднанні АГ і ЦД, або АГ і ХХН, але не при поєднанні трьох і більше компонентів МС у доповненні до ниркової патології.

Найважчі порушення вуглеводного обміну виявлено в ІІІ групі: НвА1с був вищим у порівнянні з таким же показником у І і ІІ групі (p<0,05); рівень базальної інсулінемії перевищував такий на 11,3% в І групі (p<0,05) і на 30% у ІІ групі (p<0,001); індекс HOMA-IR на 24,2% був вищий за аналогічний у І групі і на 39,2% у ІІ групі (p<0.01). Індекс QUICKI в ІІІ групі був нижчим на 6,6%, ніж у ІІ групі (p<0,001), і на 3,5% нижчим, ніж у І групі хворих (p<0,01). Для ІІІ групи визначено зв'язок між показником НвА1с та індексом HOMA-IR (r=0,97, р<0,001) і між НвА1с і QUICKI (r=-0,96, р<0,001). Схожі дані отримано в ході дослідження R.R.Holman, S.Paul (2007), які показали, що найважчі порушення вуглеводного обміну є характерними для хворих із ЦД у поєднанні з надмірною масою тіла, дисліпідемією і АГ.

Показники ліпідограми в ІІ і ІІІ групах хворих були вищими (р<0,001), ніж такі в І групі і в контролі. Рівень лептинемії був найвищим у ІІІ групі (р<0,001).

Рівень гемоглобіну був найнижчим у хворих із поєднанням чотирьох компонентів МС (р<0,05) і позитивно корелював із низьким рівнем еритропоетину (r=0,86, р<0,01). Рівень еритропоетину був найнижчим в осіб ІІІ групи, в яких паралельно простежувалися найважчі порушення функції нирок. Рівень МАУ в осіб ІІІ групи був вищим на 2,1% (р>0,05) від аналогічного в осіб ІІ групи і на 27,2% вищим, ніж в осіб І групи (р<0,05) та прямо сильно корелював із величиною САТ і з середньою силою з НвА1с (р<0,01). Найнижчою ШКФ була в хворих ІІІ групи. Даний параметр достовірно відрізнявся від такого в І (12,8%, р<0,01), ІІ (4,1%, р<0,05) і контрольній (54,8%, р<0,001) групах. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між ШКФ й еритропоетином (r=0,57, р<0,01) та зворотній середньої сили між ШКФ і КА та ШКФ і лептином (р<0,01). При порівнянні співвідношення А/К між досліджуваними групами встановлено, що найвищим показник був у пацієнтів ІІІ групи. Значення достовірно відрізнялося від такого в І групі хворих (р<0,001) і в контролі (р<0,001).

Патоморфологічні зміни структурних компонентів нирок померлих, які при житті не отримували ІАПФ або АРА ІІ, мали неоднорідний характер. Виявлені зміни були відповідними до таких, які обумовлені проявами МС і проявлялися з боку судинного, клубочкового і тубуло-інтерстиційного компонентів нирки. Ці дані є співзвучними з результатами дослідження K.E.White (2000) й R.Osterby (2001), що показали мозаїчність і гетерогенність ураження нирок при поєднанні ЦД і АГ. Результати експериментального дослідження засвідчили, що під впливом МС у щурів вже на 14-й день від початку захворювання виявляли патологічні зміни структури нирок. Найбільше вони стосувалися капілярних клубочків, особливо, фільтраційного бар’єру. Через 3 міс експериментального МС відзначено прогресування змін із боку всіх ниркових структур – клубочків, канальців, інтерстицію, кровоносних судин.

Проаналізувавши вплив досліджуваних середників на кардіогемодинамічні параметри у хворих І групи, було встановлено, що через 3 міс під впливом базової терапії САТ і ДАТ зменшилися на 12,1% і 7,7% відповідно (р<0,01), при поєднанні з еналаприлом – на 18,8% і 12,2% (р<0,01), при поєднанні з лозартаном – на 17,7% (р<0,001) і 7,8% (р<0,01). Показник ІММЛШ при поєднанні з еналаприлом знизився на 17,4%, при поєднанні з лозартаном – на 13,3% (р<0,05). Отримані результати підтверджують властивість ІАПФ і АРАІІ зменшувати ремоделювання лівого шлуночка на тлі тривалого прийому препаратів цих груп, що відмічено в дослідженнях BENEDICT, PRESERVE, RENAAL. У хворих, яким до базової терапії додавали лозартан, відмічено зниження відсотка профілів «Nondipper» і «Nightpeaker» на 2,4% кожного (р<0,05). При поєднанні з лозартаном відсоток профілю «Nightpeaker» зменшився на 2,4% (р<0,05), «Nondipper» - на 4,8% (р<0,05).

