

На правах рукописи



ШМАКОВА

Наталья Анатольевна

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПОРАЖЕНИИ
СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – педиатрия

14.00.06 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ТОМСК – 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава и в ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Филиппов Геннадий Пантелеевич
доктор медицинских наук Иванов Сергей Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Бушмелева Людмила Петровна
доктор медицинских наук, профессор Мордовин Виктор Федорович

Ведущая организация – Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

Защита диссертации состоится « ____ » декабря 2005 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск, проспект Ленина, 107)

Автореферат разослан « » ноября 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Гломерулонефрит на современном этапе по медицинской и социальной значимости занимает одно из ведущих мест среди заболеваний почек в связи со значительной его распространенностью, высокой заболеваемостью среди лиц молодого возраста, сложностью терапии, прогрессирующим течением и ранней стойкой инвалидизацией больных (И.Е.Тареева, 1996, 2000). Это одна из наиболее тяжелых форм почечной патологии у детей, при которой в процесс вовлекаются многие органы, системы и практически все виды обмена. Низкая выживаемость этой категории больных обусловлена, в первую очередь, развитием сердечно-сосудистых осложнений (A.Delucci et al., 2000; Г.В.Волгина, 2000; В.Н.Лучанинова, 1999, 2003; Н.А.Томилина и соавт., 2003, А.Н.Шишкин, 2003).

Различают иммунные и неиммунные патогенетические механизмы прогрессирования поражения почек при гломерулонефрите, среди последних решающее значение на современном этапе принадлежит нарушению функции сосудистого эндотелия. Повреждение эндотелиальных клеток запускает целый каскад патологических реакций, включая внутрисосудистое свертывание, увеличение проницаемости мембран, активацию РААС, что приводит к повышению резистивности сосудов и стойкому повышению артериального давления. Поврежденный эндотелий, в силу перераспределения равновесия вазоактивных факторов в пользу вазоконстрикторов, способствует развитию и прогрессированию нефросклероза, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, усилению тромбообразования, развитию артериальной гипертензии (Г.В.Волгина, 2000; А.В.Малкоч, В.Г.Майданник, Э.Г.Курбанова, 2000; M.Meï-Zahava, Z.Korzetsb, I. Cohenc et al., 2002). Одним из маркеров повреждения и дисфункции эндотелия является фактор Виллебранда (ФВ), который синтезируется исключительно клетками эндотелия и мегакариоцитами. ФВ является связующим звеном между сосудистым, тромбоцитарным и коагуляционным гемостазом, позволяющим оценивать наличие и степень выраженности изменений функционального состояния сосудистого эндотелия (Г.В.Волгина, 2000; А.В.Малкоч, В.Г.Майданник, Э.Г.Курбанова, 2000; О.М.Малюга, 2001; M.Meï-Zahava, Z.Korzetsb, I. Cohenc et al., 2002; И.В.Плотникова с соавт., 2004). Имеются лишь единичные литературные данные об оценке функции сосудистого эндотелия при хроническом гломерулонефрите и терминальной хронической почечной недостаточности у взрослых пациентов (Л.С.Новикова, 1990; А.Н.-Цыгин с соавт., 1996; Г.В.Волгина, 2000; А.Ф.Возианов с соавт., 2002; Л.Б.Ольбинская, 2003).

Повышенная активность РААС в кровяном русле и тканях, наряду с активацией симпатической нервной системы, является одним из основных звеньев патогенеза нефрогенной артериальной гипертензии, структурных изменений сердца и сосудов при заболевании почек (L.C.Rump, 2001; Ж.Д.Семидоцкая, 2003; Н.А.Мухин, 2004; Л.Г.Суркова, 2005). Как известно, и РААС, и симпатическая нервная система участвуют в регуляции периферического сосудистого

сопротивления и упругих свойств артерий, детерминируя уровень артериального давления.

Очевидно, что нарушение тонкого баланса между важнейшими функциями эндотелия в конечном итоге реализуется в прогрессировании артериальной гипертензии. Выявление ранних признаков поражения миокарда и микроциркуляторного русла так же актуально, как изучение механизмов прогрессирования нефросклероза. Среди литературных источников нами не было обнаружено данных об изучении функции эндотелия в детской нефрологической практике, о роли этих нарушений в возникновении нефрогенной артериальной гипертензии у детей. Вместе с тем отсутствуют данные и по комплексному изучению параметров структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы с учетом изменений вегетативной нервной системы у детей с нефритами. Актуальность же проблемы достаточно велика в связи с прогрессированием поражения почек до стадии хронической почечной недостаточности и ранней инвалидизацией детей с данным заболеванием.

Цель исследования

Изучить роль дисфункции сосудистого эндотелия в генезе поражения сердечно-сосудистой системы и определить пути ее коррекции у детей с гломерулонефритом.

Задачи исследования

1. Оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и вегетативного гомеостаза у детей с гломерулонефритом.
2. Определить влияние клинических форм гломерулонефрита у детей на функциональное состояние сосудистого эндотелия.
3. Выявить особенности суточного профиля артериального давления у детей с различными формами гломерулонефрита.
4. Изучить возможность фармакологической коррекции выявленных изменений состояния сосудистого эндотелия ингибитором АПФ – эналаприлом.

Научная новизна исследования

Впервые в детской нефрологии с помощью ультразвука высокого разрешения изучена роль сосудистого эндотелия и его место в генезе формирования нефрогенной артериальной гипертензии и развитии почечной недостаточности. Дана оценка значимости фактора Виллебранда как маркера эндотелиальной дисфункции при гломерулонефритах у детей. Впервые прослежена связь между эндотелиальной дисфункцией и синдромом артериальной гипертензии у детей с различными формами гломерулонефрита и обоснована необходимость проведения суточного мониторирования артериального давления при данном заболевании вне зависимости от активности процесса. Изучено благоприятное влияние фармакологической коррекции выявленных нарушений при лечении острых гломерулонефритов у детей с использованием ингибитора АПФ эналаприла.

Практическая значимость работы. В результате проведенных исследований определена роль сосудистого эндотелия в качестве неиммунного фактора прогрессирования гломерулонефрита у детей и значимость фактора Виллебранда как маркера эндотелиальной дисфункции при данном заболевании. Выявлены нарушения суточного профиля артериального давления у детей с различными формами гломерулонефрита и обосновано использование суточного мониторинга артериального давления у детей с различными формами гломерулонефрита вне зависимости от активности процесса. Использование ингибиторов АПФ в комплексном лечении детей с острым гломерулонефритом улучшает функцию сосудистого эндотелия и оказывает положительное влияние на суточный профиль артериального давления.

