

УДК 616.12 – 008.46 – 036.1 – 073.7:616.61 – 008.6 – 036.1

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ І С-КІНЦЕВИЙ ТЕЛОПЕПТИД
ПРОКОЛАГЕНА-І ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТЛІ
ПРЕДІАЛІЗНОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

*Власенко М. А., Кочуєва М. М., Шалімова А. С., Шелест Б. О., Просоленко К. О.**

Харківська медична академія післядипломної освіти

* Харківський національний медичний університет

Контактна інформація: 80679346975, annashalimova@yandex.ru

Работа основана на результатах обследования 54 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) I–IV стадий (хронический гломерулонефрит и пиелонефрит) с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Установлен характер структурно-функциональных изменений сердца у нефрологических больных при разных стадиях ХСН. Представлены данные о взаимосвязях структурно-функциональных изменений сердца и С-концевого телопептида проколлагена-I при ХСН на фоне ХБП.

Ключові слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, ремоделирование сердца, С-концевой телопептид проколлагена-I.

**STRUCTURALLY FUNCTIONAL CHANGES OF HEART AND SERUM CARBOXY-
TERMINAL TELOPEPTIDE OF PROCOLLAGEN TYPE I IN PATIENTS WITH CHRONIC
HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Vlasenko M, A., Kochueva M. M., Shalimova A. S., Shelest B. O., Prosolenko K. O.

The work is based on the results of the survey 54 patients with chronic kidney disease (CKD) I–IV stages (chronic glomerulonephritis and pyelonephritis) with arterial hypertension 1–2 degrees and chronic heart failure (CHF). The specific features for the course of CHF at CKD have been identified, their comparative evaluation has been carried out. The article provides with the results about intercommunications of structurally functional changes of heart and serum carboxy-terminal telopeptide of procollagen type I in patients with CHF and CKD.

Keywords: chronic heart failure, chronic kidney disease, remodeling of myocardium, serum carboxy-terminal telopeptide of procollagen type I.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. За минулі 25 років, поки світове населення збільшилося на 1,5%, кількість осіб, які потребували лікування гемодіалізом або трансплантації нирки, зросла більш ніж на 8% [9, 10, 27, 33, 37]. Однією із актуальних проблем сучасної медицини є поліпшення якості життя і профілактика серцево-судинних ускладнень (ССУ) при ХХН. Дослідження останніх років показали, що

ССУ є найчастішими причинами смерті пацієнтів на ХХН та становлять 30–52% від загальної смертності, що в 5–20 разів вище, ніж у популяції [16, 20, 36]. Висока частота та різноманітність цих ускладнень істотно впливають на подальший прогноз [12, 15, 16, 28]. Вже на ранніх стадіях ХХН наявні структурно-функціональні зміни міокарда – “ниркова кардіоміопатія”, яка проявляється ознаками хронічної серцевої недостатності (ХСН) [1, 2, 3].

Результати досліджень останнього десятиріччя обумовили необхідність перегляду уявлень про патогенез ХСН. Доведено, що ремоделювання серця і судин, будучи патогенетичним компонентом регуляції судинного тонуусу і гомеостазу в умовах хронічного підвищення системного артеріального тиску (АТ), стає предиктором прогресування і ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії (АГ), визначаючи результати серцево-судинного континууму [4, 8, 11, 13, 18, 34]. Було встановлено, що на субклітинному рівні ремоделювання включає розвиток фіброзу, зміну взаємного розташування кардіоміоцитів, вихід у судинне русло прозапальних цитокінів і факторів росту, ініціацію процесів апоптозу [5, 6, 17, 18, 35]. Проявами ураження органів-мішеней при АГ є гіпертрофія (міокарда і судинної стінки), дисфункція (систолична і діастолічна лівого шлуночка (ЛШ), ниркова, ендотеліальна) і атеросклероз [14, 21, 24, 40]. Вони пов'язані між собою як єдиними факторами росту, так і загальними патогенетичними процесами і зрештою визначають прогноз пацієнта.

Аналіз клінічних і епідеміологічних досліджень, присвячених проблемі поширеності гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), її зв'язку з факторами ризику (ФР) і ССУ дозволив вважати ГЛШ самостійним ФР. Встановлено, що основу патологічної ГЛШ при АГ становить не сам ріст кардіоміоцитів, а ремоделювання позаклітинного простору, що призводить до розвитку діастолічної та скорочувальної дисфункції серця, прогресування ХСН [6, 7, 19, 22]. При формуванні гіпертензивного серця відбувається структурна ресистематизація компонентів стінки ЛШ, що призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів, проліферації фіброblastів, фіброзу і смерті клітин [30, 31, 32]. У розвитку фіброзу основну роль відводять підвищеному утворенню колагена I і III типів на тлі зниження його деградації [6, 7, 38, 41, 42]. Зазначені механізми призводять до підвищення жорсткості міокарда, що обумовлює розвиток діастолічної дисфункції [7, 25, 26, 29]. Таким чином, актуальною проблемою останніх років є пошук доступних методів міокардіального фіброзу при АГ, що дозволить оцінювати антифіброгенний вплив медикаментозної терапії.