У хворих цієї ж групи вивчено динаміку вуглеводного, ліпідного й електролітного обмінів. На тлі базової терапії вміст НвА1с зменшився на 12,1%; при додаванні еналаприлу – на 12,2%; при додаванні лозартану – на 14,9% (р<0,05). Виявлено достовірне зменшення рівня інсуліну сироватки та показника HOMA-IR після 3 міс поєднаного лікування з еналаприлом та лозартаном. Індекс QUICKI зріс на 4,4% у І-А підгрупі, на 4,9% – у І-В підгрупі і на 5,1% – у І-С підгрупі (р<0,05).

Через 3 міс лікування вміст ЗХС в підгрупі прийому базових середників знизився на 6,5% (р<0,05), при поєднанні з еналаприлом – на 6,7% (р<0,05). Вміст ХС ЛПНГ зменшився на 12,8% і 12,5% (р<0,05) у І-А і І-С підгрупах відповідно. Достовірної динаміки показників електролітного обміну за час всього періоду лікування в трьох підгрупах не виявлено. Винятком став магній, концентрація якого збільшилася на 15,8% (р<0,05) при поєднанні базових препаратів і лозартану.

Відмічено, що рівні гемоглобіну та еритропоетину достовірно підвищилися через 3 міс тільки у хворих І-С підгрупи, які отримували поєднане лікування базовими препаратами і лозартаном. У підгрупі прийому базової терапії рівень креатиніну і сечовини знизився на 16,8% і 16,0% відповідно (р<0,05), при поєднанні з еналаприлом – на 16,2% і 18,1% відповідно (р<0,05), при поєднанні з лозартаном – на 16,8% і 14,2% (р<0,05) відповідно.

Достовірне зменшення МАУ на 8,7% через 2 тиж виявлено в І-С підгрупі хворих, які на тлі базової терапії отримували еналаприл. Через 3 міс показник знизився на 17,1% (р<0,01). Антигіпертензивний ефект еналаприлу тісно корелював зі зниженням МАУ (r=0,59, р<0,01). У І-С підгрупі пацієнтів, які на фоні базової терапії отримували лозартан, простежувався слабкий зв'язок між величиною САТ і рівнем МАУ (r=0,14, р>0,05). Наші результати співпадають із такими в інших дослідженнях і підтверджують думку про те, що антипротеїнуричний ефект ІАПФ залежить від величини зниження АТ, тоді як антипротеїнурична дія АРАІІ не залежить від антигіпертензивної дії середників цієї групи.

Через 3 міс застосування базової терапії достовірного підвищення ШКФ не відзначено. При поєднанні базових середників із еналаприлом цей показник збільшився на 17,0% (р<0,05), при поєднанні з лозартаном – на 28,6% (р<0,05). У хворих, що поряд із базовими препаратами отримували еналаприл, співвідношення А/К через 3 міс зменшилося на 9,6%, а при додаванні лозартану – на 13,1% (р<0,05).

У хворих ІІ групи через 3 міс відзначено зниження САТ і ДАТ при базовому лікуванні (р<0,05), при лікуванні базовими препаратами і еналаприлом (р<0,01) та при поєднанні з лозартаном (р<0,01). Аналіз розрахункових показників ММЛШ та ІММЛШ продемонстрував, що тенденція до зміни параметрів у бік зменшення спостерігалася через 3 міс на фоні застосування всіх досліджуваних препаратів, проте статистично достовірно тільки у ІІ-В і ІІ-С підгрупі (р<0,05). Подібні результати динаміки ММЛШ та ІММЛШ представили N.S.Anavekar, S.D.Solomon (2005), які показали, що застосування ІАПФ і АРАІІ сприяло ремоделюванню лівого шлуночка в порівнянні з плацебо. До того ж, регресія ГЛШ асоціювалася зі зниженням серцево-судинного ризику (P.Verdecchia et al., 2003). У ІІ-В підгрупі частка осіб із профілем «Nondipper» і «Nightpeaker» зменшилася в однаковій мірі – на 4,7% кожна (р<0,01). Кількість осіб із АГ «Nightpeaker» при включенні лозартану знизилася на 4,6%, а із АГ «Nondipper» – на 4,8% (р<0,01).