Внедрение в практику. Предлагаемые методы обследования и тактика ведения больных гломерулонефритом внедрены в практику научной и лечебной деятельности отделения нефрологии детской больницы №1 г.Томска. Полученные данные используются в лекционном материале для студентов 6 курса на кафедре госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета. Результаты работы могут быть использованы в нефрологических и кардиологических отделениях учреждений практического здравоохранения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее выраженные изменения функции сосудистого эндотелия у детей с различными формами гломерулонефрита связаны с избыточной активацией симпатической нервной системы, микроциркуляторными изменениями, уровнем артериального давления. Лабораторным маркером эндотелиальной дисфункции при различных формах гломерулонефрита у детей является уровень фактора Виллебранда в плазме крови.
2. Нарушение суточного профиля артериального давления у детей с хроническим гломерулонефритом является определяющим фактором в процессах ремоделирования сердца и сосудов, усугубляющим развитие эндотелиальной дисфункции.
3. Использование ингибитора АПФ эналаприла улучшает вегетативный гомеостаз, процессы микроциркуляции, функцию сосудистого эндотелия, суточный профиль артериального давления при комплексном лечении детей с острым гломерулонефритом.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на III и IV межрегиональных научно-практических конференциях молодых ученых-педиатров “Здоровье детей – наше будущее” (г. Томск, 2003г. и 2004г.); IV и V ежегодных семинарах “Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы” (г. Томск, 2003г. и 2004г.); II конгрессе молодых ученых НИИ кардиологии (г. Томск, 2003г.); I межрегиональной научно-практической конференции “Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии” (г.Омск, 2003г.); школе-семинаре “Артериальная гипертензия в детском возрасте” (г.Томск, 2003г.); на конгрессе “Здоровье народов Сибири” (Красноярск, 2003г.); Всероссийском конгрессе “Детская кардиология 2004” (г.Москва,

2004г.); IV Всероссийском семинаре памяти профессора Н.А.Белаконь “Артериальная гипертензия в детском возрасте” (г.Томск, 2005г.)

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, из них 1 – в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 199 машинописных листах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения и методов исследования, результатов собственных исследований и их анализа, изложенных в 3 главах, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Иллюстрационный материал представлен 33 таблицами, 28 рисунками и 2 выписками из историй болезни. Список литературы включает 264 источника, из них 158 отечественных и 106 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ. ГРУППЫ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены в детской больнице №1 города Томска (главный врач Карташов В.А.) на базе отделения нефрологии. Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления проводились в ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН (директор академик РАМН Карпов Р.С.).

За период с 2002 по 2004 гг. было обследовано 105 детей с различными формами гломерулонефрита в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст больных составил $(10,2 \pm 3,7)$ лет), из них 63 (60%) мальчика и 42 (40%) девочки. В постановке диагноза использовалась классификация гломерулонефрита по И.Е.Тареевой (1996).

Все пациенты, в зависимости от активности процесса основного заболевания, были разделены на три группы: в I группу вошли 30 детей (28,6%) с острым гломерулонефритом в период развернутых клинических проявлений; II группу составили 47 детей (44,8%) с различными формами хронического гломерулонефрита в период обострения или неполной клинико-лабораторной ремиссии; в III группу вошли 28 детей (26,6%), из них 12 больных хроническим гломерулонефритом (нефротическая и гематурическая формы) в период полной клинико-лабораторной ремиссии и 16 детей, перенесших острый гломерулонефрит (полная клинико-лабораторная ремиссия не менее 1 года).

В качестве контрольной группы обследовано 25 практически здоровых детей, сопоставимых с основной группой по возрастным и половым характеристикам. Критериями включения в группу контроля были: отсутствие жалоб на неудовлетворительное самочувствие, отсутствие в анамнезе хронических и острых заболеваний в течение последних 2 месяцев накануне обследования (т.е. I и II группы здоровья).

Всем детям проводилось стандартное общеклиническое обследование, принятое в нефрологической практике, включающее тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания, выявлялась отягощенность наследственности по почеч-

ной патологии и артериальной гипертензии, выяснялись жалобы, оценивались масса тела, рост и физическое развитие детей, проводился общий осмотр, перкуссия и аускультация, измерялось артериальное давление с использованием манжет необходимого размера, частота сердечных сокращений и дыхания.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, количественные анализы мочи, ионограмму мочи, биохимический анализ крови с определением общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного протеина, электролитов плазмы крови по стандартным методикам, холестерина, β -липопротеидов по Бурштейну и Самею. Для исследования свертывающей системы определяли время свертывания крови по Сухаревой, длительность кровотечения по Дюке, количество тромбоцитов, общий фибриноген, АЧТВ, ПТИ, РФМК. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря. Функция почек оценивалась по уровню мочевины и креатинина крови, данным экскреторной урографии, динамической нефросцинтиграфии с учетом функциональных методов исследования почек – пробы Зимницкого (суточный диурез, показатели удельного веса мочи) и пробы Реберга – Тареева с оценкой клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции по клиренсу эндогенного креатинина. Все пациенты были проконсультированы ЛОР-врачом, окулистом, а также, по показаниям, узкими специалистами – урологом, сурдологом и врачом-генетиком. У 8 детей диагноз подтвержден морфологически при проведении чрезкожной пункционной нефробиопсии под контролем ультразвукового исследования.

При клиническом обследовании у детей с гломерулонефритом отмечен специфический для данного заболевания характер жалоб, однако обращало на себя внимание большое количество детей с жалобами кардиального характера. Доминировали жалобы на колющие боли в области сердца, которые отмечались у 22,9% детей, сердцебиения – у 19,1% больных. На повышение артериального давления указывали 20% пациентов с различными формами гломерулонефрита.

Клиническое обследование детей с гломерулонефритом позволило выявить у большинства детей изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. У всех больных отмечалась бледность кожных покровов, у 38,3% детей II группы и у 35,7% III группы отмечался выраженный дистальный гипергидроз. Перкуторные границы сердца у всех детей соответствовали возрастным нормам. Приглушенность тонов сердца при аускультации отмечалась у 46,7% детей I группы, 12,8% больных II группы и у 17,9% пациентов III группы. Систолический шум в точке Боткина выслушивался у 69,5% детей, дыхательная аритмия диагностировалась у 32,4% больных. Повышение артериального давления отмечалось у 28,6% пациентов (преимущественно у детей с острым гломерулонефритом и при хроническом ГН со смешанной и гематурической формами заболевания).

Об активности гломерулонефрита судили по лабораторным исследованиям, отображающим функциональное состояние почек, которые достоверно отличались от таковых у детей, находящихся в стадии клинико-лабораторной ремиссии и у здоровых детей (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей крови у детей с различными формами гломерулонефрита ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=25	I группа n=30	II группа n=47	III группа n=28
Общий белок, г/л	78,00 ± 0,72	64,30 ± 2,88**	70,29±1,22*	73,18±1,63
Общий фибриноген, мг%	235,56 ± 4,40	478,57±43,35**	362,00±29,66*	275,59±16,08
РФМК, мг%	2,95 ± 0,08	5,93 ± 0,40**	6,91 ± 2,49**	3,76 ± 0,13
ПТИ, %	84,63 ± 0,62	100,55±2,39**	95,77±1,32*	94,53 ± 1,48
АЧТВ, %	41,13 ± 0,38	31,22 ± 1,20**	35,61±0,58**	37,00 ± 0,75
Мочевина, ммоль/л	2,86 ± 0,09	6,75 ± 0,90**	5,14 ± 0,35**	4,24 ± 0,26
Креатинин крови, ммоль/л	51,62 ± 2,50	96,61±9,01**	82,16±4,15**	64,29±3,48
СОЭ, мм/ч	3,80 ± 0,39	33,99 ± 4,49**	16,70 ± 2,68**	5,56 ± 0,79

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** – достоверность различий $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ПТИ – протромбиновый индекс; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Течение острого гломерулонефрита и обострения хронического гломерулонефрита сопровождалось изменениями в общем анализе крови в виде лейкоцитоза с умеренным нейтрофильным сдвигом, ускорением СОЭ, повышением азотистых шлаков крови (уровня мочевины, креатинина), повышением уровня калия и хлоридов сыворотки крови, изменением свертывающей системы крови в сторону гиперкоагуляции, снижением клубочковой фильтрации и концентрационной способности почек у отдельных больных.