На сучасному етапі золотим стандартом діагностики інтерстиційного фіброзу є прижиттєва біопсія міокарда з визначенням об'ємної фракції інтерстиційного колагена, проте зазначений метод є травматичним і не може широко використовуватися у клінічній практиці [7, 41]. Тому велика увага приділяється непрямим, але легкодоступним методам

діагностики міокардіального фіброзу. Один із таких методів – дослідження сироваточних маркерів обміну колагена, що інформативно виявляє порушення обміну колагена в міокарді ЛШ [7, 22, 23, 39].

Згідно досліджень останніх років, сироваточні маркери обміну колагена класифіковані наступним чином [7]: маркери синтезу колагена (С-кінцевий пропептид проколагена I типу і С-кінцевий пропептид проколагена III типу); маркери деградації колагена (С-кінцевий телопептид проколагена I типу (СТП-I)); маркери пригнічення деградації колагена (тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази I типу); маркери активності фібробластів (трансформуючий фактор росту $\beta 1$).

У доступній нам літературі не було знайдено досліджень, присвяченим ролі СТП-I у розвитку інтерстиційного фіброзу при АГ на тлі ХХН. При цьому встановлення ролі зазначеного маркеру при ХХН необхідно для врахування антифібротичного впливу медикаментозної терапії.

Приймаючи до уваги важливість представлених аспектів, **мета роботи** полягала в оптимізації діагностики ХСН при предіалізній ХХН на підставі встановлення взаємозв'язків між структурно-функціональними змінами серця і рівнем СТП-I у зазначених пацієнтів.

Клінічна характеристика і методи дослідження

У відповідності до поставленої мети на базі кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти було проведено обстеження хворих. Група дослідження сформована шляхом аналізу історій хвороб і амбулаторних карт пацієнтів. Обстежено 54 хворих на ХХН I–IV ст. (хронічний гломерулонефрит і пієлонефрит) з АГ 1–2 ступенів і ХСН: 19 пацієнтів із ХХН I ст., 15 пацієнтів – із ХХН II ст., 10 пацієнтів – із ХХН III ст. та 10 пацієнтів – із ХХН IV ст. Всі пацієнти із ХСН на тлі ХХН I–IV стадій були розподілені на 3 групи: у першу групу увійшло 24 пацієнти із ХСН I стадії, у другу – 20 пацієнтів із ХСН IIА стадії та у третю – 10 пацієнтів із ХСН IIБ стадії. Контрольна група складалася із 41 практично здорових осіб, у яких ХСН і ХХН були виключені на підставі комплексу клініко-інструментальних обстежень.

Діагноз встановлювався на підставі скарг хворих, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних і інструментальних методів дослідження. Вивчення морфофункціональних властивостей міокарда здійснювалось з виконанням одно-, двомірної та доплер-ехокардіографії в імпульсному режимі датчиком 3,5 МГц у чотирьох серцевих циклах зі стандартних доступів на апараті “ULTIMA PRO – 30” (фірма “Радмір”, Україна) за загальноприйнятою методикою. Тип ремоделювання ЛШ встановлювався за класифікацією Ganau A. і співавторів (1992 р.). Концентрація СТП-I

визначалася за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (фірма “Roshe”, Швейцарія).

Результати та їхнє обговорення

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у групах обстеження не було різниці за віком (таблиця 1), але тривалість захворювання достовірно відрізнялася у групах і складала ($7,54 \pm 0,39$) роки – при ХСН І стадії, ($12,85 \pm 1,16$) роки – при ХСН ІА стадії і ($15,90 \pm 1,56$) роки – при ХСН ІБ стадії ($p < 0,001$). Як представлено в таблиці 1, у переважній більшості пацієнтів із ХСН І стадії відзначалася АГ 1 ступеня, тоді як при ХСН ІА і ІБ стадій – АГ 2 ступеня ($p < 0,001$ ф*).

