

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ Б.Н. ЕЛЬЦИНА

*На правах рукописи*  
*Муркамилов*

Муркамилов Илхам Торобекович

**Распространённость, клинико-патогенетические аспекты формирования  
хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности  
в Кыргызской Республике**

14.01.29 – Нефрология

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Фомин Виктор Викторович

Москва - 2021

## Оглавление

<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы .....</b>	<b>22</b>
1.1. Современное представление о хронической болезни почек, факторах его риска развития и прогрессирования.....	22
1.2. Лабораторная диагностика хронической болезни почек на современном уровне .....	28
1.2.1. Роль и значение цистатина С как маркера формирования и прогрессирования хронической болезни почек .....	28
1.2.2. Уровень $\beta_2$ -микроглобулина при хронической болезни почек .....	30
1.2.3. Роль и значение гомоцистеина в процессе формирования и прогрессирования хронической болезни почек .....	34
1.2.4. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек.....	37
1.3. Факторы, ассоциированные с развитием и прогрессированием хронической болезни почек в городской и сельской местности.....	39
1.3.1. Роль возрастных и половых различий в процессе формирования и прогрессирования хронической болезни почек .....	41
1.3.2. Избыточная масса тела и ожирение как факторы, ассоциированные с развитием и прогрессированием хронической болезни почек .....	43
1.3.3. Артериальная гипертензия и риск развития хронической болезни почек .....	47
1.3.4. Роль центральной гемодинамики, сосудистой жесткости и показателей отраженной волны в процессе формирования хронической болезни почек ..	50
1.3.5. Нарушения углеводного, липидного и пуринового обменов как факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек ...	59
1.3.6. Анемический синдром как фактор, ассоциированный с развитием и прогрессированием хронической болезни почек.....	71
1.3.7. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в процессе прогрессирования хронической болезни почек .....	75

<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>81</b>
2.1. Планирование и дизайн исследования.....	81
2.2. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных.....	88
2.3. Критерии включения и исключения из исследования .....	88
2.3.1. Критерии включения в исследование .....	88
2.3.2. Критерии исключения из исследования .....	89
2.4. Клинический, инструментальный и лабораторный разделы.....	89
2.5. Методы статистической обработки результатов исследования.....	92
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований .....</b>	<b>93</b>
3.1. Распространенность факторов риска развития и прогрессирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.....	93
3.2. Распространенность стадий хронической болезни почек по уровню цистатина С в Кыргызской Республике.....	100
3.3. Оценка возможностей использования расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации в зависимости от нозологического типа социально-значимых заболеваний .....	105
3.4. Показатели центральной гемодинамики и содержание цистатина С у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.....	113
3.5. Уровень $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и моче у больных с хронической болезнью почек в зависимости от места проживания.....	116
3.6. Клинико-функциональные особенности метаболизма гомоцистеина и фолиевой кислоты у жителей городской и сельской местности.....	120
3.7. Взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с хронической болезнью почек .....	128
3.8. Параметры жесткости сосудов и цитокиновый профиль у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике .....	133

<b>Глава 4. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных хронической болезнью почек в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.....</b>	<b>146</b>
4.1. Анализ структуры сердечно-сосудистых осложнений и цереброваскулярных расстройств у больных хронической болезнью почек, проживающих в городской и сельской местности Кыргызской Республики.....	146
4.2. Структурно-функциональные изменения сонных артерий и ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек .....	154
4.3. Гипертриглицеридемия, как фактор прогрессирования хронической болезни почек и изменения геометрии левого желудочка, у больных с хронической болезнью почек.....	163
4.4. Гипертриглицеридемия и ХБП, как факторы прогрессирования структурной перестройки сердечно-сосудистой системы.....	169
<b>Глава 5. Обсуждение .....</b>	<b>178</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>191</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>193</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>194</b>
<b>Список сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>196</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>199</b>

## Введение

### Актуальность темы диссертации и степень разработанности

В 2002 г. экспертами NKF (National Kidney Foundation) и KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) была предложена концепция хронической болезни почек (ХБП) [243]. ХБП представляет собой полиэтиологический синдром, протекающий стадийно и, в конечном итоге, приводящий к развитию терминальной почечной недостаточности, что потребует проведения дорогостоящих методов лечения (диализ или трансплантация почки) [85,136, 243]. Принимая во внимание этот факт, в 2005 г. эксперты Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) признали ХБП глобальным приоритетом в XXI веке. В настоящее время число больных с ХБП растет ускоренными темпами, а ежегодный прирост новых случаев ее составляет примерно 6%. Если на начальном этапе ХБП носит чисто медицинский характер, то на стадии терминальной почечной недостаточности заболевание приобретает еще и социальный характер [317,318]. Проблема ХБП привлекает внимание исследователей и клиницистов, особенно в последние годы, так как распространенность её стала сопоставимой с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также ишемической болезнью сердца (ИБС) [16,85,123,136].

Многие годы формирование ХБП происходит в тени вышеуказанных заболеваний. Вместе с тем, у больных, страдающих АГ и СД 2-го типа, многократно повышается риск развития и прогрессирования ХБП. Более чем у 28% больных с АГ и у 40% с СД 2-го типа отмечаются признаки ХБП [136]. Лабораторные маркеры ХБП выявляются у каждого третьего больного с хронической сердечной недостаточностью, а в пожилом возрасте частота встречаемости ХБП достигает до 36% [85]. Признаки ХБП, как минимум, обнаруживаются у каждого десятого человека [85]. В некоторых странах мира распространенность ХБП удваивается каждые 10 лет [319]. В

публикации М.С. Елисеева указано, что в 2015 году ХБП стала причиной смерти более чем 1.200.000 человек, что свидетельствует о почти трёхкратном росте смертности от этого заболевания по сравнению с данными 1990 года [41]. По другим данным, более 500 млн. человек в мире (каждый десятый взрослый) имеют признаки поражения почек [25]. Каждый год миллионы пациентов погибают от первичных острых сердечных приступов, которые являются следствием невыявленных ранее заболеваний почек разной этиологии [25]. Как в развитых, так и в развивающихся странах мира наблюдается увеличение числа новых случаев ХБП [14]. Исследование AUSDIAB (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study) продемонстрировало, что примерно у 18% австралийцев отмечается хотя бы один из лабораторных признаков ХБП, что сопоставимо с данными, полученными в США [174]. По результатам скрининговых программ выявлена высокая распространенность начальных стадий ХБП и в Японии [223].