Электрокардиограмма регистрировалась в покое в 12 отведениях на электрокардиографе “МАС-500” (Германия). Оценка ЭКГ проводилась по общепринятой методике. В нашем исследовании у большинства детей были выявлены изменения электрокардиограммы: синусовая тахикардия регистрировалась у 31,4% детей, синусовая брадикардия – у 21%, дыхательная аритмия – у 31,4%, синдром ранней реполяризации – у 43,8% больных, нарушение внутрижелудочковой проводимости – у 10,4%, электрическая альтернация комплекса QRS – у 28,6% пациентов, неполная блокада правой ножки пучка Гиса – у 48,6%, миграция водителя ритма по предсердиям – у 2% больных, нарушение процессов реполяризации в виде депрессии сегмента ST и единичные экстрасистолы – у 1% детей соответственно.

Состояние вегетативной нервной системы изучалось по данным компьютерной КИГ с помощью автоматизированной ритмографической программы «ЭКГ-ТРИГГЕР» с использованием компьютера IBM PC (официальный разработчик – кафедра биомедикибернетики СГМУ, зав. кафедрой академик РАМТН, канд. техн. наук Я.С. Пеккер, совместно с кафедрой госпитальной педиатрии СГМУ, зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. Г.П. Филиппов).

Ультразвуковое исследование сердца проводилось в М-, В- и Д-режимах на аппарате “Acuson Aspen” (USA) с помощью секторных датчиков с частотой 3,5 МГц и 5 МГц по общепринятой методике (Н.Шиллер, 1993; Р.Я.Абдуллаев, 1998; А.С.Воробьев, Т.Д.Бутаев, 1999).

Сосудодвигательную функцию эндотелия исследовали на ультразвуковом аппарате “Acuson Aspen” (USA) линейным датчиком с частотой сканирования 7,5 МГц по методике, описанной D. S. Celermajer et al. (1992). Определение активности ФВ в плазме крови проводилось на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов “Viola ltd.” при помощи ристомицинового метода по Evans et Osten (1994) в модификации Б.Ф.Архипова и соавт. (1987) с использованием реактивов фирмы “Технология-стандарт” (г. Барнаул) (D.Meyer, J.P.Girma, 1993; R.Schneppenheim et al., 1995).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с использованием переносного монитора АД “Medilog OxfoRd” (Англия) и подбором манжеты необходимого размера.

Для оценки конъюнктивальной микроциркуляции использовался метод прямой неинвазивной бесконтактной биомикроскопии. Оценка бульбарной микроциркуляции проводилась на фотоцелевой лампе фирмы “Karl Zeiss Yena” (Германия). При этом оценивали внутрисосудистые, сосудистые и периваскулярные изменения (А.Я Бунин, 1984; Т.И.Селицкая, В.З.Пьянков, И.В.Запускалов, 1990; А.В.Малкоч, 1999) и проводился морфометрический анализ по негативам, полученным при цветной фотосъемке сосудов нижнего отдела конъюнктивы и эписклеры.

Статистический анализ проводили при помощи пакета прикладных программ “STATISTICA 6,0” для Windows и “Microsoft Excel 7” (StatSoft Inc., США). Результаты представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического. Проверка нормальности распределения выборок проводилась с помощью W -критерия Шапиро-Уилки. Для исследования достоверности различий доли (удельного веса) встречающегося факта, явления (качественного признака) в двух различных совокупностях использован метод углового преобразования Фишера. Достоверность различия для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по t -критерию Стьюдента в случае нормального распределения и непараметрическому U -критерию Манна-Уитни в случае отклонения распределения от нормального (О.Ю.Реброва, 2002). Оценка достоверности различия между тремя и более средними выборок рассчитывалась с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Для оценки взаимосвязи между параметрическими количественными признаками проводилось вычисление ко-

эфициента корреляции Пирсона, непараметрические признаки сравнивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$. На всех этапах исследования были рассчитаны чувствительность (sensitivity – Se), специфичность (specificity – Sp), прогностическая ценность отрицательного и положительного результатов теста (Е.М.Кондратьева, 2003).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Существенное значение в возникновении и течении многих соматических заболеваний придается и экстракардиальным влияниям. К ним относятся особенности личности, эмоциональное состояние ребенка, наличие хронического стресса. Хорошо известно, что расстройства вегетативной регуляции также могут в определенных условиях влиять на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (Ф.З.Меерсон, 1987; Н.А.Белаконь, М.Б.Кубергер, 1987; А.М.Вейн, 1991; А.В.Гринчук, А.А.Дзизинский, 2001).

Анализ КИГ позволил констатировать у всех детей с гломерулонефритом нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся избыточной активацией симпатического отдела нервной системы, изменением вегетативной реактивности и недостаточным вегетативным обеспечением деятельности. Неблагоприятный вариант вегетативной регуляции сердечного ритма, выявленный в 33,3% случаев, сопровождался гиперсимпатикотоническим исходным вегетативным тонусом и асимпатикотонической вегетативной реактивностью. При оценке исходного вегетативного тонуса у больных гломерулонефритом выявлен большой диапазон колебаний индекса напряжения. У 60,9% обследованных пациентов констатированы симпатический (16,2%) и гиперсимпатический (44,7%) исходные вегетативные тонусы, что свидетельствует о напряжении регуляторных систем организма у большинства детей с гломерулонефритом. Из 105 обследованных детей у 53,3% больных отмечались патологические типы вегетативной реактивности. При этом необходимо отметить, что у детей с исходной симпатико- и гиперсимпатикотонией преобладала асимпатикотоническая вегетативная реактивность, являющаяся самым дезадаптивным вариантом, свидетельствующим об истощении нейровегетативного ответа на ортостатическую пробу.

По данным литературы (Н.А.Коровина, 1990; А.Г.Шутов, 2002; S.Atalay et al., 2002; Т.В.Севастьянова, 2003), при гломерулонефрите более чем у 80% больных обнаруживаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: изменения внутрисердечной гемодинамики, сократительной способности миокарда, нарушение диастолической функции левого желудочка, изменения микроциркуляторного русла. Это обусловлено изменением объема циркулирующей крови, реологических и коагуляционных свойств крови, резистивности сосудистой стенки, прогрессированием метаболического дисбаланса.

У большинства обследованных нами детей с различными формами гломерулонефрита средние значения основных показателей внутрисердечной гемодинамики достоверно не отличались от таковых у здоровых детей, за исключе-

нием ЧСС и сердечного индекса левого желудочка, которые были достоверно выше преимущественно у детей с острым гломерулонефритом ($(95,93 \pm 3,59)$ ударов в минуту и $(4,31 \pm 0,24)$ л/мин/м² соответственно) и при обострении хронического гломерулонефрита ($(97,2 \pm 5,9)$ ударов в минуту и $(5,06 \pm 1,19)$ л/мин/м² соответственно). Вероятно, это является одним из механизмов, обеспечивающих гемодинамическую компенсацию у данной категории больных при обострении хронического заболевания или в острый период, связанный с изменением объема циркулирующей крови, нарушением резистивности сосудов, электролитными и метаболическими нарушениями, изменением артериального давления. Индивидуальный анализ полученных данных позволил выявить снижение фракции выброса левого желудочка менее 60% у 17,2% обследованных детей с различными формами гломерулонефрита.

