

УДК 616.125-009.3-07-08+616.24-008.4-036.12]-053.9

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ И СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МЕЗАНГИАЛЬНЫМ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

Первичные (идиопатические) хронические гломерулонефриты (ХГН) представляют собой разнородные по патогенезу (антительные и иммунокомплексные) двусторонние негнойные иммуно-воспалительные заболевания почек с преимущественным поражением клубочкового аппарата и тубуло-интерстиция [8].

Распространенность ХГН колеблется от 86,7 до 123,7 на 100 000 населения, а частота таких пациентов в крупных нефрологических центрах меняется от 40 до 70% [8]. Удельный вес ХГН в структуре хронической почечной недостаточности (ХПН) нередко превышает 50%, поскольку конкурируют только с диабетической нефропатией, хроническим пиелонефритом и мочекаменной болезнью [1].

ХГН регистрируется преимущественно у лиц молодого возраста и характеризуется изолированным мочевым синдромом и присоединением гипертензивного в более поздних стадиях болезни.

Доминирующим морфологическим вариантом среди всех хронических форм является мезангиальный пролиферативный, протекающий с минимальной либо умеренной протеинурией без нефротического синдрома, нередко с гломерулярной эритроцитурией и умеренно выраженной артериальной гипертензией (АГ) [1], присоединение и характер течения которой во многом определяет последующие сроки появления и темпы прогрессирования ХПН.

С одной стороны развитие гипертензивного синдрома при ХГН часто ассоциируется с появлением и ускоренным снижением фильтрационной функции почек. С другой стороны ренопаренхимная (ренопаренхиматозная) АГ в большинстве случаев расценивается как осложнение почечного заболевания и относится к основным факторам прогрессии гломерулонефритов. АГ без оптимальной антигипертензивной терапии

и без достижения целевых цифр артериального давления (АД) приводит к постепенному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [10].

Доминирует точка зрения, согласно которой иммунные механизмы преобладают только в стадии инициализации и формирования ХГН, а в дальнейшем течение и последующее прогрессирование нефрита осуществляется преимущественно за счет комплекса разнородных неиммунных механизмов [3].

К неиммунным ренопротективным средствам относятся: ингибиторы АПФ, сартаны, недигидропиридиновые антагонисты кальция, некоторые бета-адреноблокаторы, статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, антиагреганты, препараты системной энзимотерапии (СЭТ), интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНБГТ) [2, 4].

Эффекты СЭТ при ХГН базируются на умеренном противоотечном, противовоспалительном и слабом иммунодепрессивном эффектах [3].

ИНБГТ позиционируется в качестве антигипертензивного немедикаментозного направления, базирующегося на активации/восстановлении синтеза оксида азота и стимуляции системной артериальной вазодилатации [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный анализ влияния препаратов СЭТ и ИНБГТ на показатели суточной variability АД, частоту достижения оптимальных цифр давления и функцию почек у гипертензивных больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 72 гипертензивных пациента первичным мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью. Методом случайной выборки больные были распределены в 3 сопоставимые группы наблюдения, статистически однородные по полу (соотношение мужчин и женщин 1:1,8), возрасту, длительности АГ и ХГН, степени гипертензивного синдрома (табл. 1). Пациенты группы 1 (n=25) получали только стандартную антигипертензивную терапию ингибитором АПФ либо сартаном, бета-адреноблокатором, недигидропиридиновым антагонистом кальция, диуретиком. При гиперлипидемии коррекцию проводили назначением аторвастатина в суточной дозе 20-40 мг. Пациенты получали также антиагреганты и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Представители группы 2 в дополнении к указанному получали полиферментный комплекс – препарат вобензим от 18 до 24 таблеток в сутки в первый месяц с последующим постепенным понижением дозы до поддерживающей (6-10 таблеток в сутки), которую продолжали принимать непрерывно на протяжении года. Пациентам группы 3 в дополнении к такой же терапии проводили 15-ти дневные сеансы ИНБГТ. Группа контроля состояла из 25 практически здоровых людей обо-его пола.

Критериями включения в исследование были: присутствие клинических, лабораторных (протеинурия, гломерулярная эритроциурия, цилиндрурия) и морфологических признаков мезангиального пролиферативного гломерулонефрита с АГ 1-3 степени, сохранная функция почек. Критериями невключения/исключения явились: иные морфологические формы ХГН, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, сахарный диабет, ВИЧ инфекция, вирусные заболевания печени, ХПН, непереносимость в анамнезе и статусе исследуемых препаратов, их компонентов или не медикаментозных методов.