Сведения о частоте встречаемости ХБП в странах с высоким уровнем доходов населения и качеством оказания медицинской помощи отличаются от данных, полученных в странах со средним и низким доходом [136,161]. Так, по отчетам Amini K. Bello и соавторов, распространенность ХБП составила 10%, при этом показатель варьировал от 7% в Южной Азии, 8% - в Африке, до 11% - в Северной Америке и 12% - в Европе, Средней и Восточной Азии и Латинской Америке [176]. Среди стран с высоким доходом встречаемость почечной патологии была наиболее высокой в Саудовской Аравии и Бельгии (по 24%), за ними следовали Польша (18%), Германия (17%), Великобритания (16%) и Сингапур (16%) [181].

Исследователи отмечают, что только в 24% всех стран проводятся программы по выявлению лиц с ХБП [176,181]. Недавнее исследование показывает, что распространенность ХБП составляет в среднем 13,4%, а число больных с терминальной стадией ХБП (ТСХБП), нуждающихся в диализе или трансплантации почки, оценивается от 4,902 до 7,083 млн. [227].

В Кыргызской Республике в 2021 году более 1700 больных получали программный гемодиализ и эта цифра продолжает расти. По отчетам Регистра Российского диализного общества, только в 2007 г. различные виды заместительной почечной терапии получали свыше 20 тыс. человек [8]. Ежегодный прирост числа этих больных в среднем составил 10,5%. Исследователи сообщают, что на 2013 г., процент выявляемости ХБП среди взрослого населения Москвы составлял не более 1%, тогда как в европейских странах - около 6% [39]. В связи с низкими цифрами своевременной выявляемости патологии почек, в Москве сохраняется высокий уровень экстренной госпитализации с впервые выявленной терминальной стадией ХБП по сравнению с этими показателями в развитых странах Европы [39]. В 2016 и 2017 годах в Москве уровень внеплановой госпитализации с впервые установленной ТСХБП составил 61% и 56%, соответственно [39]. В Испании и Германии уровень экстренной госпитализации с впервые выявленной ТСХБП составил 22% и 15%, соответственно. В Кыргызской Республике наиболее частой причиной развития и прогрессирования ХБП являются АГ, СД, ИБС, а также первичные иммуновоспалительные заболевания почек.

Как показывает практика, оказание медико-санитарной помощи больным с ХБП требует больших материальных затрат. Примерно 3–5% государственного бюджета тратится на проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ), то есть, диализ или трансплантацию почки. Снижение функции почек приводит к метаболическим и гемодинамическим изменениям, в результате чего у больных с ХБП ускоряется развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [44,85,114,116]. Лица, страдающие ХБП с С3 стадией, то есть, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> входят в группу пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [136]. Многочисленные клинико-эпидемиологические исследования утверждают, что риск сердечно-сосудистой смерти у больных с ХБП 5-й стадии многократно выше, чем в общей популяции [27,85,136,316]. Формирование терминальной почечной недостаточности при ХБП существенно ухудшает качество жизни больных,

приводит к инвалидизации значительной части из них, а также увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти, что, в свою очередь, обуславливает возникновение социально-экономического ущерба [22]. Даже развитые страны мира с трудом выдерживают социально-экономический ущерб, обусловленный ТСХБП.

Традиционными факторами риска формирования и прогрессирования ХБП являются: возраст, мужской пол, наличие ожирения, нарушений липидного, углеводного и пуринового обменов, АГ, образ жизни, окружающая среда и т.д. [85,136]. Отдельно следует отметить, что распространенность гиподинамии у больных с ХБП на 12–50% выше, чем в общей популяции [51,52]. Среди факторов, способствующих формированию и прогрессированию ХБП, все большее внимание уделяют неиммунным и иммунным механизмам [85,119,136]. Факторы, приводящие к формированию ХБП, во многом совпадают с факторами риска сердечно-сосудистых и атеросклеротических заболеваний [85,117,136]. Механизмы, с помощью которых конкретные факторы усиливают или уменьшают риск формирования и прогрессирования ХБП в городской или сельской местности, полностью не изучены, а по данным ряда исследований носят противоречивый характер. Широкая встречаемость в популяции и неизбежное развитие ХБП у значительного числа людей с различными патологиями, высокая смертность этих больных и необходимость применения дорогостоящих методов терапии, а также отсутствие данных о различии в формировании ХБП у жителей городской и сельской местности определяют актуальность исследований по выявлению группы лиц высокого риска возникновения ХБП с целью замедления темпов её прогрессирования.

### **Цель исследования**

Изучить распространенность и характер клинико-функциональных проявлений хронической болезни почек при различных патологиях внутренних органов у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.



## **Задачи исследования**

1. Изучить частоту встречаемости снижения функции почек у жителей Кыргызской Республики по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови.
2. Провести анализ факторов риска развития и прогрессирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
3. Исследовать параметры центральной гемодинамики и сосудистой жесткости при хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
4. Провести анализ показателей уровня гомоцистеина и фолиевой кислоты у больных с хронической болезнью почек.
5. Исследовать концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и в моче у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
6. Проанализировать содержание фактора роста фибробластов-23 у больных с хронической болезнью почек.
7. Исследовать профиль цитокинового статуса и его взаимосвязь с сосудистой жесткостью у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
8. Оценить состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости расширения спектра диагностических тестов для раннего выявления ХБП. Для оценки функционального состояния почек рекомендуется определение уровня цистатина С в сыворотке крови, который высоко коррелирует со СКФ, особенно на ранних стадиях ХБП, и служит лабораторным маркером не