При проведении эхокардиографии признаки гипертрофии миокарда левого желудочка нами были выявлены у 9,5% детей с различными формами ГН. Необходимо отметить, что у всех больных с острым гломерулонефритом показатели ММлж и иММлж достоверно не отличались от таковых у здоровых детей и составили соответственно $(60,07 \pm 5,37)$ г и $(48,64 \pm 4,29)$ г/м²; $(68,82 \pm 4,52)$ г и $(54,24 \pm 3,82)$ г/м². У всех детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита отмечалось достоверное увеличение ММлж и иММлж ($(178,5 \pm 48,5)$ г и $(143,5 \pm 38,5)$ г/м² соответственно). Кроме того, у детей этой группы диагностированы симптоматическая артериальная гипертензия, признаки почечной недостаточности 1 степени. Вероятнее всего, для обеспечения достаточной величины сердечного выброса при повышении артериального давления и снижении фракции выброса происходят определенные изменения в системе гемодинамики, возникают структурно-геометрические и функциональные перестройки сердца и сосудов, определяемые термином “ремоделирование”. Эти изменения включают в себя процессы гипертрофии миокарда левого желудочка, дилатации полостей сердца, нарушения систолической и диастолической функций, изменения на микроциркуляторном уровне, которые являются предикторами декомпенсации сердечной деятельности и в дальнейшем служат основой стабилизации артериальной гипертензии и развитию осложнений при заболевании почек (А.В.Папаян, 1997; Л.Ф.Багмат, 2004; Е.С.Мазур, 2004; И.В.Трушкина, 2005). Так, у детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита отмечалось увеличение массы миокарда левого желудочка, рост минутного объема крови и уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления. Необходимо отметить, что повышение ММлж и иММлж нами было выявлено и у 8,5% детей с нефротической и гематурической формами хронического гломерулонефрита в стадии обострения и у 10,7% детей с хроническим гломерулонефритом в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что длительные изменения гемодинамики, сократительной функции миокарда, повышение артериального давления, снижение функции почек приводят к структурно-функциональной перестройке миокарда, которая не исчезает и при достижении ремиссии заболевания.

Оценка морфофункциональных изменений сердца по данным ЭхоКГ проводилась нами по классификации Гавриловой (1999) с выделением 3 степеней ДСТС на основании обнаружения одиночных АРХ и сочетания различных изменений клапанов сердца. Признаки ДСТС были выявлены нами у 91,4% пациентов, при этом необходимо отметить, что первая степень синдрома ДСТС (наличие изолированной АРХ в полости левого желудочка) отмечалась лишь у 13,3% из всех обследованных детей, тогда как отмечалось достоверное увеличение частоты встречаемости ДСТС 2-3 степени (78,1% больных), проявляющихся множественными АРХ, пролабированием атриовентрикулярных клапанов II степени, наличием открытого овального окна или различным их сочетанием: наиболее часто встречалось сочетание изолированной или множественных АРХ с регургитацией до 1 степени на митральном и/или трикуспидальном клапане, сочетание с регургитацией до 1 степени на аортальном, митральном и трикуспидальном клапанах. У 2 детей при проведении ЭхоКГ впервые выявлено открытое овальное окно, у 2 детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита впервые был диагностирован врожденный порок сердца (у мальчика 6 лет дефект межпредсердной перегородки и у девочки 9 лет сложный порок аортального клапана с преобладанием недостаточности). ПМК I степени с регургитацией 1 степени диагностирован у 21,9% детей с различными формами гломерулонефрита.

По данным литературы, микроциркуляторное русло быстро реагирует на воздействие факторов внешней и внутренней среды (З.Ш.Голевцова, 2003; А.В.Малкоч, Н.А.Степанова, М.С.Игнатова и соавт., 1999). Ремоделирование сосудов микроциркуляторного русла напрямую взаимосвязано с поражением сердца, сосудов, величиной артериального давления, поскольку микроциркуляция является интегральной частью общей системы кровообращения, имеет множественные связи с центральной гемодинамикой.

В нашем исследовании изменения микроангиоархитектоники были выявлены у всех обследованных детей с гломерулонефритом. Необходимо отметить, что морфологические признаки нарушения микроциркуляции у детей с хроническим гломерулонефритом в стадии обострения практически не отличались от таковых у детей с острым ГН (прозрачный отек конъюнктивы, уменьшение ее прозрачности, обеднение сосудистого рисунка, изменение скорости кровотока, увеличение извитости капилляров).

При проведении компьютерного морфометрического анализа негативов у детей с различными формами гломерулонефрита было обнаружено значительное сужение артериол бульбарной конъюнктивы ((14,64±0,29) мкм у детей I группы, (13,63±0,23) мкм во II группе и (13,41±0,04) мкм в III группе) по сравнению со здоровыми детьми ((17,43±0,09) мкм, $p < 0,01$, рис. 1). Отмечалось достоверное снижение артериоло-веноулярного коэффициента (АВК) в среднем до (0,59±0,06) мкм ($p < 0,05$) у детей с острым ГН, до (0,48±0,02) мкм ($p < 0,05$) при обострении хронического ГН и до (0,44±0,01) мкм ($p < 0,05$) при ГН в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии за счет одновременной констрикции

артериол и дилатации венул. Кроме того, отмечалась выраженная извитость капилляров с уменьшением значений соответствующего коэффициента (рис. 2).

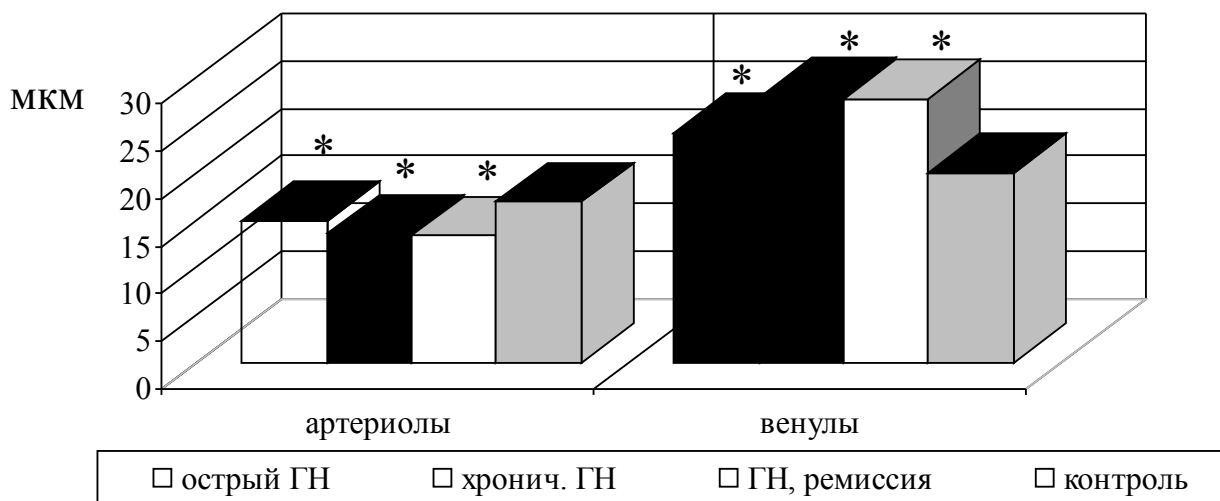


Рис. 1. Сравнительный анализ диаметров сосудов бульбарной конъюнктивы у детей с различными формами гломерулонефрита: * – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