Оцінюючи вуглеводний обмін, було відмічено, що через 3 міс від початку лікування в осіб ІІ-В та ІІ-С підгрупи достовірно змінився тільки показник НвА1с (р<0,05). Зниження індексу HOMA-IR та зростання індексу QUIСKІ було недостовірним (р>0,05).

Після завершення тримісячного періоду дослідження виявлено зниження ЗХС (р<0,05) у ІІ-А, (р<0,01) у ІІ-В і (р<0,01) у ІІ-С підгрупах. Рівень ТГ достовірно (р<0,05) зменшився тільки в ІІ-В підгрупі. Відзначено підвищення вмісту ХС ЛПВГ на 8,9% (р<0,05) у ІІ-А, на 16,2% (р<0,01) – у ІІ-В і на 16,1% (р<0,01) – у ІІ-С підгрупах хворих. Вміст ХС ЛПНГ зменшився на 16,8% (р<0,05), 24,9% (р<0,01), 23,1% (р<0,01) у ІІ-А, ІІ-В, ІІ-С підгрупах відповідно. Зниження рівня ХС ЛПДНГ зафіксовано в ІІ-В підгрупі (р<0,01). КА знизився у всіх досліджуваних осіб р<0,01.

Щодо показників електролітного обміну, то після тримісячного періоду лікування відмічено збільшення концентрації магнію сироватки на 19,3% (р<0,05) в ІІ-С підгрупі під впливом поєднання базових препаратів і лозартану.

Провівши аналіз динаміки показників гемоглобіну й еритропоетину, встановлено, що через 3 міс їх рівні підвищилися тільки в ІІ-С підгрупі – на 15,5% і на 29,0% відповідно (р<0,05). Простежувався прямий кореляційний зв'язок між підвищенням рівня еритропоетину і збільшенням рівня гемоглобіну (р<0,01). За аналогічний період часу рівень креатинінемії знизився в пацієнтів, що застосовували базову терапію поєднану з еналаприлом (р<0,05), і (р<0,01) в осіб, які отримували лікування базовими середниками і лозартаном (р<0,01).

В осіб ІІ-В підгрупи зафіксовано зменшення МАУ на 24,9% (р<0,05) вже через 2 тиж лікування, а через 3 міс – на 32,0% (р<0,01). Для пацієнтів ІІ-С підгрупи характерним було зниження МАУ на 29,02% (р<0,05) тільки після завершення тримісячного терміну лікування. У ІІ-А підгрупі достовірного зниження МАУ не було ні через 2 тиж, ні через 3 міс від початку лікування. Отримані нами результати підтверджують дані F.Calucci (2008) про те, що представники ІАПФ і АРАІІ мають більш виражену антипротеїнуричну дію в порівнянні з блокаторами кальцієвих каналів.

Достовірну зміну ШКФ відмічено тільки через 3 міс дослідження: у ІІ-В підгрупі ШКФ зросла на 24,1%, у ІІ-С – підгрупі на 19,5%. При зменшенні коефіцієнту атерогенності відбулось підвищення ШКФ (р<0,05). Достовірне зменшення співвідношення А/К на 34,6% виявлено через 3 міс поєднаної терапії з еналаприлом і на 25,4% - з лозартаном. На тлі базової терапії показник зменшився на 11,7% (р>0,05).

У ІІІ групі динаміка АТ через 2 тиж була достовірною тільки при поєднаному застосуванні базових середників і еналаприлу. Через 3 міс САТ знизився на 13,3% (р<0,05) на тлі базової терапії, на 24,3% (р<0,001) - при комбінації з еналаприлом, на 17,5% (р<0,01) - при комбінації з лозартаном. Показники ДАТ зменшилися на тлі прийому базових середників на 10,8% (р<0,05), при додаванні еналаприлу – на 13,9% (р<0,01), лозартану – на 11,1% (р<0,01). Отримані дані свідчать, що найефективніше АТ, як систолічний, так і діастолічний, знижувався при поєднаному застосуванні базових препаратів і еналаприлу. У ІІІ-В та в ІІІ-С підгрупі ММЛШ й ІММЛШ зменшилися (р<0,05). Позитивний вплив на аналогічні параметри продемонстровано в дослідженні LIFE (Devereux R.B., 2004), де показано, що блокада РААС сприяє більшій регресії ГЛШ у порівнянні з іншими заходами.