только ренальной дисфункции, но и коморбидных патологий. Практическая значимость работы заключается в получении новых сведений о роли цистатина С в возникновении сердечно-сосудистых осложнений в популяции больных ХБП. Показано, что у больных ХБП, проживающих в городской местности, содержание цистатина С в сыворотке крови значимо выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Высокие уровни цистатина С ассоциируются с ростом как периферического, так и центрального АД. Выявлены взаимосвязи между концентрацией цистатина С и упруго-эластическими свойствами ЛЖ. Среди жителей городской местности наиболее часто встречается повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке. Отмечена тесная зависимость между повышением уровня  $\beta_2$ -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в моче со снижением расчетной СКФ. Гипергомоцистеинемия существенно чаще встречается среди лиц мужского пола с ХБП. Существует взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина и кальцием сыворотки крови. На С3«а» стадии ХБП обнаружены значимо низкие уровни фолиевой кислоты. По мере снижения функции почек содержание фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23) сыворотки крови ощутимо повышается и значимо выше на 4-й и 5-й стадиях ХБП. На 4-й стадии ХБП высокие уровни ФРФ-23 сыворотки крови ассоциируются с ростом центрального и систолического АД, ИМТ и гиперфосфатемией. У больных с ХБП, проживающих в городской местности, индекс жесткости, индекс отражения, а также аугментационный индекс существенно выше по сравнению с жителями сельской местности. У жителей сельской местности значимо чаще выявляются высокие уровни IL-6 и ФНО-альфа по сравнению с жителями городской местности. У жителей городской и сельской местности структурная модификация ЛЖ представлена, в основном, эксцентрическим типом ГЛЖ. В общей выборке у больных с ХБП уменьшение соотношения скоростей трансмитрального кровотока ЛЖ оказалось более выраженным, чем данный показатель у правого желудочка. Представленные цитокиновые и сосудистые механизмы, участвующие в

прогрессировании ХБП и формировании ССО позволяют определить ориентиры в разработке терапевтических возможностей лечения ХБП. Полученные данные обобщают существующие положения о факторах риска развития и прогрессирования ХБП с учетом места проживания больных. Выявленные взаимосвязи клинико-лабораторных показателей ХБП с учетом места жительства больных позволяют разработать новые методы профилактики и/или лечения ХБП на уровне практического здравоохранения.

### **Методология и методы исследования**

Проведено одномоментное открытое сравнительное исследование. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

### **Научная новизна**

В проведенной работе научную ценность представляют данные о распространенности стадий ХБП, полученные с использованием цистатина С сыворотки крови у жителей городской и сельской местности Кыргызской Республики. Распространенность незначительного и умеренного снижения расчетной СКФ с использованием цистатина С по методике F.J.Ноек составила - 47,0% и 17,9 %, соответственно. Приоритетными являются полученные данные о том, что повышение уровня цистатина С сыворотки крови значимо коррелирует со СКФ, особенно на ранних стадиях дисфункции почек, а также может служить показательным маркером не только ХБП, но и коморбидных патологий. Показано, что СКФ, рассчитанная на основе креатинина сыворотки крови по формуле СКD-EPI, статистически высоко значимо коррелирует в подгруппе лиц, страдающих первичными нефропатиями ( $r = - 0,781$ ;  $p = 0,001$ ) и ХОБЛ ( $r = - 0,756$ ;  $p = 0,001$ ). Выявлена

более сильная взаимосвязь СКФ, рассчитанной по методике F.J. Ноек, среди больных, страдающих ХОБЛ ( $r = -0,935$ ;  $p = 0,001$ ).

Впервые установлено, что распространенность С1 и С2 стадий ХБП составила 20,3% в городской местности и 18,6% - в сельской в Кыргызской Республике. У жителей городской местности в Кыргызской Республике факторами прогрессирования ХБП оказались избыточная масса тела, анемия, гиперхолестеринемия и протеинурия. У жителей сельской местности в Кыргызской Республике ХБП значимо чаще ассоциируется с артериальной гипертензией, ожирением и увеличением частоты сердечных сокращений.

Впервые показано, что у больных ХБП, проживающих в городской местности в Кыргызской Республике, содержание цистатина С в сыворотке крови значимо выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Высокие уровни цистатина С ассоциируются с ростом как периферического, так и центрального АД. Среди жителей городской местности в Кыргызской Республике наиболее часто встречается повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови (54% против 42%,  $p < 0,05$ ). Установлена тесная зависимость между повышением уровня  $\beta_2$ -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в моче со снижением расчетной СКФ. Показано, что гипергомоцистеинемия существенно чаще выявляется среди лиц с ХБП мужского пола.

Впервые установлено, что значимо низкие уровни фолиевой кислоты у больных ХБП отмечаются на С3«а» стадии заболевания. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь гомоцистеина с содержанием кальция сыворотки крови.

Впервые выявлено высокое содержание ФРФ-23 в сыворотке крови среди жителей городской и сельской местности Кыргызской Республики (57,6% и 50,3% случаев, соответственно). Зафиксировано, что по мере снижения ренальной функции содержание ФРФ-23 сыворотки крови значительно повышается, которое особенно значимо на 4-й и 5-й стадиях ХБП. Продемонстрировано, что на 4-й стадии ХБП высокие уровни ФРФ-23

сыворотки крови ассоциируются с ростом центрального и систолического АД, ИМТ и гиперфосфатемией.

Впервые установлено, что у больных с ХБП, проживающих в городской местности, индекс жесткости, индекс отражения, а также аугментационный индекс были существенно выше по сравнению с жителями сельской местности в Кыргызской Республике. Принципиальным является то, что у жителей сельской местности значимо чаще выявлялись высокие уровни П-6 по сравнению с жителями городской местности (54,7% против 34,1%,  $p < 0,05$ ). Повышение содержания ФНО-альфа отмечалось у 28,9% больных из сельской местности и 12,1% - из городской местности ( $p < 0,05$ ). У больных с ХБП, проживающих в сельской местности Кыргызской Республики, существуют значимые взаимосвязи между показателями аугментационного индекса и П-6, индекса отражения сосудистой стенки и П-6, а также аугментационного индекса с П-10. Прирост альтернативного индекса жесткости сосудистой стенки тесно связан с концентрацией П-6.