Таблиця 1

Структурно-функціональні зміни міокарда при різних стадіях ХСН

Показник	Стадія СН			
	І n=24	ІА n=20	ІБ n=10	
	%	%	%	
Середній вік, роки	$59,04 \pm 1,92$	$53,85 \pm 1,95$	$55,80 \pm 2,87$	
Тривалість захворювання, роки	$7,54 \pm 0,39$	$12,85 \pm 1,16^a$	$15,90 \pm 1,56^b$	
Ступінь АГ	1	95,8	10	
	2	4,2	90 ^a	100 ^b
СН ФК	І	100		
	ІІ		35	10
	ІІІ		65	90
ХХН	І	79,2		
	ІІ	20,8	40	20
	ІІІ		30	40
	ІV		30	40
КСР, мм	$30,58 \pm 0,67$	$34,80 \pm 0,82^a$	$35,50 \pm 0,96^b$	
КДР, мм	$49,25 \pm 0,92$	$50,95 \pm 0,90$	$51,30 \pm 1,54$	
КДО, мл	$115,45 \pm 4,97$	$124,57 \pm 5,16$	$126,94 \pm 8,66$	
КСО, мл	$37,33 \pm 1,72$	$51,01 \pm 2,99^a$	$53,17 \pm 3,46^b$	
ФВ, %	$67,50 \pm 1,25$	$59,38 \pm 1,02^a$	$57,77 \pm 1,38^b$	
%ΔS, %	$37,85 \pm 1,01$	$31,77 \pm 0,71^a$	$30,67 \pm 0,98^b$	
ІММЛШ, г/м ²	$125,31 \pm 4,50$	$135,05 \pm 4,41^c$	$147,21 \pm 6,17^b$	
ВТС	$0,43 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,02$	
ТЗСЛШ, мм	$10,79 \pm 0,21$	$11,05 \pm 0,26^c$	$11,70 \pm 0,37^b$	
ТМШП, мм	$10,42 \pm 0,20$	$10,60 \pm 0,17^c$	$11,20 \pm 0,36$	

Примітка: ^a – різниця між СН І і СН ІА достовірна; ^b – різниця між СН І і СН ІБ достовірна;

^c – різниця між СН ІА і СН ІБ достовірна.

Порівняння показників, які характеризують розміри і об’єми ЛШ, встановило, що кінцево-сistolічний розмір (КСР) при ХСН І стадії достовірно ($p < 0,001$) нижчий, ніж при

ХСН ІА і ІБ стадій – $(30,58 \pm 0,67)$ мм, $(34,80 \pm 0,82)$ мм і $(35,50 \pm 0,96)$ мм відповідно. Аналогічні зміни були характерні і для кінцево-систоличного об'єму (КСО), значення якого у групах становили відповідно $(37,33 \pm 1,72)$ мл, $(51,01 \pm 2,99)$ мл і $(53,17 \pm 3,46)$ мл ($p < 0,001$). Достовірної різниці показників кінцево-діастолічного розміру і об'єму (КДР і КДО) між групами не встановлено.

Як представлено в таблиці 1, при збільшенні стадії ХСН мало місце зменшення фракції викиду (ФВ): від $(67,50 \pm 1,25)\%$ при ХСН І стадії, $(59,38 \pm 1,02)\%$ – при ХСН ІА стадії до $(57,77 \pm 1,38)\%$ – при ХСН ІБ стадії ($p < 0,001$). Подібні зміни характерні і для ступеня передньо-заднього вкорочення волокон міокарда (ΔS) ($p < 0,001$).

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) у пацієнтів із ХСН ІБ стадії був вище, ніж при ХСН ІА і І стадій та становив $(147,21 \pm 6,17)$, $(135,05 \pm 4,41)$ і $(125,31 \pm 4,50)$ г/м² відповідно ($p < 0,05$). Товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) при ХСН ІБ стадії більша, ніж при ХСН ІА і І стадій ($p < 0,05$): $(11,70 \pm 0,3)$ мм, $(11,05 \pm 0,26)$ мм і $(10,79 \pm 0,21)$ мм відповідно. При цьому мала місце різниця показників товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) у пацієнтів із ХСН ІА і ІБ стадій – $(10,60 \pm 0,17)$ мм і $(11,20 \pm 0,36)$ мм відповідно (таблиця 1).

Порівнюючи ремоделювання міокарда ЛШ при різних стадіях ХСН (рис. 1), встановлено, що нормальний тип геометрії ЛШ мав місце у незначній кількості пацієнтів із ХСН І–ІА стадій, тоді як при ХСН ІБ стадії він був зовсім відсутнім. Концентрична гіпертрофія спостерігалася з однаковою частотою у групах дослідження, тоді як концентричне ремоделювання встановлено у 25% пацієнтів із ХСН І стадії і відсутнє при ІА і ІБ стадіях ХСН. Частота випадків ексцентричної гіпертрофії збільшувалася при прогресуванні ХСН: 29,2% – при ХСН І стадії, 45% – при ХСН ІА стадії та 60% – при ХСН ІБ стадії.