При застосуванні базової терапії відсоток осіб із АГ «Nondipper» зменшився на 8,1% (р<0,001), при поєднанні з еналаприлом – на 4,8% (р<0,01), а при поєднанні з лозартаном – на 7,1% (р<0,01). Кількість хворих з профілем «Nightpeaker» зменшилася тільки при поєднанні з еналаприлом (р<0,05) і з лозартаном (р<0,01).

У процесі тримісячного лікування показник НвА1с знизився (хоча і не досяг цільових значень) у ІІІ-В і ІІІ-С підгрупах – на 21,2% (р<0,05) та на 19,4% (р<0,05) відповідно проти 1,3% для ІІІ-А підгрупи. Найкращих результатів досягнуто в пацієнтів ІІІ-С підгрупи: індекс HOMA-IR знизився на 46,6% (р<0,01), індекс QUICKI зріс на 8,5% (р<0,01). Для порівняння: в ІІІ-В підгрупі HOMA-IR зменшився на 40,1% (р<0,05), індекс QUICKI підвищився на 5,3% (р<0,05). Відмічено пряму кореляцію середньої сили між зниженням HOMA-IR і зменшенням САТ при поєднаному застосуванні базової терапії з еналаприлом або з лозартаном (р<0,05).

У ІІІ-В підгрупі зафіксовано зниження вмісту ХС ЛПНГ на 28,1% (р<0,01), підвищення ХС ЛПВГ на 21,4% (р<0,05) та зменшення КА на 37,9% (р<0,01). В осіб ІІІ-С підгрупи вміст ХС ЛПНГ знизився на 31,9% (р<0,01), ХС ЛПВГ підвищився на 17,9% (р<0,05) та КА зменшився на 38,8% (р<0,01). В осіб ІІІ-А підгрупи достовірного поліпшення параметрів не виявлено. Отримані результати корелюють із даними Н.Nandeesha et al. (2008), які показали достовірне зниження вмісту ХС ЛПНГ під впливом еналаприлу (р<0,05) і недостовірні зміни цього ж параметру під впливом амлодипіну (р>0,05). Вміст магнію в сироватці збільшився тільки у хворих ІІІ-С підгрупи, які отримували базові середники і лозартан (р<0,05).

У хворих ІІІ-С підгрупи відмічено підвищення гемоглобіну в середньому на 7,3% відносно вихідного рівня (р<0,05) й еритропоетину на 32,9% (р<0,05). Останнє, на нашу думку, є важливим, оскільки нормалізація показників гемоглобіну крові корелює з підвищенням якості життя, зниженням загальної і серцево-судинної летальності та сповільненням прогресування ХНН. Рівень сечовини у всіх підгрупах знизився через 3 міс: в ІІІ-А – на 16,6%, в ІІІ-В – на 22,2%, в ІІІ-С – на 22,5%(р<0,05). Показник креатиніну достовірно зменшився тільки у хворих, що отримували комбіновану терапію з еналаприлом або лозартаном: під впливом еналаприлу на 7,0% (р<0,05), під впливом лозартану – на 13,3% (р<0,05).

У ІІІ-В підгрупі через 2 тиж МАУ зменшилася на 9,0% (р<0,05). Через 3 міс поєднаного прийому базових препаратів і еналаприлу показник МАУ знизився на 12,4% (р<0,05), лозартану – на 30% (р<0,01). Отримані нами дані про ефективнішу антипротеїнуричну дію лозартану співзвучні з аналогічними в дослідженні Е.Schulz, J.Bech (2000).

Через 3 міс поєднаного лікування з еналаприлом ШКФ збільшилася в середньому на 21,3% (р<0,05), із лозартаном – на 19,1% (р<0,05). Виявлено зворотну кореляцію між зниженням НвА1с і зростанням ШКФ – у хворих, що застосовували базові препарати і еналаприл (р<0,05), і в осіб, яким на фоні базової терапії призначали лозартан (р<0,01). У ІІІ-В підгрупі показник А/К зменшився на 14,4% (р<0,05), у ІІІ-С підгрупі – на 29,4% (р<0,05). На тлі базового лікування параметр знизився всього на 5,1%, що в 2,8 рази менше, ніж при комбінації з еналаприлом, і в 5,8 разів менше, ніж при комбінації з лозартаном.

Ретроспективний морфологічний і морфометричний аналіз автопсійного матеріалу нирок показав, що під впливом багаторічної корекції етіопатогенетичними фармакологічними середниками наступає відновлення окремих морфологічних компонентів нирки. Зафіксовані позитивні зміни з боку, переважно, судинного компоненту при застосуванні ІАПФ та, практично, усіх компонентів при застосуванні АРА ІІ, дають можливість стверджувати, що тривала лікувальна блокада РААС у хворих із МС і ХХН є ефективною в плані нефропротекції.