Впервые установлена положительная связь концентрации ФРФ-23 с уровнем ФНО-альфа и П-6, а также обратная - с П-10 среди больных из сельской местности. У жителей городской местности концентрации ФНО-альфа и П-6 положительно коррелировали с увеличением экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой.

У жителей городской и сельской местности структурная модификация ЛЖ была представлена, в основном, эксцентрическим типом ГЛЖ (81,7% и 71%, соответственно). В общей выборке больных с ХБП уменьшение соотношения скоростей трансмитрального кровотока ЛЖ было более выраженным, чем правого желудочка. Установлена тесная зависимость между снижением расчетной СКФ и уменьшением соотношения скоростей трансмитрального кровотока (Е/А) ЛЖ, особенно среди больных городской местности. Показана обратная связь между расчетной СКФ и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ в группе больных из городской местности. Статистически значимая взаимосвязь между концентрацией

цистатина С и величиной Е/А ЛЖ была зарегистрирована только у жителей городской местности. Показана прямая корреляционная зависимость между уровнем цистатина С в сыворотке крови и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ. У больных с ХБП расчетная СКФ и время замедления пика быстрого наполнения правого желудочка демонстрировали отрицательную корреляцию.

Впервые установлена значимая взаимосвязь сниженной расчетной СКФ (СКД-ЕРІ) со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии ЛЖ концентрического типа, независимо от наличия традиционных факторов риска. Формирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествовало развитию концентрического типа изменений ЛЖ. У жителей городской местности при сочетании ХБП с гипертриглицеридемией отмечалось повышение уровня диастолического АД, увеличение толщины МЖП, повышение содержания цистатина С, снижение концентрации Нв и расчетной СКФ, а также увеличение патологической экскреции белка с мочой, что сопровождалось ухудшением упруго-эластических свойств сосудистой стенки. У жителей сельской местности ассоциация гипертриглицеридемии с ХБП сопровождалась более существенным ростом уровня систолического и центрального АД, повышением содержания калия, фосфора, цистатина С и креатинина в сыворотке крови, увеличением патологической экскреции белка с мочой, замедлением расчетной СКФ, увеличением толщины МЖП и ЗСЛЖ, а также утолщением комплекса ТИМ сонных артерий.

## Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность незначительного и умеренного снижения расчетной СКФ с использованием цистатина С по методике F.J. Ноек составила - 47,0 и 17,9%, соответственно. Повышение содержания цистатина С сыворотки крови высоко коррелирует со СКФ, особенно на ранних стадиях дисфункции почек, и служит маркером не только ХБП, но и коморбидных заболеваний. Распространенность С1 и С2 стадии ХБП составила 20,3% в городской местности и 18,6% - в сельской. У больных ХБП, проживающих в городской местности Кыргызской Республики, содержание цистатина С в сыворотке крови достоверно выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности Кыргызской Республики. Высокие уровни цистатина С ассоциируются с ростом как периферического, так и центрального АД.

2. У жителей городской местности Кыргызской Республики факторами риска развития и прогрессирования ХБП являются избыточная масса тела, анемия, гиперхолестеринемия, протеинурия, повышение индекса жесткости, индекса отражения, а также аугментационного индекса. У жителей сельской местности Кыргызской Республики факторами риска развития и прогрессирования ХБП являются артериальная гипертензия, ожирение, увеличение частоты сердечных сокращений, повышение содержания IL-6 и ФНО-альфа. У больных с ХБП, проживающих в сельской местности существуют достоверные взаимосвязи показателей аугментационного индекса с IL-6 и IL-10, индекса отражения сосудистой стенки - с IL-6. Прирост альтернативного индекса жесткости сосудистой стенки тесно связан с концентрацией IL-6.

3. У больных городской местности Кыргызской Республики наиболее часто встречается повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови. Кроме того, концентрации ФНО-альфа и IL-6 у городских жителей Кыргызской Республики положительно коррелировали с увеличением

экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой. Различий уровня гомоцистеина в сыворотке крови у жителей городской и сельской местности Кыргызской Республики выявлено не было. Гипергомоцистеинемия существенно чаще отмечается среди лиц мужского пола с ХБП. При ХБП достоверно низкие уровни фолиевой кислоты наблюдаются на СЗ«а» стадии заболевания. Имеется положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и содержанием кальция сыворотки крови. По мере снижения ренальной функции содержание ФРФ-23 сыворотки крови повышается и значимо выше на 4-й и 5-й стадиях ХБП. На преддиализной стадии ХБП высокие уровни ФРФ-23 сыворотки крови ассоциируются с ростом центрального и систолического АД, ИМТ и гиперфосфатемией. Установлена положительная связь концентрации ФРФ-23 с уровнем ФНО-альфа и IL-6, а также обратная связь - с IL-10 среди больных сельской местности.

4. У жителей городской и сельской местности Кыргызской Республики структурная модификация ЛЖ представлена, в основном, эксцентрическим типом ГЛЖ (81,7% и 71%, соответственно). У больных с ХБП уменьшение соотношения скоростей трансмитрального кровотока ЛЖ было более выраженным, чем правого желудочка. Установлена тесная зависимость между снижением расчетной СКФ и уменьшением соотношения скоростей трансмитрального кровотока (Е/А) ЛЖ. Показана обратная связь между расчетной СКФ и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ в группе больных городской местности Кыргызской Республики. Статистически значимая взаимосвязь между концентрацией цистатина С и величиной Е/А ЛЖ была зарегистрирована только у жителей городской местности. Показано прямая корреляционная зависимость между уровнем цистатина С в сыворотке крови и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ. У больных с ХБП расчетная СКФ и время замедления пика быстрого наполнения правого желудочка имели отрицательную корреляцию. Установлена достоверная взаимосвязь сниженной расчетной СКФ со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии ЛЖ



концентрического типа, независимо от наличия традиционных факторов риска. Формирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествует развитию изменений ЛЖ концентрического типа. У жителей городской местности Кыргызской Республики при сочетании ХБП с гипертриглицеридемией отмечается повышение уровня диастолического АД, увеличение толщины МЖП, повышение содержания цистатина С, снижение концентрации гемоглобина и расчетной СКФ, а также увеличение патологической экскреции белка с мочой, что сопровождается ухудшением упруго-эластических свойств сосудистой стенки. У жителей сельской местности Кыргызской Республики ассоциация гипертриглицеридемии с ХБП сопровождается более существенным ростом уровня систолического и центрального АД, повышением содержания калия, фосфора, цистатина С и креатинина в сыворотке крови, увеличением патологической экскреции белка с мочой, замедлением расчетной СКФ, увеличением толщины МЖП и ЗСЛЖ, а также утолщением комплекса ТИМ сонных артерий.