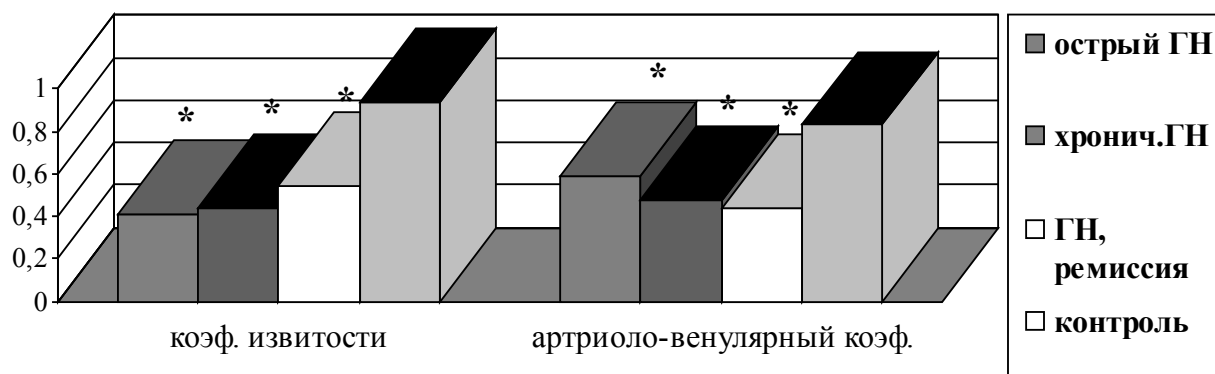


Рис. 2. Показатели микроциркуляторного русла у детей с различными формами гломерулонефрита: * – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Более выраженные изменения микроциркуляторного русла выявлены у детей с хроническим гломерулонефритом. Была выражена вазоконстрикция, сосуды были доступны осмотру только после реакции на световые раздражители. У этих детей отмечалась активация экстракапиллярного кровотока – обилие анастомозов венул с передней цилиарной веной. У всех детей с хроническим гломерулонефритом внутрисосудистые изменения характеризовались изменчивостью кровотока от преимущественно быстрого прямолинейного, местами с маятникообразным движением крови с замедлением кровотока вплоть до стаза.

При индивидуальном анализе полученных результатов у 3 детей со смешанной формой хронического гломерулонефрита и наличием хронической почечной недостаточности I степени выявлены микроаневризма и множественные

Ω-подобные извитости передней цилиарной вены. У этих детей были выражены изменения коагуляционных свойств крови в сторону гиперкоагуляции и выявлены признаки симптоматической артериальной гипертензии, что увеличивало сосудистую проницаемость и гидрофильность тканей. Кроме того, по данным литературы, наличие микроаневризм является одной из реакций дезадаптации, нарушения ауторегуляции как следствие неспособности сосудистой стенки преодолевать нагрузку (Куприянов В.В. Караганов Я.П., Козлов В.И., 1975; Бунин А.Я., 1984; Селицкая Т.И., Пьянков В.З., Запускалов И.В., 1990).

Как наглядно показано на рис. 1 и 2, несмотря на наличие у детей III группы полной клинической и лабораторной ремиссии, у всех пациентов сохранялись изменения сосудов микроциркуляторного русла, проявляющиеся изменением их диаметра, степени извитости, внесосудистыми и сосудистыми изменениями.

Проведенный нами корреляционный анализ подтвердил наличие прямой связи между артериоло-веноулярным коэффициентом и скоростью клубочковой фильтрации ($r=0,62$; $p<0,05$). Следовательно, можно утверждать, что, чем больше отмечается снижение функционального состояния почек (уменьшение клиренса эндогенного креатинина), тем отчетливее мы наблюдаем изменения сосудов микроциркуляторного русла. Наши результаты не противоречат данным Т.Г.Решетовой, которая утверждает, что у детей с гломерулонефритом имеют место длительные вазоспастические реакции, снижение резервных возможностей капиллярного кровотока в зависимости от степени уменьшения скорости и величины клубочковой фильтрации [Решетова Т.Г., Рывкин А.И., Побединская Н.С., Андрианова Е.Н. с соавт., 2004].

Используя ультразвук высокого разрешения в оценке сосудодвигательной способности периферических артерий, установлено, что у детей с различными формами гломерулонефрита в большинстве случаев (92,4%) наблюдается снижение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии менее 10%.

Анализируя показатели ЭЗВД, выявлено, что более выраженные нарушения функции сосудистого эндотелия наблюдаются у детей с различными формами хронического гломерулонефрита и ее восстановление не происходило при наступлении полной клинико-лабораторной ремиссии (рис.3).

Нами выявлено достоверное снижение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у детей с острым и хроническим ГН, а индивидуальный анализ полученных данных показал, что у 11,4% пациентов этот показатель равен нулю, что свидетельствует о полной утрате артерией к вазодилатации.

Чувствительность метода составила 92,1%, а специфичность – 80,9%.

Анализ результатов пробы с нитроглицерином показал, что только у 7 больных реакция на стимул была ниже 19%. В остальных случаях в среднем не отличалась от показателей в контрольной группе и свидетельствовала о нормальном функционировании гладкомышечных клеток сосудистой стенки у детей с гломерулонефритом.

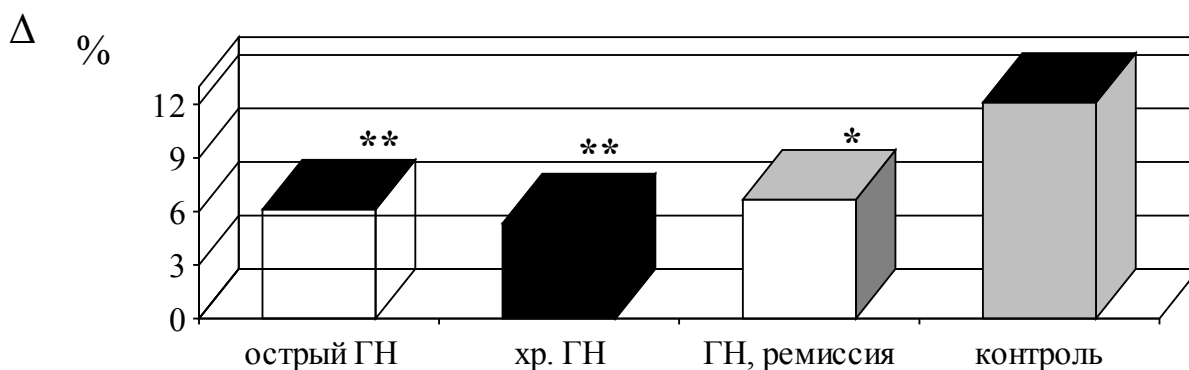


Рис. 3. Изменение диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у детей с различными формами ГН: * – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** – достоверность различий $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

Определение фактора Виллебранда в плазме крови у детей с различными формами гломерулонефрита позволяет утверждать о наличии эндотелиальной дисфункции у детей независимо от активности заболевания (рис. 4). У детей с острым гломерулонефритом и хроническим гломерулонефритом в стадии обострения отмечаются более высокие значения ФВ, что, вероятно, связано в данном случае с большей степенью заинтересованности сосудистого эндотелия в неиммунном воспалении.