Результати, отримані в ході експериментального дослідження, показали, що за відсутності медикаментозної корекції МС патоморфологічні зміни структурних компонентів нирок у динаміці прогресували. Через 3 міс від початку експерименту в умовах медикаментозної корекції більшість морфометричних показників достовірно відрізнялися від таких у групі нелікованих щурів. Площа капілярного клубочка була більшою на 9,4% (р<0,05) на фоні застосування еналаприлу і на 12,2 % більшою (р<0,05) – лозартану. Площа сечового простору була меншою на 46,6% (р<0,01) на тлі призначення еналаприлу і на 54,7% меншою (р<0,001) на тлі призначення лозартану. В умовах корекції еналаприлом і лозартаном відносний об'єм капілярного клубочка перевищував такий у нелікованої групи тварин на 13,5% та 15,6% (р<0,05) відповідно. Показник гіперклітинності відрізнявся від такого в нелікованих щурів на 26,4% при корекції еналаприлом (р<0,05) і на 36,2% при корекції лозартаном (р<0,01). Товщина базальної мембрани була меншою в групах тварин, які отримували досліджувані препарати (р<0,05), порівняно з такою в тварин без медикаментозної корекції. У даному випадку лозартан виявляв більш ефективну дію в порівнянні з еналаприлом.

Встановлено, що в умовах медикаментозної корекції еналаприлом зворотними були зміни переважно судинного компоненту нирок. В умовах корекції лозартаном відзначено його позитивний вплив на всі структурні компоненти нирки. Зафіксовано вплив лозартану на діаметр приносної (зменшення) і виносної (збільшення) артеріол (р<0,05), проте, він був менше вираженим, ніж аналогічний при застосуванні еналаприлу: приносна артеріола – 23,7% проти 20,3% для лозартану, виносна артеріола – 28,9% проти 24,8% для лозартану.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання, яке полягало в клініко-патогенетичному обґрунтуванні доцільності і переваг застосування еналаприлу малеату і лозартану калію у хворих із різними компонентами МС, ускладненого ХХН.

1. Наявність у структурі МС ожиріння обтяжувало його перебіг унаслідок максимально виражених інсуліно- і лептинорезистентності, показників АТ, ММЛШ, ІММЛШ та переважанням відсотку осіб із профілями АГ «Non-dipper» і «Night-peaker».
2. Вектор зростання кардіоваскулярного ризику SCORE мав спрямованість – МС ІІІ група (АГ, ЦД, ожиріння, дисліпідемія) > МС ІІ група (АГ, ЦД, дисліпідемія) > МС І група (АГ, ЦД, ожиріння).
3. Формування ХХН при МС залежить від його структурних компонентів. Наявність в складі МС дисліпідемії є додатковим потужним фактором зниження функції нирок. При класичному МС рівень МАУ прямо сильно корелює з величиною САТ та з середньою силою з НвА1с, у той час як показник ШКФ зворотно з середньою силою корелює з рівнем лептину і КА та прямо з середньою силою – із рівнем еритропоетину.
4. Призначення лікувального комплексу, який включає блокатори кальцієвих каналів, гіпоглікемізуючі середники, статини і дезагреганти, недостатньо впливає на усунення кардіоваскулярного ризику та формування ХХН. Застосування медикаментозної блокади РААС у комплексному лікуванні хворих з МС, ускладненим ХХН, найбільш оптимально впливає на поліпшення кардіогемодинамічних параметрів (перебіг АГ, ремоделювання серця) і протидіє становленню ХХН. При наявності в структурі МС дисліпідемії більш ефективним був еналаприл; при ожирінні і його поєднанні з дисліпідемією – лозартан.
5. Ураження структурних компонентів нирок при формуванні ХХН залежить від тривалості МС і полягає в гетерохронному послідовному пошкодженні складових нефрона: спочатку приносної артеріоли, далі – фільтраційний бар'єр → мезангій → тубуло-інтерстицій із розвитком явищ дистрофії у гладких міоцитах артеріол, потовщення базальної мембрани, проліферації мезангію, гіалінозу, фокально-сегментарного склерозу. Тривале (не менше 3 місяців) застосування медикаментозної блокади РААС статистично достовірно поліпшує морфометричні показники нирок із переважним впливом на судинний компонент при застосуванні ІАПФ і, практично, на всі структури, при лікуванні АРАІІ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При наявності МС, особливо при поєднанні АГ, ЦД, ожиріння та дисліпідемії, обов'язковим слід вважати визначення сумарного кардіоваскулярного ризику та дослідження рівня МАУ. Для цього слід проводити визначення МАУ двічі на рік (із метою скринінгу – напівкількісним методом із використанням тест-смужок, для підтвердження – кількісним імунотурбидиметричним методом), а при її виявленні – розрахунок ШКФ (за формулою Cocroft-Gault або MDRD) із подальшим стадіюванням ХХН.
2. Хворим із МС і ХХН у лікувально-профілактичний комплекс слід обов'язково включати медикаментозні середники, які здійснюють повноцінну блокаду РААС. Із цією метою необхідно використовувати препарати еналаприлу малеату (при наявності в структурі МС дисліпідемії) і лозартану калію (при наявності в структурі МС ожиріння) у загальноприйнятих дозах.

**CПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Козлова І.В.Морфологічна характеристика інтерстицію нирки при цукровому діабеті 2 типу / І.В. Козлова // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13. – №4. – С.34-36.
2. Козлова І.В. Метаболічний синдром, ускладнений хронічною хворобою нирок: особливості функціонального стану нирок у хворих з різними компонентами метаболічного синдрому / І.В. Козлова // Галицький лікарський вісник. – 2008. – Т. 15. – №3. – С.42-46.
3. Козлова І.В. Порівняльна оцінка ренопротекторних властивостей антигіпертензивних середників у хворих з метаболічним синдромом, ускладненим хронічною хворобою нирок / І.В. Козлова // Галицький лікарський вісник. – 2008. – Т. 15. – №4. – С.19-22.
4. Козлова І.В. Метаболічний синдром, ускладнений хронічною хворобою нирок: особливості артеріальної гіпертензії у хворих з різними компонентами метаболічного синдрому / І.В. Козлова // Архів клінічної медицини. – 2008. – №2 (14). – С.37-40.
5. Козлова І.В. Хронічна хвороба нирок: патоморфологічні особливості нирок при метаболічному синдромі / І.В. Козлова // Львівський медичний часопис. – 2008. – Т. XIV. – №4. – С.24-28.
6. Глушко Л.В. Динаміка кардіогемодинамічних параметрів на тлі застосування антигіпертензивної терапії у хворих з метаболічним синдромом, ускладненим хронічною хворобою нирок / Л.В. Глушко, І.В. Козлова // Галицький лікарський вісник. – 2009. – Т. 16. – №1. – С.22-24. *(Здобувачем зібрано матеріал, здійснено клініко-статистичний аналіз. Проф. Глушко Л.В. редагував висновки.)*
7. Козлова І.В. Патоморфологія нирок при метаболічному синдромі / І.В. Козлова // Тези наукових доповідей Всеукраїнської наукової конференції «Актуальні питання вікової анатомії та ембріотопографії». – Чернівці. – 2006. – С.37.
8. Козлова И.В. Морфологические изменения печени и почек при метаболическом синдроме / И.В. Козлова // Труды международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы морфологии». – Минск, Беларусь. – 2006. – С.78-79.
9. Козлова І.В. Хронічна хвороба нирок у пацієнтів з метаболічним синдромом: можливість ренопротекторного впливу гіпотензивних препаратів / І.В. Козлова // Матеріали Пленуму Української асоціації нефрологів. – Одеса. – 2007. – С.31.
10. Kozlova I. Diabetic kidney disease: pathomorphology features of kidneys (evidences of autopsy) / I. Kozlova // Abstracts of 10th Annual Meeting of Young Active Research. – Cologne, Germany. – 2008. – P.15.
11. Глушко Л.В. Оцінка кардіо-ренальних взаємозв’язків у хворих з різними компонентами метаболічного синдрому, ускладненого хронічною хворобою нирок / Л.В. Глушко, І.В. Козлова // Матеріали ІХ національного конгресу кардіологів України. – Київ. – 2008. – С.103. *(Здобувачем зібрано матеріал, проаналізовано результати. Проф. Глушко Л.В. редагував тези.)*
12. Козлова І.В. Клінічне значення рівнів лептину у хворих з метаболічним синдромом, ускладненим хронічною хворобою нирок / І.В. Козлова // Матеріали науково-практичної конференції «Пріоритетні питання діагностики і терапії внутрішніх хвороб». – Харків. – 2008. – С.65.
13. Козлова І.В. Оцінка особливостей кардіогемодинамічних параметрів у хворих з різними компонентами метаболічного синдрому, ускладненого хронічною хворобою нирок / І.В. Козлова // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука: сучасні досягнення та інновації». – Харків. – 2008. – С.45-46.
14. Рацпропозиція №33/2617 від 28.05.09. Спосіб моделювання експериментального метаболічного синдрому / Л.В.Глушко, І.В.Козлова, І.О.Михайлюк, Л.С.Малофій, В.В.Василик. – Івано-Франківськ, 2009. – 5с. *(Здобувачем і співавтором Василиком В.В. проведено експеримент. Аналіз результатів, редагування матеріалів і підготовка до друку - під керівництвом проф. Глушка Л.В., проф. Михайлюка І.О., доц. Малофія Л.С.).*