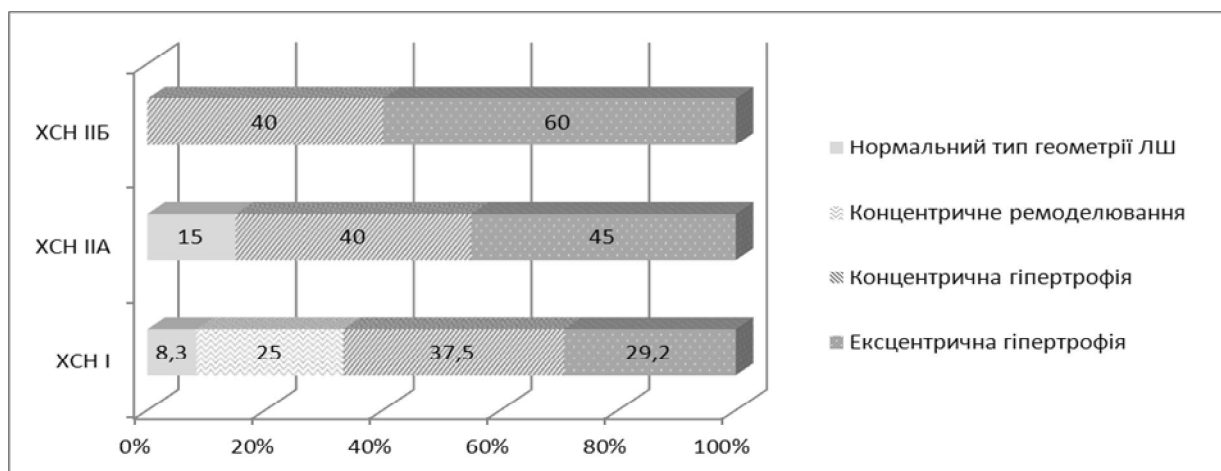


Рис. 3. Типи ремоделювання при різних стадіях ХСН у пацієнтів з ХХН

Таким чином, при порівнянні різних стадій ХСН на тлі предіалізної ХХН, можна зробити висновок про те, що мало місце прогресування систолічної дисфункції при зростанні стадії ХСН, а також зміна геометрії ЛШ за рахунок зниження пацієнтів із нормальним типом і збільшення випадків несприятливих типів ремоделювання.

Показники, які характеризують діастолічну функцію ЛШ, представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Стан діастолічної функції при різних стадіях ХСН

Показник	Стадія СН		
	I n=24	IIA n=20	IIIB n=10
E, м/с	68,76 ± 2,86	78,21 ± 4,08 ^a	82,22 ± 7,87
A, м/с	65,37 ± 2,33	61,79 ± 1,44	59,21 ± 1,90 ^b
E/A	1,09 ± 0,06	1,27 ± 0,06 ^a	1,39 ± 0,12 ^b
IVRT, мс	87,46 ± 2,90	95,55 ± 4,09 ^c	83,30 ± 4,92
DT, мс	226,21 ± 5,95	199,90 ± 6,99 ^a	199,20 ± 11,73 ^b

Примітка: ^a – різниця між СН I і СН IIA достовірна; ^b – різниця між СН I і СН IIIB достовірна; ^c – різниця між СН IIA і СН IIIB достовірна.

Аналізуючи дані таблиці 2, максимальна швидкість раннього наповнення (A) у пацієнтів із ХСН IIA стадії достовірно вища ($p < 0,05$), ніж при ХСН I стадії – (78,21 ± 4,08) см/с і (68,76 ± 2,86) см/с відповідно, тоді як максимальна швидкість пізнього передсердного наповнення (E) при ХСН IIIB стадії була меншою, ніж при ХСН I стадії – (59,21 ± 1,90) см/с і (65,37 ± 2,33) см/с відповідно. При збільшенні стадії ХСН співвідношення показників (E/A) зростало, що відрізняло групи із ХСН IIA–IIIB стадій від ХСН I стадії: (1,09 ± 0,06) – при I стадії, (1,27 ± 0,06) – при IIA стадії і (1,39 ± 0,12) – при IIIB стадії ХСН ($p < 0,05$).

Час ізovolюмічного розслаблення (IVRT) при ХСН IIA і IIIB стадій достовірно відрізняв групи між собою та становив (95,55 ± 4,09) та (83,30 ± 4,92) мс відповідно ($p < 0,05$). Крім цього встановлено, що при прогресуванні ХСН зменшувався час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), за яким групи із ХСН IIA–IIIB стадій відрізнялися від ХСН I стадії: (226,21 ± 5,95) мс – при I стадії, (199,90 ± 6,99) мс – при IIA стадії та (199,20 ± 11,73) мс – при IIIB стадії ХСН.