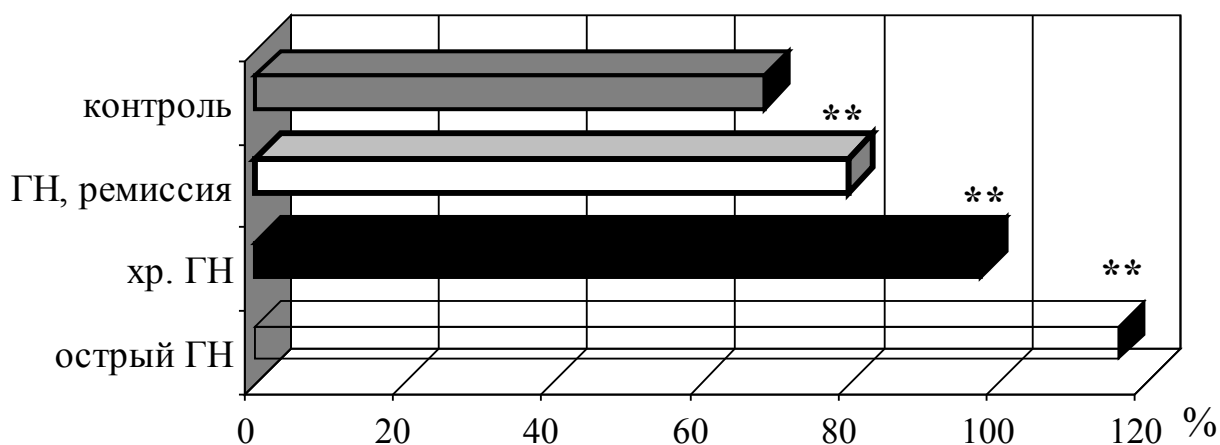


Рис. 4. Уровень фактора Виллебранда в плазме крови у детей с различными формами хронического гломерулонефрита: ** – достоверность различий $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

Нами выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь фактора Виллебранда с эндотелийнезависимой вазодилатацией ($r = -0,40$; $p < 0,01$) при остром гломерулонефрите и различных формах хронического гломерулонефрита.

та. Таким образом, данные, представленные в литературе, и результаты собственных исследований свидетельствуют, что уровень фактора Виллебранда можно считать верифицированным маркером эндотелиальной дисфункции.

Наблюдалась достоверная обратная корреляционная связь показателей эндотелийзависимой вазодилатации с показателями азотистого обмена, такими как мочевины и креатинин ($r = -0,64$; $p < 0,05$), т.е., чем выше уровень азотистых шлаков в плазме крови, тем меньше дилатация плечевой артерии, вызванная потоком крови. Таким образом, нарушение функции сосудистого эндотелия прямо взаимосвязано с функциональным состоянием почек, с активностью основного заболевания.

Хорошо известно, что РААС и симпатическая нервная система являются ведущими прессорными системами и от их функционального состояния во многом зависят возникновение, стабильность и выраженность артериальной гипертензии. Активация этих систем ведет к констрикции артерий, повышению ОПСС, снижению эластических свойств артерий и способствует повышению АД. Сравнительный анализ суточного мониторирования артериального давления у детей с острым и хроническим гломерулонефритом показал, что у детей I группы показатели суточного мониторирования артериального давления значительно превышают таковые у пациентов II группы, хотя достоверные отличия мы получили только по диастолическому АД за сутки и в дневное время, что в свою очередь подтверждает ренальный характер артериальной гипертензии (рис. 5).

мм рт.ст.

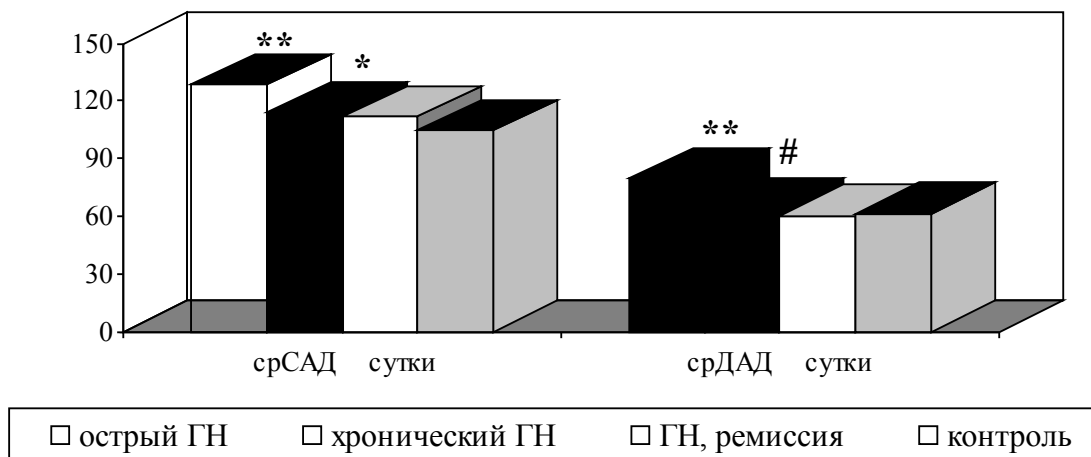


Рис. 5. Средние показатели суточного мониторирования артериального давления в различное время суток у детей с острым и хроническим гломерулонефритом: * – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** – достоверность различий $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; # – достоверность различий $p < 0,01$ по сравнению с I группой

Несмотря на то что средние значения индекса времени также не выходили за границы установленных норм (не превышали 25%) и достоверно не отличались от таковых у здоровых детей, индивидуальный анализ полученных дан-

ных СМАД у обследованных нами больных позволил выявить у 15% детей признаки лабильной артериальной гипертензии (индекс времени 25-50%) и 6,6% детей со стабильной артериальной гипертензией.

В зависимости от величины суточного индекса среди детей с гломерулонефритом были выделены следующие категории пациентов: большинство детей имели нормальную степень ночного снижения АД – «dippers»: 63,75% по САД и 61,25% по ДАД.

На рис. 6 наглядно представлено, что среди детей всех групп преобладали дети с нормальной степенью ночного снижения артериального давления, однако среди обследованных детей с различными формами гломерулонефрита выявлены 37,5% больных с повышенной степенью ночного снижения артериального давления (15% по САД и 22,5% по ДАД), пациенты «non-dippers» – с недостаточной степенью ночного снижения АД – определены в 21,25% случаев по САД и 16,75% – по ДАД. Более выраженные изменения суточного индекса выявлены у детей с острым гломерулонефритом.