**АНОТАЦІЯ**

**Козлова І.В. Особливості перебігу метаболічного синдрому, ускладненого хронічною хворобою нирок: можливості медикаментозного впливу. –** Рукопис.

 Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2009.

Дисертація присвячена вивченню особливостей перебігу метаболічного синдрому (МС) у 127 хворих із хронічною хворобою нирок (ХХН) і 40 щурів та обґрунтуванню переваг диференційованого застосування блокаторів РААС (еналаприлу малеату і лозартану калію) за таких умов. Показано, що наявність у структурі МС ожиріння обтяжує його перебіг і в поєднанні з дисліпідемією обумовлює зростання кардіоваскулярного ризику та прогресуюче зниження функції нирок.

Застосування медикаментозної блокади РААС у комплексному лікуванні хворих із МС (при наявності в його структурі дисліпідемії – еналаприлу, ожиріння в поєднанні з дисліпідемією – лозартану) найбільш оптимально модифікує кардіоваскулярний ризик і протидіє становленню ХХН.

Ураження структурних компонентів нирок характеризується гетерогенністю і гетерохронністю. Тривале застосування лікувальної блокади РААС достовірно поліпшує морфометричні параметри нирок.

 **Ключові слова:** метаболічний синдром, хронічна хвороба нирок, еналаприл, лозартан, патоморфологія нирки.

**АННОТАЦИЯ**

**Козлова И.В. Особенности течения метаболического синдрома, осложненного хронической болезнью почек: возможности медикаментозного влияния. –** Рукопись.

 Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2009.

Диссертация посвящена изучению особенностей течения метаболического синдрома (МС) у больных с хронической болезнью почек и обоснованию преимуществ дифференцированного применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (эналаприла малеата и лозартана калия) в таких условиях. В исследовании показано, что наличие ожирения в структуре метаболического синдрома отягощает его течение вследствие максимально выраженных инсулино- и лептинорезистентности, показателей артериального давления, массы и индекса массы миокарда левого желудочка, а также преобладания процента больных с профилями артериальной гипертензии «Non-dipper» и «Night-peaker».

Отмечено, что показатель кардиоваскулярного риска был наивысшим у больных III группы (с компонентами МС – артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия), что статистически достоверно отличалось от показателей больных II и III группы (р<0,05). Вектор возрастания риска SCORE выглядел следующим образом: МС III группа > МС II группа > МС I группа.

Также установлено, что формирование хронической болезни почек у больных с метаболическим синдромом зависит от его структуры: наличие дислипидемии является дополнительным мощным фактором снижения функции почек. Последнее подтверждено тем, что для пациентов II и III групп (с наличием в структуре синдрома дислипидемии) были характерными достоверно более высокие показатели креатининемии, микроальбуминурии (МАУ), соотношения альбумин/креатинин мочи (А/К) и достоверно более низкие уровни гемоглобина, эритропоэтина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

 Проведенный ретроспективный анализ микропрепаратов почечной ткани показал, что изменения почек, обусловленные МС, определяются во всех ренальных компонентах и представлены процессами гиалиноза, склероза, пролиферации мезангия, дистрофии гладких миоцитов артериол. Особенностью было то, что в пределах одного нефрона визуализировались изменения, характерные для повреждения вследствие АГ, гипергликемии и дислипидемии. Морфометрические показатели отличались от аналогичных в контрольной группе (р<0,05, р<0,01).

Назначение больным лечебного комплекса, который включал блокатор кальциевых каналов (амлодипин), гипогликемизирующее средство, статины и дезагреганты, недостаточно влияло на модификацию кардиоваскулярного риска и улучшение показателей функциональной способности почек во всех трех группах.