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart», Россия. С целью идентификации суточного варианта колебаний АД рассчитывали циркадный индекс. При его колебаниях от 10 до 20% устанавливали тип Dipper, при индексе менее 10% – тип Non-dipper, при значении более 20% – тип Over-dipper, а при негативных значениях – тип Night-peaker.

Биопсию почки проводили с помощью иглы Силвермэна под сонографическим контролем. Морфологический метод включал светооптическое исследование биоптатов. Почечную ткань

фиксируют 0,9% нейтральным формалином, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ставили PAS-реакцию, проводили иммуногистохимическое исследование для верификации IgA нефропатии как одного из субвариантов пролиферативных нефритов.

СКФ рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault (1976 г.).

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) с использованием полимеразной цепной реакции проведены генетические исследования полиморфизма генов ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T), AGT (ангиотензиногена 704 T>C), AGT (ангиотензиногена 521 C>T), AGTR1 (рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C), AGTR2 (рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A), CYP11B2 (цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T), GNB3 (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок 825 C>T, NOS3 (синтаза окиси азота 786 T>C), NOS3 (синтаза окиси азота 894 G>T).

Для проведения сеансов ИНБГТ использовали гипоксикатор «Био-Нова 204AF» (научно-техническое объединение «Био-Нова», Россия). Сеансы проводили ежедневного на протяжении 15 дней, а в последующем повторяли аналогичные курсы один раз в квартал (4 курса в год). После включения прессорного блока, задавали требуемую концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе. Стрелка индикатора при этом занимала положение на зеленом секторе прибора, что свидетельствовало о правильности установки. Далее выбрали требуемую программу. В алгоритме программ заложена различная продолжительность дыхания атмосферным воздухом и гипоксической газовой смесью, а также их последовательность. Наиболее простыми («облегченными») считаются программы 1-3, которые могут применяться при проведении пробного периода реабилитации. Программы от 4 до 6 считаются «умеренными». Программы 7-8 являются «основными», которые используются после достижения адаптации к гипоксии и при хорошей переносимости гипоксии. Продолжительность стандартного сеанса составляла 60 минут. После выбора программы и запуска сеанса, на дисплее появлялась информация с указанием временного отсчета, фазы вдоха/выдоха, периода дыхания газовой смесью (в дыхательной маске) и периода дыхания атмосферным воздухом (без маски). Во время сеанса пациент надежно фиксировал маску на лице.

Перед началом гипокситерапии проводили пробу Штанге, по результатам которой определяли продолжительность компонентов гипоксического цикла, а именно, продолжительность

дыхания гипоксической смесью (в маске) и дыхания атмосферным воздухом (без маски). Так, при задержке дыхания до 10 секунд время одного гипоксического цикла составляло 2 минуты, от 10 до 20 секунд – 3 минуты, от 20 до 30 секунд – 4 минуты. В случае задержки дыхания более 30 секунд продолжительность гипоксического цикла составляла 5 минут.

В дальнейшем выполняли трехступенчатый гипоксический тест с целью определения индивидуальной переносимости гипоксии. Он включал дыхание в течение 5-ти минут газовой смесью с 16% кислорода на первой ступени, затем с 14% насыщением кислородом на второй, а при удовлетворительной переносимости (сатурация кислорода выше 86%) – с 12% кислорода на третьей ступени. Целевая сатурация кислорода в период вдыхания гипоксической смеси в маске колебалась от 85% до 80%, что подтверждало оптимальность выбора продолжительности компонентов гипоксического цикла. В период нормоксии (дыхание атмосферным воздухом без маски), сатурация снова возрастала до исходных значений (95-100%). Чередования сатурации кислорода от 80-85% (в масочный период) до 95-100% (в период дыхания атмосферным воздухом) и, соответственно, состояния управляемой гипоксии и нормоксии, и обуславливают возникновение в течение первых сеансов ИНБГТ появления транзиторной реакции на гипоксию в виде понижения АД, появление тахикардии, потливости, легкого головокружения, а в дальнейшем, по мере формирования длительных адаптационных механизмов, развивается центральная и периферическая вазодилатация, продолжительное понижение давления, происходит возвращение частоты ритма к исходной.