Як представлено на рис. 2, на початковому етапі захворювання (ХСН I стадії) діастолічна дисфункція у всіх пацієнтів із предіалізною ХХН представлена типом з порушеною релаксацією. При ХСН IIA стадії порушення релаксації мало місце лише у 40% пацієнтів, тоді як у 60% діастолічна дисфункція була більш вираженою – за типом

псевдонормального наповнення. У пацієнтів із ХСН ІІБ стадії встановлені лише середній і тяжкий ступені діастолічної дисфункції – псевдонормальний (30%) та рестриктивний (70%) типи трансмітрального кровотоку (ТМК) відповідно.

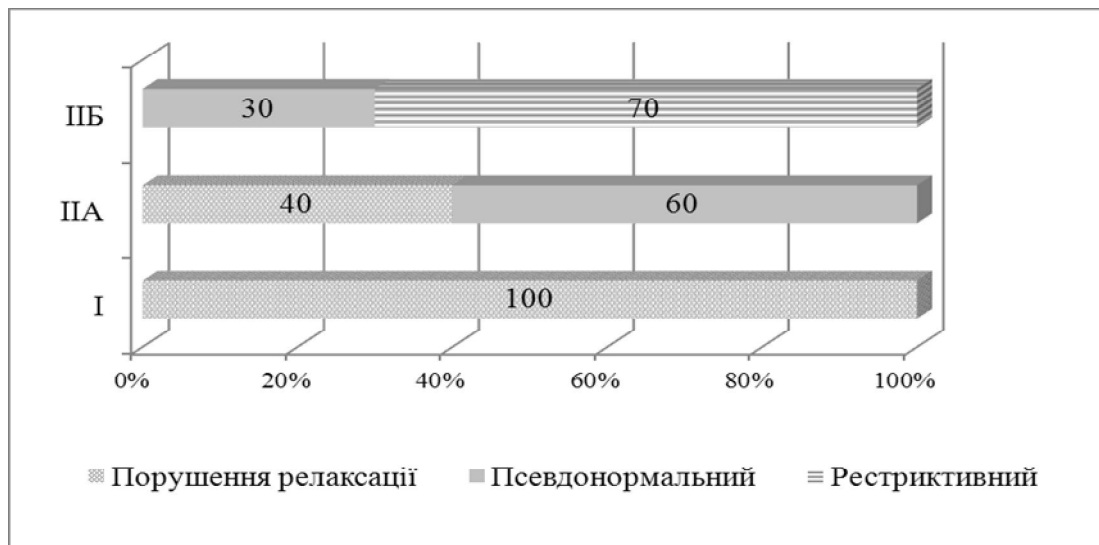


Рис. 2. Типи ТМК при різних стадіях ХСН

Таким чином, порівняльна оцінка різних стадій ХСН на тлі предіалізної ХХН встановила, що при прогресуванні ХСН мало місце зростання вираженості діастолічної дисфункції.

Значення СТП-І – показника фіброзу, який свідчить про ступінь деградації колагена, – у пацієнтів із ХСН на тлі предіалізної ХХН були достовірно ($p < 0,01$) нижчими, ніж у практично здорових осіб (рис. 3). При ХХН І і ІІ стадій рівні показника відрізнялися між собою та від контрольної групи: ($4,22 \pm 0,06$) – ХХН І ст., ($3,20 \pm 0,10$) – ХХН ІІ ст. та ($5,61 \pm 0,11$) нг/мл – контрольна група ($p < 0,01$). При прогресуванні захворювання (ХХН ІІІ і ІV стадій) значення СТП-І становили ($2,34 \pm 0,07$) і ($1,94 \pm 0,06$) нг/мл відповідно, що відрізняло зазначені групи від груп з ХХН І і ІІ ст. та контрольної груп ($p < 0,001$).

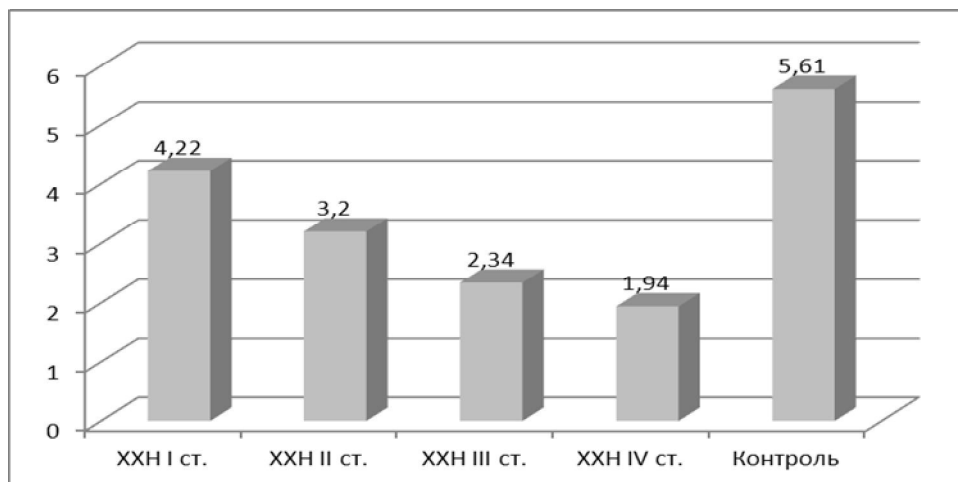


Рис. 3. Значення СТП-І при різних стадіях ХХН

Таким чином, встановлено, що концентрації СТП-I зменшувалися при прогресуванні ХХН, що свідчить про підвищення утворення колагена I типу на тлі зниження його деградації.