При добавлении к лечебным мероприятиям эналаприла малеата установлена его достоверно большая эффективность у пациентов II группы в условиях отсутствия ожирения. Зафиксировано регрессию гипертрофии левого желудочка (р<0,05), снижение процента больных с профилями артериальной гипертензии «Non-dipper» и «Night-peaker» (р<0,01). Доказано положительное влияние препарата на углеводный и липидный обмены. Показано, что именно применение средств базовой группы и эналаприла оказывает более раннее (через 2 недели) положительное влияние на уровень МАУ.

При наличии в структуре МС ожирения (больные I и III групп) достоверно более эффективной была комбинация базовых препаратов и лозартана калия. Отмечено положительное влияние на кардиогемодинамические параметры: достижение целевых уровней артериального давления, регрессия гипертрофии левого желудочка, уменьшение количества больных с неблагоприятными профилями артериальной гипертензии «Non-dipper» и «Night-peaker». Содержание гемоглобина и эритропоэтина достоверно (р<0,05) увеличились, креатинина и мочевины уменьшилось. Зафиксировано снижение МАУ, соотношения А/К, увеличение СКФ. Кроме того, только при использовании комбинированной терапии базовыми препаратами и лозартаном отмечено достоверное снижение уровня лептина крови.

Ретроспективный морфологический и морфометрический анализ аутопсийного материала почек умерших показал, что вследствие многолетней коррекции этиопатогенетическими фармакологическими средствами наступает нормализация отдельных морфологических компонентов почек. Зафиксированные положительные изменения со стороны почечных структур (преимущественно, сосудистого компонента при использовании ИАПФ, и, практически, всех компонентов при использовании АРА II) дают возможность утверждать, что продолжительная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с метаболическим синдромом и хронической болезнью почек является эффективной в плане нефропротекции.

Результаты, полученные в экспериментальном исследовании, показали, что при отсутствии медикаментозной коррекции МС патоморфологические изменения структурных компонентов почек в динамике прогрессируют и заключаются в их гетерохронном последовательном повреждении: сначала – приносящей артериолы, далее – фильтрационного барьера, мезангия, тубуло-интерстиция. В результате этого развиваются явления дистрофии в гладких миоцитах артериол, утолщение базальной мембраны, пролиферация мезангия, гиалиноз и фокально-сегментарный склероз клубочков.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, хроническая болезнь почек, эналаприл, лозартан, патоморфология почки.

**SUMMARY**

**Kozlova I.V. Peculiarities of metabolic syndrome complicated by the chronic kidney disease: possibilities of drug therapy correction. –** The manuscript.

Thesis for a candidate degree in medical sciences, speciality 14.01.02 –Internal disease, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 2009.

 The dissertation is devoted to research of peculiarities of metabolic syndrome (MS) complicated by the chronic kidney disease (CKD) and differential used blockers of renin-angiotensin-aldosteron system (enalapril and losartan) in patients with those disorders. Our research showed that presence of obesity in structure of a MS burdened his current and together with dyslipidemia increased cardio-vascular risk and progressive decreasing of kidney's function.

The blockers of renin-angiotensin-aldosteron system used in treatment of patients with MS (when presence in his structure dyslipidemia – enalapril, when obesity and dyslipidemia both – losartan) modified cardio-vascular risk more optimal and prevented CKD.

The damage of kidney's components was characterized by heterogeneity and heterochroneity. A long used the blockers of renin-angiotensin-aldosteron system improved of morphometric parameters of kidney significant.

**Key words:** metabolic syndrome, chronic kidney disease, enalapril, losartan, pathomorphology of kidney.

 **Перелік умовних скорочень**

 АГ – артеріальна гіпертензія

А/К – альбумін/креатинін

АРА ІІ – антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ

АТ – артеріальний тиск

ЗХС – загальний холестерин

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента

ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІФА – імуноферментний аналіз

КА – коефіцієнт атерогенності

МАУ – мікроальбумінурія

ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночка

МС – метаболічний синдром

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

ТГ – триацилгліцериди

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини

ХС ЛПДНГ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини

ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

НвА1с – глікозильований гемоглобін

Підписано до друку 01.09.2009 р. Формат 60х84/16.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. № 24.

Тираж здійснено у видавництві Івано-Франківського

національного медичного університету.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК №2361 від 05.12.2005 р.

76018. м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>