Динамику типов суточной вариабельности АД проводили при исходном исследовании и через 15 дней. Частоту достижения целевого уров-

ня АД и суточную протеинурию оценивали через 1 месяц в виду необходимости времени для подбора антигипертензивных средств и их дозировок. Функцию почек оценивали через 1 год после старта исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. В виду установленного нормального типа распределения, для сравнения аналогичных цифровых показателей использовали критерий Стьюдента для зависимых (до и после лечения) и не зависимых (между группами) выборок. За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе показателей в таблице 1 оказалось, что группы больных между собой, а также группы больных и здоровых были статистически однородными по возрасту, полу, длительности ХГН и АГ, степени гипертензивного синдрома. Из таблицы следует, то пациенты были представлены преимущественно молодыми мужчинами с длительностью почечного синдрома, превосходящего по времени гипертензивный. Это является отображением этапности течения мезангиального пролиферативного гломерулонефрита, который характеризуется изолированным мочевым синдромом в течение ряда лет без клинических проявлений. Наиболее часто протеинурия обнаруживается при случайном исследовании анализа мочи. В других случаях, бессимптомное либо малосимптомное течение мочевого синдрома и последующее развитие АГ, позволяет диагностировать гломерулонефрит, но уже на более поздних стадиях болезни, когда в почках уже доминируют склеротические изменения.

Таблица 1.

Характеристика больных и здоровых

Характеристика	Группы больных (n=72)			Здоровые (n=25)
	группа 1 (n=25)	группа 2 (n=24)	группа 3 (n=23)	
Возраст, (M±m, годы)	35,2±0,1	34,9±0,2	34,9±0,2	35,0±0,3
Пол (м/ж)	16/9	16/8	15/8	16/9
Длительность почечного синдрома, (M±m, годы)	8,1±0,1	8,0±0,1	8,2±0,1	-
Длительность гипертензивного синдрома, (M±m, годы)	7,7±0,2	7,4±0,1	7,6±0,3	-
Степень АГ:				
1	2(8,0%)	2(8,3%)	1(4,3%)	-
2	18(72,0%)	18(75,0%)	17(73,9%)	-
3	5(20,0%)	4(16,7%)	3(13,0%)	-

Таблица 2.

Частота типов генетического полиморфизма у больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с гипертензивным синдромом

Генетические маркеры	Абс (%)
Альфа-аддуктин 1378 G>T	5(6,9%)
Ангиотензиноген 704 T>C	65(90,3%)
Ангиотензиноген 521 C>T	37(51,4%)
Рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C	64(88,9%)
Рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A	60(83,3%)
Альдостеронсинтаза 344 C>T	49(68,1%)
Гуанин-связывающий белок 825 C>T	7(9,7%)
Синтаза окиси азота 786 T>C	59(81,9%)
Синтаза окиси азота 894 G>T	69(95,8%)
Среднее количество одновременно выявленных случаев полиморфизма генов	6,0±0,1

Анализ типов генетического полиморфизма позволяет считать, что высокая частота таких генотипов, как: ангиотензиногена 704 T>C (90,3%), ангиотензиногена 521 C>T (51,4%), рецепторов 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C и 1675 G>A (88,9% и 83,3% соответственно), альдостеронсинтазы 344 C>T (68,1%), синтазы окиси азота 786 T>C и 894 G>T (81,9% и 95,8% соответственно), позволяет судить о многофакторности генетических детерминант в процессе формирования гипертензивного синдрома при мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите (табл. 2.). При этом, среднее количество одновременно выявленных случаев полиморфизма равнялось 6,0±0,1.

Исходный анализ типов суточной variability АД показал значительное доминирование типа Night-peaker более чем у 2/3 больных [4]. При этом стандартная терапия (группа 1) приводила к статистически значимому (p<0,05) увеличению частоты типа Non-dipper за счет частичной реверсии пациентов из категории Night-peaker (табл. 3.). В группе 2 тенденция и направленность изменений была аналогичной группе 1. Только в группе 3 было достигнуто статистически достоверное (p<0,05) увеличения численности Dipper и Non-dipper больных за счет сокращения категории Night-peaker. При этом частота этого типа сократилась на 52,2%, что указывает на эффективный дополнительный (по-

Таблица 3.

Динамика типов суточной variability и частоты достижения целевого уровня АД в группах больных ХГН и АГ

	Здоровые (n=30)	Группы больных (n=7 [#])		
		группа 1 (n=25)	группа 2 (n=24)	группа 3 (n=23)
Типы суточной variability АД				
Dipper	24(80,0%)	2(8,0%) ^{&} 2(8,0%) ^{&}	2(8,3%) ^{&} 2(8,3%) ^{&}	2(8,7%) ^{&} 6(26,1%) ^{**&}
Non-dipper	6(20,0%)	4(16,0%) ^{&} 7(28,0%) ^{&}	4(16,7%) ^{&} 7(29,2%) ^{&}	3(13,0%) ^{&} 10(43,5%) ^{**&}
Over (hyper)-dipper	-	-	-	1(4,3%)
Night-peaker	-	19(76,0%) 16(64,0%)	18(75,0%) 15(62,5%)	18(78,3%) 6(26,1%) ^{**}
Частота достижения целевого уровня АД к концу исследования, %				
	30(100%)	14(56,0%)	16(66,7%) [§]	20(86,9%) ^{**&}

Примечание: * – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; [#] – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны; [&] – различия между аналогичными цифровыми показателями в группах больных и здоровых статистически достоверны; [§] – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны.