Відповідно до завдань дослідження на наступному етапі були встановлені особливості рівнів СТП-I при предіалізній ХХН з різними стадіями ХСН (рис. 4). Значення показника фіброзу СТП-I зменшувалися при прогресуванні ХСН ((4,04 ± 0,09) – при ХСН I стадії, (2,62 ± 0,13) – при ХСН ІІА стадії та (2,16 ± 0,12) нг/мл – при ХСН ІІБ стадії), чим групи достовірно відрізнялися між собою (p<0,001).

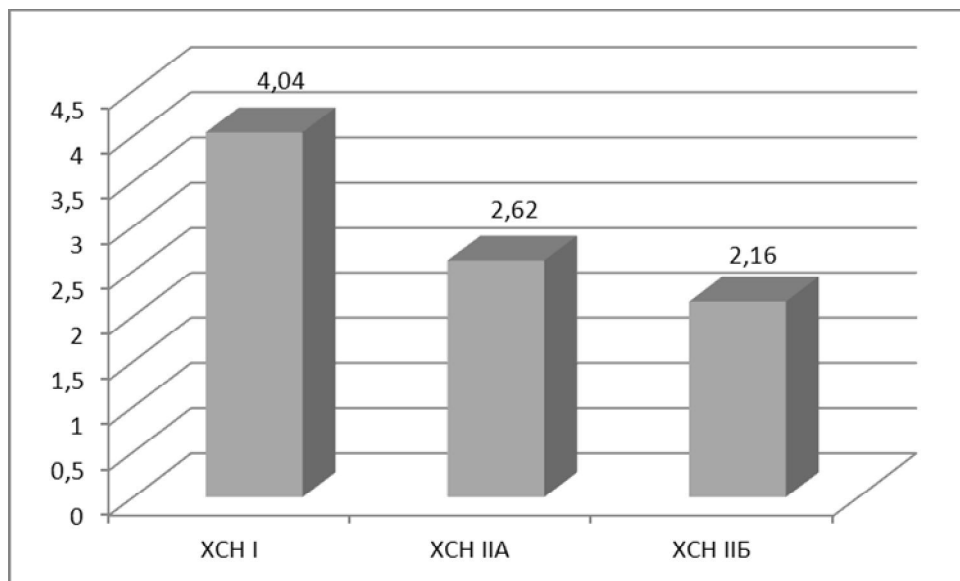


Рис. 4. Значення СТП-I при різних стадіях ХСН

Зменшення концентрацій СТП-I при зростанні стадії ХСН свідчить про прогресування процесів фіброзу.

При проведенні дослідження виникла необхідність визначення зв'язку між рівнем СТП-I, деякими показниками ехокардіографії (КСР, КДР, КСО, КДО, ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС, ІММЛШ, типом ремоделювання), стадіями ХСН і ХХН.

Дане завдання вирішувалося шляхом розрахунків коефіцієнтів парної лінійної кореляції Пірсона з визначенням ступеня зв'язаності окремих параметрів і проведенням дисперсійного аналізу. У таблиці 3 представлені лінійні кореляції показників ехокардіографії з рівнями СТП-I для пацієнтів із ХСН на тлі предіалізної ХХН.

Таблиця лінійних кореляцій між СТП-I і показниками ехокардіографії у пацієнтів із ХСН на тлі ХХН

	КДР	КСР	КДО	КСО	ТЗСЛШ	ТМШП	ВТС	ІММЛШ
СТП-I	$r = -0,23$	$r = -0,60$ $p < 0,001$	$r = -0,23$	$r = -0,62$ $p < 0,001$	$r = -0,28$ $p < 0,05$	$r = -0,26$	$r = -0,06$	$r = -0,37$ $p < 0,01$

Як представлено в таблиці 3, зворотні середньої сили зв'язки СТП-I встановлені з КСО ($r = -0,62$, $p < 0,001$), КСР ($r = -0,56$, $p < 0,001$) та ІММЛШ ($r = -0,37$, $p < 0,001$). Із ТЗСЛШ відзначено слабкий зворотній кореляційний зв'язок – ($r = -0,28$, $p < 0,05$). Кореляційних зв'язків СТП-I між КДР, КДО, ТМШП і ВТС не було встановлено.