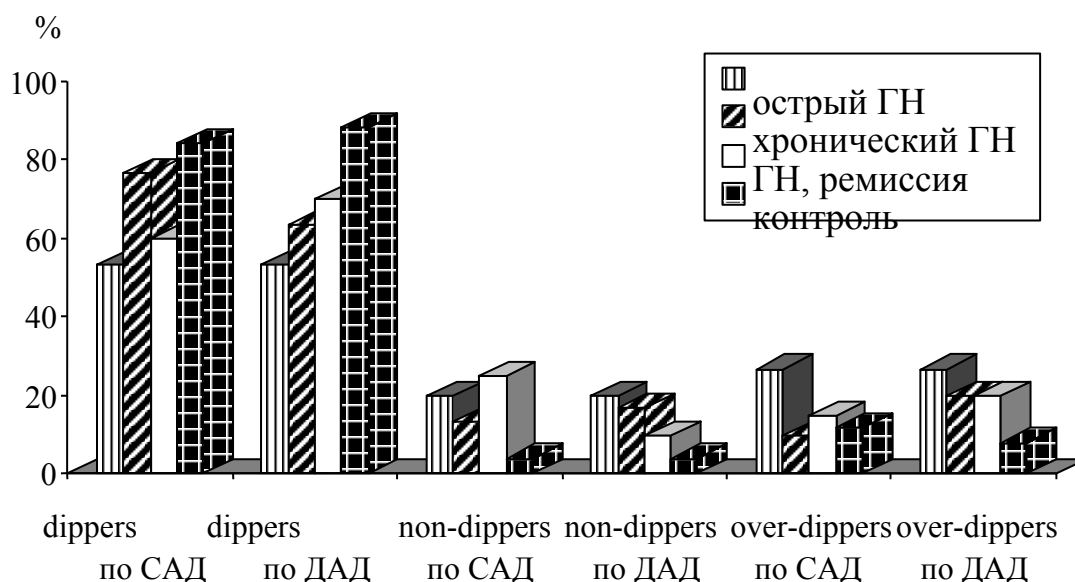


Рис. 6. Распределение детей с различными формами гломерулонефрита по степени ночного снижения АД (суточный индекс)

Таким образом, у 77,2% детей с гломерулонефритом выявлено нарушение суточного профиля артериального давления, проявляющееся повышением средних цифр артериального давления, увеличением нагрузки давлением, недостаточным снижением артериального давления в ночное время.

Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие у детей с различными формами гломерулонефрита достоверной обратной зависимости между величиной потокзависимой вазодилатации и уровнем ночного артериального давления ($r = -0,53$; $p < 0,05$), между величиной потокзависимой вазодилатации и индексом времени (долей повышенного артериального давления) в

ночное время ($r = -0,51$; $p < 0,05$). Следовательно, чем меньше увеличивается диаметр плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия (т.е. в большей степени нарушена функция сосудистого эндотелия), тем выше уровень артериального давления. Установлена достоверная прямая зависимость между уровнем фактора Виллебранда как маркера эндотелиальной дисфункции и индексом времени ночью ($r=0,69$; $p < 0,05$).

Вероятно, учитывая некоторые общие патогенетические механизмы развития нефрогенной артериальной гипертензии, можно говорить о большей заинтересованности сосудистого русла при остром процессе. Однако необходимо помнить, что стойкое повышение артериального давления, в том числе диастолического, отсутствие или недостаточное его снижение в ночное время неблагоприятно сказываются на прогрессировании заболевания с развитием ХПН и осложнений артериальной гипертензии (Игнатенко Г.А., 2003; Конькова Н.Е., Бургал А., Длин В.В., Леонтьева И.В., 2002; Несен А.А., Денисенко В.П., 2002).

В последние годы активно обсуждается ренопротективная роль ингибиторов АПФ, которую связывают с устранением эффектов ангиотензина, определяющих быстрое склерозирование почек. В нашем исследовании наряду с общепринятым лечением различных форм хронического гломерулонефрита детям с нарушением функции сосудистого эндотелия с целью ее коррекции назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – эналаприл в возрастной дозировке (5-10 мг/сут).

Через 3 месяца после начала терапии ингибиторами АПФ на фоне комбинированного лечения отмечалась более быстрая положительная динамика: уменьшение болей в области сердца, сердцебиений, уменьшение тахикардии, снижение цифр артериального давления, улучшение вегетативного гомеостаза у детей с гломерулонефритом. При лабораторном обследовании отмечалось улучшение реологических свойств крови, снижение общего фибриногена, РФМК, снижение фактора Виллебранда в плазме крови, улучшение состояния микроциркуляторного русла.

У детей с острым гломерулонефритом на фоне приема иАПФ отмечалось достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации (рис. 7).

Выявлена положительная тенденция в улучшении суточного профиля артериального давления, наиболее выраженная при остром гломерулонефрите (рис. 8), тогда как при применении стандартной схемы лечения достоверных отличий мы не получили.

Таким образом, полученные данные убедительно доказывают, что изменения сердечно-сосудистой системы у детей с различными формами и вариантами течения гломерулонефрита обусловлены изменением суточного профиля артериального давления и нарушением функции сосудистого эндотелия, маркерами которой являются снижение эндотелийзависимой вазодилатации при пробе с реактивной гиперемией и повышение фактора Виллебранда в плазме крови. Использование ингибиторов АПФ значительно улучшает показатели микроциркуляции, кардиогемодинамики, функционального состояния сосудистого эндотелия и суточного профиля артериального давления.

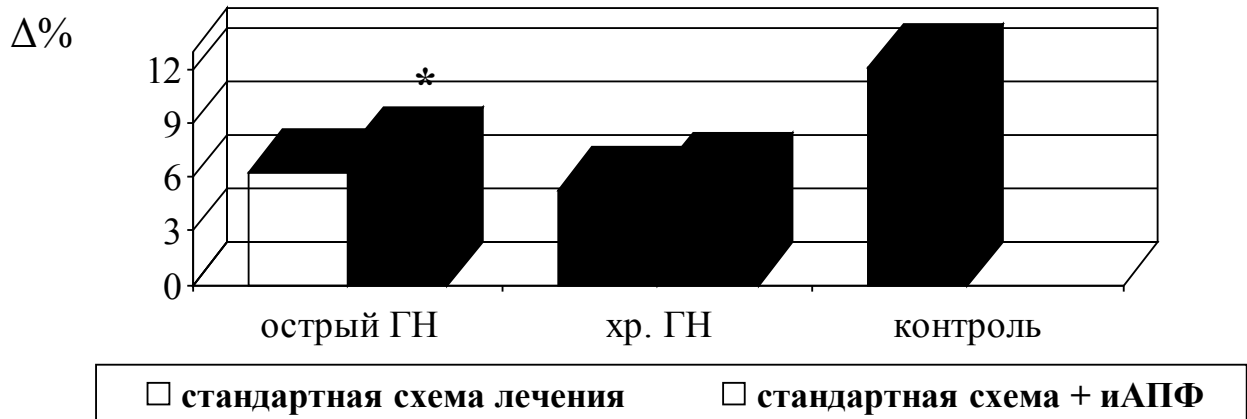


Рис. 7. Изменение диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у детей с различными формами ГН при различных схемах лечения: * – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению со стандартной схемой лечения