### **Апробация результатов**

Апробация работы состоялась 14 октября 2021 года на совместном заседании кафедры терапии №1, кафедры терапии №2 медицинского факультета КРСУ имени Первого президента России Б.Н. Ельцина, кафедры факультетской терапии и госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева, а также общества специалистов по ХБП. Материалы диссертационной работы доложены на I Терапевтическом форуме "Мультидисциплинарный больной" и I Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 16-17 мая 2017 г), Втором международном конгрессе неврологов тюркоязычных стран мира (Алмата, 26-27 мая 2017 г), XII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 22-24 ноября 2017 г), XIX Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке»: «Проблемы интеграции здравоохранения в мировую систему образования, экономики и информационное пространство»

(Москва, 18–19 декабря 2017 г), VI Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 18-19 апреля 2018 г), II Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» и II Всероссийской конференции Молодых терапевтов (Москва, 22-23 мая 2018 г), I Российско-Китайском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Уфа, 14-15 июня 2018 г), II Международном конгрессе РОО «Общество нефрологов, врачей диализа и трансплантологов Казахстана» (Бурабай, 21-22 сентября 2018г.), XX Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» "Отечественная медицина как основа развития современного здравоохранения" (Москва, 17–18 декабря 2018 г), IV съезда нефрологов Юга России (Ростов-на-Дону, 19-20 апреля 2019 г), Всероссийской учредительной научно-практической конференции «Современные проблемы нейропсихиатрии» (Москва, 17 - 20 апреля 2019 г), III Всероссийской конференции молодых терапевтов «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 28-29 мая 2019 г), Международной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 30-31 мая 2019 г), World Congress on Nephrology Theme: "Fostering kidney health across the world" (Madrid, 07-09 октября 2019 г), Объединенном съезде научного общества нефрологов России (IX съезд НОНР) и ассоциации нефрологов (Москва, 31 октября - 1 ноября, 2019 г), XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 20-22 ноября 2019 г), XXI Международном конгрессе “Здоровье и образование в XXI веке” Актуальные вопросы модернизации в медицине и образовании "Проблемы и пути их решения" (Москва, 16-18 декабря 2019 г), XV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 18,19-20 ноября 2020 г) (онлайн), Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 23, 24 – 25 марта 2021 г) (онлайн), Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии, нейрофизиологии (Алмата, 28-29 мая 2021г) (онлайн), Объединенном съезде научного общества нефрологов России и ассоциации нефрологов (Москва, 22-24 октября,

2021г.), V Национальном конгрессе РОО «Глобальность нефрологии: приоритетные направления и стратегические подходы» (Нур-Султан, 19-20 ноября 2021г.).

### **Личный вклад соискателя**

Автором был лично осуществлен анализ литературных данных, сделан набор клинического материала, измерение массы тела, роста, расчет индекса массы тела, измерение артериального давления и подсчет частоты сердечных сокращений. Автор проводил регистрацию и интерпретацию центрального аортального давления, параметров жесткости сосудистой стенки, а также электрокардиограммы. Автор у каждого больного проводил расчет скорости клубочковой фильтрации по формулам СКД-EPI, MDRD, F.J.Ноек, а также вычислял клиренс креатинина по методике Cockcroft–Gault. Статистическая обработка материала была осуществлена автором самостоятельно. Личное участие автора в получении всех новых научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы и включало написание статей в профильных научных журналах

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в практику клинических подразделений Национального Госпиталя при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики, учебного процесса на кафедрах терапии №2 и терапии №2 ГОУ ВПО Кыргызско-Российского славянского университета имени Первого президента Б.Н. Ельцина, а также кафедрах факультетской терапии, госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.29 – нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 4, 5 и 6 паспорта нефрологии. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2,3 и 4 паспорта внутренних болезней.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 31 статья, из них публикаций, в которых отражены основные результаты диссертации в рекомендованных рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки России - 21 ( в том числе 11 - из международной базы Scopus).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 237 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 335 источников, из которых 165 отечественных и 170 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 44 рисунками и 44 таблицами.

## **База проведения исследования**

Исследование проведено на кафедре терапии №2 КРСУ имени Первого президента России Б.Н. Ельцина (ректор – академик НАН КР, профессор В.И. Нифадьев) и кафедре факультетской терапии КГМА имени И.К.

Ахунбаева (ректор – д.м.н., профессор И.О. Кудайбергенова).  
Общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования  
проведены в клинических подразделениях КРСУ имени Первого президента  
России Б.Н. Ельцина, КГМА имени И.К. Ахунбаева, Национального  
Госпиталя при Министерстве здравоохранения и социального развития  
Кыргызской Республики (главный врач – к.м.н. Т.И. Маанаев), медицинских  
центров “Нефро – доктор” (зав. – к.м.н. М.И. Исаева), “Рефлекс” (зав. –  
д.м.н., профессор Ф.А. Юсупов), “Кардиоклиник” (зав. – У.О. Шерматов),  
“Кафмедцентр” (зав. – к.м.н., доцент У.К. Саяков).