мимо лекарственных препаратов) антигипертензивный эффект гипокситерапии у больных молодого возраста. Именно хороший ответ на прерывистую гипоксию является косвенным отражением сохранности сосудистого эндотелия и отсутствия процессов его значимого ремоделирования и атеросклероза. Следует отметить появление у 4,3% пациентов чрезмерного ночного понижения АД (тип Over (hyper)-dipper), которого не было ни в одной из групп ранее. Частота достижения целевого уровня АД через месяц с начала подбора антигипертензивной терапии равнялась 56,0% в группе 1. В группе 2 этот показатель был статистически более высоким ($p < 0,05$) и равнялся 66,7%. В группе 3 он был максимальным – 86,9%.

Анализ суточной протеинурии показал тенденцию прироста показателя в группе 1 (табл. 4). В группе 2, напротив, величина данного показателя достоверно ($p < 0,05$) снизилась с 0,55 до 0,41 г/сутки. В группе 3 данное снижение было более значительным – с 0,54 до 0,3 г/сутки ($p < 0,05$).

Динамика функции почек через 1 год от начала лечебной программы показала прогрессирующее понижение фильтрационной способности почек в группе 1 ($p < 0,05$). Снижение СКФ в группе 2 было менее значимым, чем в группе 1. В группе 3 статистически значимого ($p > 0,05$) изменения клубочковой фильтрации не было.

Наибольшее значение в развитии АГ у обследуемой категории больных играют следующие полиморфизмы генов: ренина (REN), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), рецепторов ангиотензина I (AGTR1), рецепторов ангиотензина II (AGTR2), β -адренорецепторов (ADRB), NO-синтазы (NOS), альфа-аддуктина (ADD), альдостеронсинтазы (CYP11B2), гуанин-связывающего белка (GNB3). В целом наиболее значимые мутационные гены, ответственные за возникновение АГ, являются гены, участвующие в образовании прессорного (почечная и тканевая ренин-

ангиотензин-альдостероновая система) и депрессорного (NO-синтаза) эффектов [10, 13].

Ангиотензиноген – это белок, синтезируемый печенью, из которого под влиянием ренина активируется ангиотензин 2 из ангиотензин 1. Разные варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензиногена 2.

Синтезирование ренина происходит в юкстагломерулярном аппарате почек, а также в проксимальных почечных канальцах, что важно при изучаемой патологии, поскольку морфологические и функциональные изменения при ХГН имеют место, как в нефронах, так и в канальцах и межтубулярной ткани. Под влиянием активации β 1- и β 2-адренорецепторов на мембранах клеток юкстагломерулярного аппарата, снижения давления в афферентных артериолах почечных клубочков, уменьшения содержания ионов хлора и натрия высвобождается ренин [8]. Необходимо подчеркнуть о существовании взаимосвязи между гломерулярными заболеваниями и активацией рениновой системы, а также между тубуло-интерстициальным компонентом гломерулонефрита и активацией ренина.

Ангиотензинпревращающий фермент (ACE) – это фермент, участвующий в отщеплении двух концевых аминокислот от ангиотензина 1 с образованием ангиотензина 2 [12]. Установлено, что полиморфизм гена ACE определяет плазменный уровень ангиотензинпревращающего фермента [13]. Среди пациентов с АГ по сравнению со здоровыми людьми преобладает генотип ID.

Рецептор 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1). Последствия полиморфизма этого гена могут приводить к изменению регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки при некоторых морфологических вариантах ХГН.

Рецепторы 2-го типа к ангиотензину 2 (AGTR2) представлены практически во всех тканях,

Таблица 4. Динамика суточной протеинурии и СКФ на фоне разных терапевтических режимов

Протеинурия с СКФ	Этапы обследования	Группы больных (n=72)			Здоровые (n=25)
		группа 1 (n=25)	группа 2 (n=24)	группа 3 (n=23)	
Суточная протеинурия, г/сутки	исходно	0,54±0,07	0,55±0,09	0,54±0,02	-
	через 1 месяц	0,60±0,08	0,41±0,04 [§]	0,30±0,05 ^{*#}	-
СКФ, мл/минуту/1,73 м ²	исходно	115,1±1,3 ^{&}	116,0±1,2 ^{&}	115,4±1,8 ^{&}	120,2±1,6
	через 1 год	109,2±1,7 ^{&}	113,7±1,0 ^{& §}	114,0±1,5 ^{*&}	120,0±1,2

Примечание: * – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 1 и 3 статистически достоверны; # – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 2 и 3 статистически достоверны; & – различия между аналогичными цифровыми показателями в группах больных и здоровых статистически достоверны; § – различия между аналогичными цифровыми показателями в группе 1 и 2 статистически достоверны.