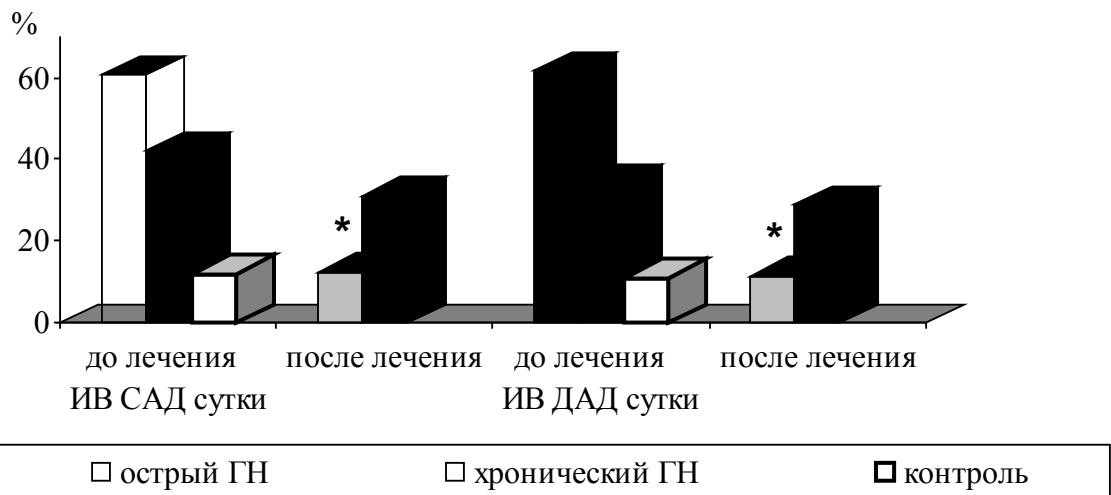


Рис. 8. Средние показатели нагрузки повышенным артериальным давлением (индекс времени) у детей с острым и хроническим гломерулонефритом до и после лечения ингибиторами АПФ: * – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

ВЫВОДЫ

1. Нарушение суточного профиля артериального давления, проявляющееся повышением средних цифр артериального давления, увеличением нагрузки давлением, недостаточным снижением артериального давления в ночное время, выявлено у 77,2% детей с различными формами гломерулонефрита.
2. Дисфункция сосудистого эндотелия, сопровождающаяся нарушением его вазорегулирующей функции, установлена у 83,8% детей с гломерулонефритом. Выраженность этих изменений зависит от формы и активности заболевания. В большей степени нарушение функции эндотелия определяется при остром гломерулонефрите с нефротическим синдромом и при обострении нефротической и смешанной форм хронического гломерулонефрита.
3. Уровень фактора Виллебранда в плазме крови у больных различными формами гломерулонефрита достоверно превышает таковой у здоровых детей, что подтверждает наличие повреждения эндотелия при данном заболевании.
4. У детей с гломерулонефритом происходит ремоделирование сердца и микроциркуляторного русла, которое проявляется увеличением массы миокарда левого желудочка, сужением артериол, уменьшением артериоло-венулярного коэффициента, увеличением степени извитости сосудов.
5. Изменения вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы отмечается у 60,9% детей с гломерулонефритом вне зависимости от формы заболевания и активности процесса. Неблагоприятный вариант вегетативной регуляции сердечного ритма, выявленный в 33,3% случаев, сопровождается гиперсимпатикотоническим исходным вегетативным тонусом и асимпатикотонической вегетативной реактивностью.
6. Использование ингибитора АПФ эналаприла в комплексном лечении острого гломерулонефрита улучшает функцию сосудистого эндотелия, оказывает положительное влияние на суточный профиль артериального давления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с гломерулонефритом вне зависимости от формы заболевания, остроты и активности процесса необходимо проведение суточного мониторинга артериального давления для выявления скрытых форм нарушения суточного профиля артериального давления.
2. Нарушение функции сосудистого эндотелия, характеризующееся изменением сосудистой реактивности по данным ультразвукового исследования и повышением фактора Виллебранда в плазме крови, можно использовать как диагностический критерий степени активности заболевания при различных формах гломерулонефрита у детей.
3. В комплексное обследование детей с различными формами гломерулонефрита, независимо от активности заболевания, необходимо включать эхокардиографическое исследование, изучение вегетативного гомеостаза и состояния микроциркуляторного русла для оценки степени выраженности поражения сердечно-сосудистой системы при данном заболевании.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с острым гломерулонефритом // Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. – Томск. – 2003. – С. 113–116.
2. Морфо-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей с гломерулонефритом // Здоровье детей – наше будущее. – Томск. – 2003. – С. 125–127.
3. Состояние сердечно-сосудистой системы и вегетативного гомеостаза у детей с острым гломерулонефритом // Четвертый конгресс молодых ученых и специалистов “Науки о человеке”. – Томск. – 2003. – С.82–83.
4. Особенности конъюнктивальной микроциркуляции у детей с различными формами гломерулонефрита // Материалы конгресса “Здоровье народов Сибири”. – Красноярск. – 2003. – С. 338–341 (соавт. Шилова О.Г., Екимов А.С., Харина О.П., Филиппов Г.П.).
5. Нарушения в системе гемостаза у детей с хроническим гломерулонефритом // Омский научный вестник. – 2003. – №3 (24). – С. 164–165 (соавт. Харина О.П., Иванов С.Н., Филиппов Г.П.).
6. Состояние микроангиоархитектоники бульбарной конъюнктивы у детей с гломерулонефритом // Материалы конференции “Микроциркуляция и гемореология”. – Ярославль. – 2003. – С. 46 (соавт. Шилова О.Г., Екимов А.С., Харина О.П., Трушкина И.В., Филиппов Г.П.).
7. Суточная вариабельность артериального давления у детей с почечной патологией // Здоровье детей – наше будущее. – Томск. – 2004. – С. 249–252 (соавт. Трушкина И.В., Садырина Е.А., Ильченко А.С.).
8. Изменения суточного профиля артериального давления при артериальной гипертензии у подростков // Здоровье детей – наше будущее. – Томск. – 2004. – С. 211–216 (соавт. Трушкина И.В.).
9. Особенности функции сосудистого эндотелия, суточного профиля артериального давления и состояния микроциркуляторного русла у детей с различными формами хронического гломерулонефрита // Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. – Томск. – 2004. – С. 50–51.
10. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе артериальной гипертензии и микроциркуляторных нарушений у детей с хроническим гломерулонефритом // Тезисы Всероссийского конгресса “Детская кардиология 2004”. – 2004. – С.43 – 44 (соавт. Иванов С.Н., Харина О.П., Филиппов Г.П.).
11. Функциональное состояние эндотелия и суточный профиль артериального давления у детей с различными формами хронического гломерулонефрита // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – С. 63–67 (соавт. Иванов С.Н., Харина О.П., Волкова Т.Г., Филиппов Г.П.).

Список сокращений, использованных в автореферате

АВК – артериоло-веноулярный коэффициент
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АРХ – аномально расположенная хорда
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГН – гломерулонефрит
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДСТС – дисплазия соединительной ткани сердца
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИВ – индекс времени
иММлж – индекс массы миокарда левого желудочка
КИГ – кардиоинтервалография
ЛЖ – левый желудочек
ММлж – масса миокарда левого желудочка
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ПМК – пролапс митрального клапана
ПТИ – протромбиновый индекс
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ФВ – фактор Виллебранда
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация
ЭКГ – электрокардиография
ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация
ЭхоКГ – эхокардиография

Выражаю глубокую благодарность и признательность своим научным руководителям д-ру мед. наук, профессору Г.П. Филипову и д-ру мед. наук С.Н. Иванову за неоценимую помощь при выполнении данной работы. Благодарю Харину О.П., доцента кафедры госпитальной педиатрии СибГМУ, за моральную поддержку, консультативную помощь. Считаю своим долгом выразить искреннюю благодарность доценту кафедры глазных болезней СибГМУ канд. мед. наук О.Г. Шиловой и ассистенту кафедры глазных болезней СибГМУ канд. мед. наук А.С. Екимову за оказанную поддержку и непосредственное участие в осуществлении работы.