Для виявлення асоціації стадій ХХН і ХСН, типів ремоделювання і ТМК з рівнем СТП-I, був проведений дисперсійний аналіз (таблиця 4).

Таблиця 4

Зв'язки стадій ХХН і ХСН, типів ремоделювання з рівнем СТП-I у пацієнтів із ХСН на тлі ХХН

Показник	F (коефіцієнт Фішера)	Значимість F
Стадія ХХН	176,87	$p < 0,001$
Стадія ХСН	78,94	$p < 0,001$
Тип ремоделювання	2,79	$p < 0,05$

Як представлено в таблиці 4, СТП-I достовірно асоціювався з усіма зазначеними показниками, проте найбільше – із стадією ХХН (коефіцієнт Фішера становив 176,87, $p < 0,001$), тоді як зв'язок із стадією ХСН був меншим у 2,24 рази, а із типом ремоделювання – у 63,4 рази.

Висновки:

- при ХСН на тлі предіалізної ХХН відзначалося збереження скоротливої функції міокарда, проте мало місце збільшення КДР і зниження ФВ, як основних показників систолічної функції, що свідчить про наростання систолічної дисфункції при прогресуванні ниркової дисфункції;
- при зростанні стадії ХСН на тлі предіалізної ХХН відзначалося прогресування в більшій мірі діастолічної і в меншій мірі систолічної дисфункцій міокарда;

- зменшення концентрацій СТП-I при зростанні стадії ХСН на тлі предіалізної ХХН свідчить про прогресування процесів фіброзу з підвищенням утворення колагена I типу на тлі зниження його деградації;
- між значенням СТП-I і показниками ехокардіографії (КСР і КСО, ІММЛШ, ТЗСЛШ, КДР і КДО, ТМШП) встановлено зворотні кореляційні зв'язки різної сили;
- СТП-I у пацієнтів із ХСН на тлі ХХН в більшій мірі асоціювався із стадією ХХН і в меншій мірі – із стадією ХСН.

Таким чином, проблема дослідження механізмів розвитку ХСН у пацієнтів із предіалізною ХХН залишається недостатньо вивченою. Зазначена проблема є надзвичайно актуальною – її рішення сприятиме оптимізації діагностики ранніх стадій ХСН у хворих на ХХН. У зв'язку із вище зазначеним, наші дослідження будуть продовжені.

Література

1. Абрагамович Т. Н. Сучасні методи ранньої діагностики хронічної ниркової недостатності і принципи її лікування / Т. Н. Абрагамович, Х. Я. Абрагамович // Практична медицина: науково-практичний журнал. – 2005. – Т. XI, № 3. – С. 113–128.
2. Амосова Е. Н. Блокада ренин-ангіотензин-альдостеронової системи в ліченні ХСН: вопросы решенные и нерешенные / Е. Н. Амосова // Здоров'я України. – 2008. – № 17 (198). – С. 30–31.
3. Андреев Д. А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности / Д. А. Андреев, М. С. Рыкова // Клиническая медицина. – 2004. – № 6. – С. 4–8.
4. Беловол А. Н. Тактика ведения больных с артериальной гипертензией: взгляд сквозь призму кардиометаболического риска / А. Н. Беловол // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С. 8–12.
5. Кобалава Ж. Д. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II / Ж. Д. Кобалава, К. М. Гудков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 4–15.
6. Ковалева О. Н. Плазменные маркеры фиброза миокарда при ремоделировании левого желудочка у больных с гипертонической болезнью / О. Н. Ковалева, Е. В. Колосов // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 96–100.
7. Копица Н. П. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией / Н. П. Копица, Н. В. Белая, Н. В. Титаренко // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 2. – С. 39–42.
8. Недогода С. В. Возможности антигипертензивной терапии в предотвращении кардиоренального континуума / С. В. Недогода // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12,

№ 4. – С. 336–342.

9. О проблемах хронической почечной недостаточности / Ж. Д. Семидоцкая, Т. С. Оспанова, О. С. Бильченко и др. // *Врачебная практика*. – 2002. – № 2. – С. 17–22.

10. Томилина Н. А. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек / Н. А. Томилина, Б. Т. Бигбов // *Терапевтический архив: ежемесячный научно-практический журнал*. – 2005. – № 6. – С. 87–92.

11. Топчий И. И. Взаимодействие макрофагов, тромбоцитов и клеток эндотелия как зеркало эволюции наших представлений об атерогенезе в кардиологии / И. И. Топчий // *Український терапевтичний журнал*. – 2008. – № 1. – С. 9–17.

12. Топчий И. И. Механизмы развития прогрессирующих гломерулопатий и основные направления ренопротекции / И. И. Топчий // *Врачебная практика*. – 2004. – № 2. – С. 4–8.