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Современное представление о хронической болезни почек, факторах его риска развития и прогрессирования

Проблемы хронической почечной недостаточности и ее медико-социальные аспекты в Кыргызской Республике (КР) были активно изучены М.М.Миррахимовым и соавторами. Благодаря чрезвычайно разносторонним интересам, под руководством академика М.М.Миррахимова [83,84] и Р.Р. Калиева проводились активные научные исследования в области клинической нефрологии [55,57-61]. В частности, анализировались данные о заболеваемости и распространенности гломерулонефритов в условиях низкогорья. В ходе научных экспедиций исследовалась частота выявляемости протеинурии среди подростков коренных жителей КР [46].

В работе А.Ш. Курумшиевой был детально исследован спектральный состав ритмики парциальных функций почек у больных хроническим гломерулонефритом в процессе динамики развития почечной недостаточности [72].

На основе многочисленных исследовательских работ и программ в 2002 г. экспертами Национального Почечного Фонда США (National Kidney Foundation, NKF) была разработана концепция ХБП (CKD, Chronic Kidney Disease, СКД) [243]. К настоящему времени свыше 52% стран используют международные клинические рекомендации по ХБП, а в 27% стран уже существуют национальные рекомендации [85,136,199]. Начиная с 2003 г. в Российской Федерации (РФ) [85], с 2009 г. в Кыргызской Республике (КР) были активно внедрены основные положения по диагностике и лечению ХБП. Согласно отчетам Национального Почечного Фонда, выделяют несколько стадий ХБП в зависимости от показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [243]. В таблице 1 показана классификация ХБП по стадиям, основанная на показателях величин СКФ.

Таблица 1 - Современная классификация хронической болезни почек [85,243]

Стадии ХБП	Показатель СКФ	Характеристика ренальной функции
C1	>90	Высокая или оптимальная
C2	60 – 89	Незначительно сниженная
C «3а»	45 – 59	Умеренно сниженная
C «3б»	30 – 44	Существенно сниженная
C4	15 – 29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

Согласно положениям Научного общества нефрологов России (НОНР), СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рассматривается как начальное снижение функции почек [85,136]. Для верификации диагноза ХБП необходимо выявление маркеров поражения почек, таких как альбуминурия/протеинурия и гематурия (после исключения гинекологических, урологических причин) [85]. Снижение показателя СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или присутствие маркеров повреждения почек, а также структурные изменения на протяжении 3-х и более месяцев свидетельствуют о существовании ХБП [85,136]. Понятие “ХБП” не отменяет нозологический подход к диагностике заболеваний почек [85]. Целями концепции ХБП являются: раннее выявление и приостановление прогрессирования ХБП, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Еще несколько лет назад 3 стадия ХБП была разделена на 2 подстадии: С3«а» (охватывает больных со СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и С3«б» (включает лиц со СКФ от 44 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Обусловлено это тем, что ренальный и кардиальный прогнозы неодинаковы в группах лиц с ХБП С3 стадии. Так, у больных с ХБП С3«а» стадии отмечается высокий сердечно-сосудистый риск при умеренных темпах прогрессирования почечной недостаточности [85]. В то время как, у больных с градацией СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

риск развития ТСХБП выше, чем риск летальных кардиальных осложнений [85,136]. Как сказано в положении НОНР каждая стадия ХБП индексируется в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии (таблица 2). Если больной получает заместительную почечную терапию (ЗПТ, диализ), то она обозначается как «Д», а для трансплантации «Т» [136].

Таблица 2 - Классификация альбуминурии/протеинурии [85,136]

Индексация, описание и границы (альбумин, мг / креатинин, г)				
A0	A1	A2	A3	A4
Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10	10-29	30-299	300-1999*	≥2000**

\* Соответствует экскреции белка с мочой  $\geq 0,5$  грамм за 24 часа.

\*\* Соответствует экскреции белка с мочой  $\geq 3,5$  грамм за 24 часа.

С 2007 г. в клинической практике вместо термина “хроническая почечная недостаточность” используется термин “ХБП” [85]. Соответствие стадий ХБП кодировке Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) приведено в таблице 3. Нужно помнить, что ХБП - это синдром и наднозологическая единица, причем ХБП с неуточненной стадией обозначаются кодом N18.9. В случаях снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> констатируется почечная недостаточность [85,136].

Таблица 3 - Соответствие стадий хронической болезни почек кодировке Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Стадии ХБП	Код МКБ-10	Характеристика функции почек
C1	N18.1	Высокая или оптимальная
C2	N18.2	Незначительно сниженная
C3 «а»	N18.3	Умеренно сниженная
C3 «б»		Существенно сниженная
C4	N18.4	Резко сниженная
C5	N18.5	Терминальная почечная недостаточность



Безусловно, концепция ХБП уже объединила врачей разных специальностей для активного участия в профилактической работе по раннему выявлению дисфункции почек и предупреждению ТСХБП. Как первичная, так и вторичная профилактика ХБП базируются, прежде всего, на устранении факторов риска развития и прогрессирования заболевания. По многочисленным данным, факторы риска развития и прогрессирования ХБП подразделяются на изменяемые (модифицируемые) и неизменяемые (немодифицируемые) (таблица 4) [85,136]:

Таблица 4 - Факторы риска развития и прогрессирования ХБП



К факторам риска развития и прогрессирования почечных заболеваний также относят: лекарственную токсичность, дислипотеинемиию, гиперурикемию, гипергомоцистеинемиию, протеинурию, анемию и минерально-костные нарушения.

Как подчеркнуто в клинических рекомендациях НОПР, основными показаниями к амбулаторной консультации нефролога являются:

- протеинурия (общий белок в утренней порции мочи  $>100$  мг/л;
- альбуминурия (экскреция альбумина с мочой  $\geq 30$  мг в сутки;
- гематурия (появление измененных эритроцитов более 3-5 в п/з после исключение урологических и гинекологических патологий);
- снижение СКФ ниже  $60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- повышение креатинина крови;
- артериальная гипертензия (впервые выявленная в возрасте моложе 40 лет или старше 60 лет);
- резистентная к лечению артериальная гипертензия;
- нарушение концентрационной функции почек, канальцевые нарушения (устойчивое снижение удельного веса мочи, никтурия, глюкозурия, полиурия);
- признаки тубулопатий, синдрома Фанкони, резистентного рахита у ребенка, особенно в сочетании с нарушением физического развития.