но в особенности в сосудистом эндотелии, поражение которого при ХГН является неоспоримым фактом. Преобладающими эффектами стимуляции рецепторов 2 типа к ангиотензину 2 являются вазодилатация, стимуляция натрийуреза, а также усиление апоптоза который сдерживает пролиферативные эффекты стимуляции рецепторов 1 типа к ангиотензину 2. Через рецепторы AGTR2 реализуются депрессорные и антипролиферативные эффекты ангиотензина, что является важным как с позиции патогенеза нефрогенной АГ, так и пролиферативных процессов в почечных нефронах при мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите.

Альдостеронсинтетаза участвует в образовании альдостерона из дезоксикортикостерона. Секретция альдостерона стимулируется снижением концентрации ионов натрия в крови и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что в итоге приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости, объема циркулирующей крови и повышению АД. Альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, ткани головного мозга и также оказывает системное воздействие [13]. Под влиянием альдостерона потенцируются эффекты ренин-ангиотензиновой системы. Активация рецепторов к ангиотензину 2 и альдостерону приводит к почечному интерстициальному и периваскулярному фиброзу, являющихся важнейшими факторами формирования не только нефрогенной АГ, но и нефросклероза [8, 9].

Среди генов, кодирующих синтез оксида азота, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии АГ является ген NOS3, который картируется на хромосоме 7q36. NOS3 принимает участие в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса и АД. Мутация T786C гена NOS3 приводит к значительному угнетению активности гена, что приводит к снижению синтеза эндотелиального NO и развитию гипертензии [10].

Полиморфизм гена α -аддуктина (ADD1) приводит к повышению активности Na/K насоса и нарушению реабсорбции Na в тубулярном аппарате почек. Выявлена ассоциация данного полиморфного локуса с сольчувствительной АГ [5].

Установлены факторы индуцирующие формирование АГ при ХГН: мужской пол, гиперурикемия, ожирение, системный воспалительный процесс, нарушение протеиназно-антипротеиназного баланса, активация интерлейкина-8 α , лейкотриена B₄, эндотелиальная дисфункция, гиперсимпатикотония, активация системы ренин-ангиотензин-

альдостерон, оксидативный стресс, активация Т-лимфоцитов (CD8+), макрофагов и нейтрофилов [13].

Все механизмы прогрессии ХГН условно подразделяют на несколько категорий. Функционально-адаптивные: клубочковая гиперперфузия и гиперфльтрация, внутриклубочковая гипертензия, гипоперфузия почек. Структурно-клеточные адаптивные механизмы: увеличение диаметра капилляров клубочка, гипертрофия структур почек, дисбаланс между синтезом и деградацией основного вещества соединительной ткани, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный склероз [8]. Смена экспрессии медиаторов клеточного структурного повреждения: цитокины, факторы роста, пептиды. Метаболические и эндокринные механизмы: высокобелковая диета, гиперурикемия, диспротеинемия, нарушение минерального обмена, гиперпаратиреоз, анемия.

Протеинурия рассматривается в качестве ведущего фактора прогрессирования клубочковой патологии. Повышение гломерулярной проницаемости способствует поступлению в просвет проксимальных канальцев различных токсических воспалительных факторов – комплексов, воспалительных липопротеидов [1]. Железосодержащие компоненты и повышенное количество белка способствуют перегрузке тубулярного аппарата почек. Мембраноатакующий комплекс, депонируемый в проксимальном тубулярном эпителии, вызывает повреждение почечных структур. Профильтрованное сыровяжущее железо или трансферрин индуцируют возникновение свободных радикалов кислорода, токсичных для эпителиоцитов канальцев. Перегрузка транспортной системы канальцев белком активирует хемокины, оксид азота и факторы роста, которые в свою очередь потенцируют развитие тубулоинтерстициального воспаления, а в дальнейшем – его склероза.