13. Факторы, влияющие на развитие гипертрофии левого желудочка у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью / Г. И. Калашникова, Л. Ю. Тармонова, Е. В. Чернышева и др. // *Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья населения : материалы 41 научно-практической конференции*. – Ульяновск, 2006. – С. 107–108.

14. Характеристика субклинического воспаления у больных с неосложненной артериальной гипертензией / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, О. А. Доготарь и др. // *Артериальная гипертензия*. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 216–221.

15. Шилов Е. Н. Хроническая болезнь почек / Е. Н. Шилов, В. В. Фомин, М. Ю. Швецов // *Терапевтический архив: ежемесячный научно-практический журнал*. – 2007. – № 6. – С. 75–78.

16. AHA Science advisory on detection of kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease / F. C. Brosius, T. H. Hostetter, E. Kelepouris et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 10. – P. 1083–1087.

17. Anker S. D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S. D. Anker, S. von Haehling // *Heart*. – 2004. – Vol. 90, № 4. – P. 464–470.

18. Bahlmann F. H. Stimulation of endothelial progenitor cells. New putative therapeutic effects of angiotensin II receptor antagonists / F. H. Bahlmann, K. De Groot, O. Mueller // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, № 4. – P. 526–529.

19. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide / N. Tamura, Y. Ogawa, H. Chusho et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2000. – Vol. 97, № 8. – P. 4239–4244.

20. Chronic Kidney Disease: The Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Kidney Disease Study Group // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53, № 7. – P. 1264–1272.

21. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in Hypertension / C. J. Boos, D. A. Lane, M. Karpha et al. // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, № 5. – P. 1540–1547.
22. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? / P. J. Roderick, R. J. Atkins, L. Smeeth et al. // *Age Ageing*. – 2008. – Vol. 37, № 2. – P. 179–186.
23. Diastolic Heart Failure: Evidence of Increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dysfunction / R. Martos, J. Baugh, M. Ledwidge et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 7. – P. 888–895.
24. Endothelin-A Receptor Blockade Prevents Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction in Salt-Sensitive Experimental Hypertension / L. Rothermund, R. Vetter, M. Dieterich et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 18. – P. 2305–2308.
25. Gonzalez A. Fibrosis in hypertensive heart disease role of the angiotensin–aldosterone system / A. Gonzalez, B. Lopez, J. Diez // *Med. Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 88, № 1. – P. 83–97.
26. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro / D. A. Siwik, D. L. Chang, W. S. Colucci et al. // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86, № 12. – P. 1259–1265.
27. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41, Suppl. 3. – P. 1–91.
28. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly / G. Manjunath, H. Tighiouart, J. Coresh et al. // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63, № 3. – P. 1121–1129.
29. Lindsay M. M. TIMP-1 – a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension / M. M. Lindsay, P. Maxwell, F. G. Dunn // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 136–141.
30. Makino H. Apoptosis and extracellular matrix-cell interactions in kidney disease / H. Makino, H. Sugiyama, N. Kashihara // *Kidney Int. Suppl.* – 2000. – Vol. 58, Suppl. 77. – P. 67–75.
31. Manabe I. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy / I. Manabe, T. Shindo, R. Nagai // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91, № 12. – P. 1103–1113.
32. Mechanical Unloading During Left Ventricular Assist Device Support Increases Left Ventricular Collagen Cross-Linking and Myocardial Stiffness / S. Klotz, R. F. Foronjy, M. L. Dickstein et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 3. – P. 364–374.
33. National Kidney Foundation Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, № 2. – P. 137–147.
34. Non-diabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease / R.

Pedrinelli, G. Dell’Omo, G. Penno et al. // *Vasc. Med.* – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 257–264.

35. Parvex P. What role does apoptosis play in progression of renal disease? / P. Parvex, J. L. Pippi-Salle, P. R. Goodyer // *Pediatr. Nephrol.* – 2001. – Vol. 16, № 12. – P. 1076–1079.

36. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Coresh, B. C. Astor, T. Greene et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol.41, № 1. – P. 1–12.

37. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study / F. McAlister, J. Ezekowitz, M. Tonelli, P. Armstrong // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 8. – P. 1004–1009.

38. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / R. Querejeta, N. Varo, B. López et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 14. – P. 1729–1735.

39. Shirwany A. Extracellular Matrix Remodeling in Hypertensive Heart Disease / A. Shirwany, K. T. Weber // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, № 1. – P. 97–98.

40. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105–1187.

41. Usefulness of Serum Carboxy-Terminal Propeptide of Procollagen Type I in Assessment of the Cardioreparative Ability of Antihypertensive Treatment in Hypertensive Patients / B. Lopez, R. Querejeta, N. Varo et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 3. – P. 286–291.

42. Weber M. Fibrosis and hypertensive heart disease / M. Weber // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 264–272.