Обследование больного нефрологического профиля преследует несколько целей. В частности, такие как, установление нозологического диагноза, определение фильтрационной функции почек, выявление осложнений ХБП, уточнение сопутствующих заболеваний [85, 136, 244, 316]. Одновременно с этим, врач-нефролог исследует возможные (потенциальные) факторы риска развития и прогрессирования почечной недостаточности, оценивает ренальный и экстраренальный прогноз, темп прогрессирования ССО [316]. Немаловажным является то, что у больного с ХБП требуется разработка тактики этиологической, патогенетической и ренопротективной терапии, а также предоставление больному рекомендаций по диете и

изменению образа жизни с целью снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистого риска [85,136,243]. Важнейшим моментом в процессе ведения больных ХБП является определение тактики и частоты дальнейших обследований нефрологом (таблица 5).

Таблица 5 - Кратность обследований больных с ХБП в зависимости от ее стадии и индекса альбуминурии/протеинурии\* [136]

Стадия ХБП	Индекс альбуминурии/протеинурии				
	A-0	A-1	A-2	A-3	A-4
С1 – С2 стадии ХБП	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	Каждые шесть месяцев	Каждые три месяца
С3 «а» и С3 «б» стадии ХБП	Каждые шесть месяцев	Каждые шесть месяцев	Каждые шесть месяцев	Каждые три месяца	Каждые три месяца
С4 стадия ХБП **	Каждые три месяца	Каждые три месяца	Каждые три месяца	Каждые шесть недель	Каждые шесть недель
С5 стадия ХБП *	Каждые шесть недель	Каждые шесть недель	Каждые шесть недель	Каждые шесть недель	Каждые шесть недель

\* При необходимости – чаще

\*\* Обязательна постановка на учет в гемодиализном центре

Таким образом, подытоживая данные научных исследований следует подчеркнуть, что единственной возможностью снизить вероятность возникновения ХБП и наступления терминальной хронической почечной недостаточности, а также связанных с этим заболеванием рисков (прежде всего риска развития ССО), является своевременная диагностика и лечение.

## **1.2. Лабораторная диагностика хронической болезни почек на современном уровне**

### **1.2.1. Роль и значение цистатина С как маркера формирования и прогрессирования хронической болезни почек**

История изучения цистатина С берет начало с 1979 года., когда впервые было выдвинуто предположение о том, что его концентрация в сыворотке крови может служить в качестве маркера фильтрационной функции почек [177,187,302]. Спустя более 25 лет исследование содержания цистатина С, как ингибитора цистеиновых протеаз, закрепилось в клинической практике. Были разработаны методы расчета СКФ с использованием цистатина С крови [301]. В физиологических условиях цистатин С вырабатывается в организме с постоянной скоростью. Благодаря своей небольшой молекулярной массе цистатин С свободно проходит через клубочковый барьер, а затем полностью подвергается обратному всасыванию в проксимальных канальцах почек [302]. Нужно отметить, что концентрация цистатина С в сыворотке крови легко поддается измерению, причем на основании однократного исследования можно оценить фильтрационную функцию почек. В проведенных научно-исследовательских работах показано, что содержание цистатина С в сыворотке крови практически не зависит от этнической принадлежности, пола, возраста, особенностей питания, физической активности, а также мышечной массы [177,301]. Стоит подчеркнуть, что цистатин С как низкомолекулярный белок, не обладает способностью проходить через фетоплацентарный барьер. Как уже сказано, однократного определения уровня цистатина С в сыворотке крови бывает достаточным, чтобы вычислить СКФ [302]. Таким образом, вышеуказанные характеристики, по мнению многих исследователей, делают цистатин С идеальным в отношении оценки СКФ [335].

В 2017 году исследователи М. Cantinotti и соавторы, основываясь на динамическом измерении концентрации цистатина С в сыворотке крови среди детей, подвергшихся оперативным вмешательствам, сделали вывод, что цистатин С является более точным и ранним маркером, предшествующим снижению СКФ, чем уровень креатинина крови [301]. Идентичные данные были продемонстрированы и в ряде научных работ, где были приведены весомые доказательства, что цистатин С является более чувствительным индикатором снижения функции почек, относительно креатинина сыворотки крови [177,256,302,335].

Имеется свидетельство того, что значительное повышение концентрации цистатина С может наблюдаться уже на ранних стадиях формирования ХБП [219,302]. Эти данные нашли своё подтверждение в проведенном обсервационном исследовании, где увеличение уровня цистатина С крови, который был оценен интраоперационно, служил лабораторным предиктором ухудшения ренальной функции у доноров в будущем после нефрэктомии [301,302,335]. Исследователи С.L. Saldanha и соавторы отметили, что рост уровня цистатина С у беременных отчасти может быть связана с риском развития ренальной дисфункции [292]. Иными словами, чем более выражена ренальная дисфункция, тем тяжелее цистатин С фильтруется в почках и выше его уровень в крови. Из этого следует, что цистатин С более предпочтителен как для оценки фильтрационной функции почек, так и для определения прогрессирования гломеруло- и тубулопатии [236].

В ряде работ было установлено, что цистатин С, помимо диагностической, может играть и прогностическую роль. В частности, повышенные уровни цистатина С могут предсказать снижение фильтрационной функции почек и возникновение неблагоприятных сосудистых осложнений в дальнейшем [23,179,302]. В одномоментных исследованиях продемонстрировано, что у более 44% больных с гипертонической болезнью (ГБ) в ассоциации с хронической сердечной

недостаточностью (СН) регистрируются признаки нарушения функций почек, которые были оценены по уровню СКФ и повышению концентрации цистатина С в крови [69,180]. Исследователи М.У. Oh и соавторы установили более достоверную прогностическую значимость повышения концентрации цистатина С по сравнению с креатинином в крови и соотношением альбумин/креатинин в утренней порции мочи. Как утверждают исследователи, оценка уровня цистатина С в остром периоде инсульта может служить более чувствительным индикатором для выявления степени тяжести церебральных расстройств [272]. У больных с ТСХБП, которые впервые поступили на программный гемодиализ, концентрация цистатина С в среднем превышала норму в 2-2,5 раза [335]. Исходя из изложенных данных, концентрация цистатина С в крови стала потенциальным маркером оценки фильтрационной функции почек [302]. Следует признать, что измерение концентрации цистатина С в крови при заболеваниях почек обусловлено, прежде всего, возможностью с его помощью выявлять больных с высоким риском прогрессирования кардиальных и цереброваскулярных осложнений среди лиц с нормальными показателями СКФ, оцененных по креатинину крови [98,103,107,108,109,177,335].