В основе специфического вазодилатирующего воздействия прерывистой гипоксии лежат стимуляция продукции оксида азота, образование циклического гуанозинмонофосфата, уменьшение содержания кальция в тромбоцитах и гладких мышцах [2]. Циклический гуанозинмонофосфат активизируя цГМФ-зависимую протеиназу, способствует открытию калиевых каналов. Калий блокирует кальциевые каналы, чем снижает вход кальция в клетки и ослабляет гладкие мышцы, обуславливает вазодилатацию и понижение АД. Оксид азота предупреждает пролиферацию гладких мышц сосудов, тормозит синтез адгезивных молекул, препятствует развитию сосудистого спазма. Оксид азота выполняет функцию нейромедиато-

ра, ограничивает активацию периферийных цепей стресс-системы, подавляя «выброс» катехоламинов из надпочечников [6].

В процессе адаптации к гипоксии изменяется соотношение Т и В-лимфоцитов крови в сторону преобладания В-клеток, что обуславливает уменьшение активности аутоиммунных реакций, опосредованных Т-клеточными механизмами, что важно при ХГН, в особенности на ранних этапах его развития [5, 6].

Гипоксическая терапия сопровождается специфическими приспособительными изменениями в организме человека: повышением неспецифической резистентности, улучшением переносимости тканевой гипоксии, оптимизацией регуляции системной и регионарной гемодинамики, микроциркуляции, нейроэндокринной системы и газотранспортной функции крови [2, 5].

ИНБГТ способствует повышению общей резистентности и адаптационных реакций, улучшению нервно-рефлекторной регуляции сосудистого тонуса, активизации коллатерального кровообращения, уменьшению тромбогенности крови, снижению и стабилизации системного АД, интенсификации доставки кислорода в ткани [7].

Выводы

1. Течение гипертензивного синдрома у гипертензивных больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью характеризовалось доминированием мужчин (соотношение к женщинам 1,8:1), опережением во времени почечного синдрома над гипертензивным и преобладанием 2 степени АГ.

2. Установлен комплекс генетических нарушений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и синтазы окиси азота, что позволяет судить о многофакторности генетических детерминант в процессе формирования гипертензивного синдрома при генетически индуцированном мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите.

3. Общепринятая лекарственная ренопротективная и антигипертензивная терапия и аналогичное лечение с препаратами СЭТ не оказывали значимого влияния ($p > 0,05$) на частоту суточной variability АД.

4. Лечебная программа с препаратами СЭТ способствовала статистически достоверному ($p < 0,05$) приросту частоты достижения оптимальных (целевых) значений АД (до 66,7%), по видимому, за счет интерстициального противовоспалительного и противоотечного воздействия.

5. Включение в традиционную медикаментозную ренопротективную программу препаратов СЭТ и сеансов ИНБГТ приводило к высоко достоверному ($p < 0,01$) приросту частоты оптимальных (целевых) значений АД (до 86,9%) и видоизменению суточной variability в виде значимого ($p < 0,05$) увеличения частоты Dipper и Non-dipper типов, существенного сокращения Night-peaker и появления Over (hyper)-dipper.

6. На фоне стандартного медикаментозного лечения происходило нарастание протеинурии, тогда, как добавление полиферментных смесей, напротив, ее достоверно ($p < 0,05$) уменьшало. Максимальный антипротеинурический эффект был получен при комбинированном применении общепринятой ренопротективной терапии с СЭТ (за счет противовоспалительного и противоотечного эффектов) и сеансами ИНБГТ (за счет потенцирования эффектов антигипертензивных лекарственных средств и системной вазодилатации).

7. Общепринятая ренопротективная терапия через год с момента начала исследования приводила к статистически значимому ($p < 0,05$) угнетению СКФ. В меньшей степени ухудшение почечной фильтрации наблюдалось на фоне стандартного лечения и СЭТ, что указывает на дополнительные нефропротективные эффекты такой комбинации. При использовании же СЭТ в сочетании с гипокситерапией на фоне стандартного лечения наблюдалась стабилизация гломерулярной фильтрации и предотвращение развития почечной дисфункции.

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ И СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МЕЗАНГИАЛЬНЫМ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

Цель работы заключалась в сравнительном анализе влияния препаратов системной энзимотерапии (СЭТ) и интервальной нормобарической гипоксистерии (ИНБГТ) на показатели суточной вариабельности артериального давления (АД), частоту достижения оптимальных цифр АД и функцию почек у гипертензивных больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью.

В исследование включено 72 пациента первичным мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью и артериальной гипертензией (АГ). Методом случайной выборки больные были распределены в 3 сопоставимые группы наблюдения. Пациенты группы 1 (n=25) получали только стандартную антигипертензивную и ренопротективную терапию. Пациенты группы 2 в дополнении к указанному комплексу получали СЭТ. Пациентам группы 3 в дополнении к данной терапии проводили сеансы ИНБГТ. Группа контроля состояла из 25 практически здоровых людей обоего пола.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0».

Оказалось, что течение гипертензивного синдрома у гипертензивных больных мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью характеризовалось доминированием среди больных мужчин, опережением во времени почечного синдрома над гипертензивным и доминированием 2 степени АГ. Установлен комплекс генетических нарушений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и синтазы окиси азота. Общепринятая терапия и аналогичное лечение с препа-

ратами СЭТ не оказывали значимого влияния на частоту суточной вариабельности АД. Лечебная программа с препаратами СЭТ способствовала статистически достоверному приросту частоты достижения оптимальных (целевых) значений АД (до 66,7%). Включение в стандартную ренопротективную лечебную программу СЭТ и сеансов ИНБГТ приводило к высоко достоверному приросту частоты оптимальных (целевых) значений АД (до 86,9%) и видоизменению суточной вариабельности в виде значимого увеличения частоты Dipper и Non-dipper типов, существенного сокращения Night-peaker и появления Over (hyper)-dipper. На фоне стандартного лечения происходило нарастание протеинурии, тогда, как добавление СЭТ, напротив, ее достоверно снижало. Максимальный антипротеинурический эффект был получен при комбинированном применении ренопротективной терапии с СЭТ и сеансами ИНБГТ. Общепринятая ренопротективная терапия через год с момента начала исследования приводила к статистически значимому понижению фильтрационной способности почек. В меньшей степени ухудшение почечной фильтрации наблюдалось на фоне стандартного лечения с СЭТ. При использовании же ренопротективного медикаментозного лечения с СЭТ и ИНБГТ наблюдалась стабилизация клубочковой фильтрации и предотвращение развития почечной дисфункции.

Ключевые слова: хронический мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, артериальная гипертензия, генетическая предрасположенность, системная энзимотерапия, интервальная нормобарическая гипоксистерия.

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

APPLICATION OF INTERVAL NORMOBARIC HYPOXYTHERAPY AND SYSTEMIC ENZYMOTERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC MESANGIAL PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS WITH GENETIC PREDISPOSITION

The aim of the work was to compare the effect of systemic enzyme therapy (SET) and interval normobaric hypoxic therapy (INBHT) on the parameters of diurnal variability of blood pressure (BP), the frequency of achieving optimal BP numbers and kidney function in hypertensive patients with mesangial proliferative glomerulonephritis with a genetic predisposition.

The study included 72 patients with primary mesangial proliferative glomerulonephritis with a genetic predisposition and arterial hypertension (AH). Patients were randomly divided into 3 comparable observation groups. Group 1 patients (n=25) received only standard antihypertensive and renoprotective therapy. Group 2 patients received SET in addition to the specified complex. Group 3 patients underwent INBHT sessions in addition to this

therapy. The control group consisted of 25 practically healthy people of both sexes.

Statistical processing of the results was carried out using the program "Statistica 6.0".

It turned out that the course of the hypertensive syndrome in hypertensive patients with mesangial proliferative glomerulonephritis with a genetic predisposition was characterized by dominance among male patients, the advance in time of the renal syndrome over hypertensive and dominance of grade 2 AH. A complex of genetic disorders of the renin-angiotensin-aldosterone system and nitric oxide synthase has been established. Conventional therapy and similar treatment with SET preparations had no significant effect on the frequency of diurnal BP variability. The treatment program with SET prep-

arations contributed to a statistically significant increase in the frequency of achieving optimal (target) blood pressure values (up to 66.7%). The inclusion of SET and IN-BHT sessions in the standard renoprotective treatment program led to a highly significant increase in the frequency of optimal (target) BP values (up to 86.9%) and a change in daily variability in the form of a significant increase in the frequency of Dipper and Non-dipper types, a significant reduction in Night-peaker and the emergence of Over (hyper)-dipper. Against the background of standard treatment, there was an increase in proteinuria, while the addition of SET, on the contrary, significantly reduced it. The maximum antiproteinuric effect was obtained with the combined use of renoprotective therapy

with SET and INBHT sessions. Conventional renoprotective therapy a year after the start of the study led to a statistically significant decrease in the filtration capacity of the kidneys. To a lesser extent, deterioration in renal filtration was observed against the background of standard treatment with SET. When using renoprotective drug treatment with SET and INBHT, stabilization of glomerular filtration and prevention of renal dysfunction was observed.

Key words: chronic mesangial proliferative glomerulonephritis, arterial hypertension, genetic predisposition, systemic enzyme therapy, interval normobaric hypoxic therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Чистяков В.А. IgM-нефропатия Клиническая нефрология. 2014; 2: 64-69.
2. Велижанина И.А., Гапон Л.И., Евдокимова О.В. и др. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления. Клиническая практика. 2017; 4: 51-54.
3. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Николенко В.Ю. Изменение почечного функционального резерва под влиянием системной энзимотерапии у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология. 2003; 2: 38-40.
4. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Пилипенко В.В., Субботина Е.А., Кошелева Е.Н. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология. 2003; 2: 50-54.
5. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Туманова С.В. Антигипертензивная эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим гломерулонефритом и стенокардией. Нефрология. 2007; 3: 64-69.
6. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Джоджуа Р.А. Влияние разных режимов терапии на частоту гипертензивных кризов и суточные профили артериального давления у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 2: 159-163.
7. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности лечения коморбидной патологии. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021; 4: 73-80.
8. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 816.
9. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Роль полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада в возникновении и прогрессировании первичной артериальной гипертензии у подростков и взрослых. Российский кардиологический журнал. 2022; 6: 8-9.
10. Новакова О.Н., Юшина И.А., Некипелова Е.В., Чурносоев М.И., Батлутская И.В., Жернакова Н.И. Роль генов хемокинов в развитии артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом. Медицинский вестник Юга России. 2017; 8 (3): 71-77.
11. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. Am. J. Hypertension. 2006; 19 (3): 243-250.
12. Haas M., Verhave J.C., Liu Z.H. et al. A Multicenter Study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrology. 2017; 28 (2): 691-701.
13. Mahmoodi K. Association of nitric oxide levels and endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with coronary artery disease in the Iranian population. Vasc. Specialist Internal. 2016; 3: 105-112.

REFERENCES

1. Batyushin M.M., Pasechnik D.G., Chistyakov V.A. IgM-nephropatiya Klinicheskaya nefrologiya. 2014; 2: 64-69 (in Russian).
2. Velizhanina I.A., Gapon L.I., Evdokimova O.V. i dr. Otsenka effektivnosti preryvistoi normobaricheskoi gipoksiterapii v lechenii arterial'noi gipertonii po dannym sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya. Klinicheskaya praktika. 2017; 4: 51-54 (in Russian).
3. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Nikolenko V.Yu. Izmene-nie pochechnogo funktsional'nogo rezerva pod vliyaniem sistemnoi enzimoterapii u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom. Nefrologiya. 2003; 2: 38-40 (in Russian).
4. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Pilipenko V.V., Subbotina E.A., Kosheleva E.N. Sutochnaya variabel'nost' arterial'nogo davleniya u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom. Nefrologiya. 2003; 2: 50-54 (in Russian).
5. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Tumanova S.V. Antigipertenzivnaya effektivnost' interval'noi normobaricheskoi gipoksiterapii u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom i stenokardiei. Nefrologiya. 2007; 3: 64-69 (in Russian).
6. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Dzhodzhuia R.A. Vliyanie raznykh rezhimov terapii na chastotu gipertenzivnykh krizov i sutochnye profili arterial'nogo davleniya u molodykh bol'nykh geneticheskii indutsirovannoi gipertonicheskoi bolezni'yu. Vestnik gigeny i epidemiologii. 2020; 2: 159-163 (in Russian).
7. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Gipoksiterapiya kak perspektivnyi metod povysheniya effektivnosti lecheniya komorbidnoi patologii. Vestnik неотложной и восстановительной хирургии. 2021; 4: 73-80 (in Russian).
8. Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Nefrologiya: klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media; 2016. 816 (in Russian).
9. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Rol' polimorfizma genov belkov renin-angiotenzinovogo kaskada v vzniknovenii i progressirovanii pervichnoi arterial'noi gipertenzii u podrostkov i vzroslykh. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2022; 6: 8-9 (in Russian).
10. Novakova O.N., Yushina I.A., Nekipelova E.V., Churnosov M.I., Batlutskaya I.V., Zhernakova N.I. Rol' genov khemokinov v razvitii arterial'noi gipertonii u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom. Meditsinskii vestnik Yuga Rossii. 2017; 8 (3): 71-77 (in Russian).
11. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. Am. J. Hypertension. 2006; 19 (3): 243-250.
12. Haas M., Verhave J.C., Liu Z.H. et al. A Multicenter Study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. J. Am. Soc. Nephrology. 2017; 28 (2): 691-701.
13. Mahmoodi K. Association of nitric oxide levels and endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with coronary artery disease in the Iranian population. Vasc. Specialist Internal. 2016; 3: 105-112.