Резюмируя, можно отметить, что ранняя диагностика дисфункции почек, адекватная оценка сердечно-сосудистого риска с использованием показателя цистатина С сыворотки крови, а также выбор стратегии лечения рассматриваются как основные детерминанты повышения выживаемости и снижения смертности больных с ХБП на додиализной стадии заболевания.

### **1.2.2. Уровень $\beta_2$ -микроглобулина при хронической болезни почек**

В 1968 г. эксперты I. Berggård и A. Bearn в журнале «The Journal of biological chemistry» опубликовали результаты исследований, посвященных  $\beta_2$ -микроглобулину. Согласно данным авторов,  $\beta_2$ -микроглобулин представляет собой низкомолекулярный  $\beta_2$ -глобулин с массой 11 815 кДа,

выделенный из мочи больных с канальцевой дисфункцией [178]. Биологический период полужизни  $\beta_2$ -микроглобулина составляет примерно 40 - 60 мин [330]. При pH менее 6 и комнатной температуре  $\beta_2$ -микроглобулин не стабилен в моче [257]. В последующих исследованиях было установлено, что масса его составляет 11 800 кДа.  $\beta_2$ -микроглобулин является компонентом лёгкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС, Major Histocompatibility Complex I) и представлен на поверхности всех ядродержащих клеток организма человека, кроме эритроцитов [205]. У взрослых людей скорость продукции  $\beta_2$ -микроглобулина поддерживается на постоянном уровне.  $\beta_2$ -микроглобулин выводится почками, где сначала подвергается фильтрации, а затем практически полной реабсорбции и катаболизму в проксимальных канальцах. В нормальной моче выявляется в следовых количествах (не более 0,1% от общей концентрации в организме) [330]. В 2005 году С.А. Спасовым было отмечено, что  $\beta_2$ -микроглобулин по своей низкой молекулярной массе беспрепятственно проходит через клубочковый барьер и полностью реабсорбируется на уровне проксимальных канальцев почек [140]. С клинической точки зрения важно заметить, что повышенные уровни (более 2,64 мг/л)  $\beta_2$ -микроглобулина в крови свидетельствуют о патологии клубочков. Тогда как, увеличение (более 0,32 мг/л) экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой, указывает на вовлечение канальцев почек в патологический процесс. В повседневной практике для определения азотовыделительной функции почек широко используется анализ содержания креатинина в сыворотке крови. При нормальном функционировании почек основная масса креатинина фильтруется в клубочках, и около 15% секретруется канальцами [221]. Общеизвестно, что уровень креатинина крови непостоянен, зависит от характера принимаемой пищи, состояния мышечной мускулатуры, пола и возраста. Кроме того, распространенные в практике врачей расчетные формулы СКФ (Cockcroft-Gault, MDRD), для оценки тяжести ХБП малопригодны, так как, в основе их

лежит определение содержания креатинина сыворотки крови, которые повышаются лишь при утрате функции 50-70% массы действующих нефронов [219,302]. В то же время показатели  $\beta_2$ -микроглобулина в крови и моче независимы от всех перечисленных выше факторов [309]. У здоровых людей показатели  $\beta_2$ -микроглобулина зависят только от СКФ и канальцевой реабсорбции [190]. У взрослых людей интенсивные физические нагрузки приводят к повышению уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в моче. Во время беременности происходит постепенное повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина, однако при развитии преэклампсии уровень его резко увеличивается. Имеется исследование, где показано значительное увеличение концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина в крови и моче беременных с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии и умеренной преэклампсией первого триместра беременности [81]. Авторы предполагают возможность использования  $\beta_2$ -микроглобулина в качестве прогностического теста раннего прогнозирования преэклампсии у беременных с функционально компенсированным хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии [81]. У больных, находящихся на программном гемодиализе,  $\beta_2$ -микроглобулин может агрегировать в амилоидные волокна с последующим отложением в суставах [159], приводя к гемодиализ-ассоциированному амилоидозу (АН).

Снижение СКФ способствует повышению уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови, а нарушение функции канальцевого аппарата почек приводит к экскреции большого количества  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой. Следовательно, при повреждении клеток проксимальных канальцев вследствие заболевания почек, лекарственной интоксикации, токсического воздействия тяжелых металлов экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой возрастает. В упомянутом выше исследовании показано, что определение  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и моче является достаточно точным методом для функциональной характеристики аномальных почек [159]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что причиной увеличения концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина в моче, прежде всего, является почечная



тубулоинтерстициальная патология [13,145,257,221]. В исследовании Н.А. Мухина с соавторами было установлено, что у больных АГ с гиперурикемией отмечаются более высокие показатели микроальбуминурии и увеличения концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина в моче [115]. Можно полагать, что на ранней стадии канальцевой дисфункции повышение экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой свидетельствует о длительности существования патологического процесса, отражая интенсивность воспалительной реакции почечной паренхимы. Степень снижения СКФ коррелирует с уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови. В одномоментных исследованиях получены данные о том, что определение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови пациентов с хроническими нефропатиями дает возможность устанавливать снижение фильтрационной функции почек на более раннем этапе по сравнению с общепринятыми исследованиями содержания креатинина [115,122,257]. Многими исследованиями подтверждено, что повышенный мочевого уровень  $\beta_2$ -микроглобулина у больных с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии отражает, прежде всего, тяжесть повреждения эпителия проксимальных канальцев, интерстициального повреждения и обусловлен как деструкцией эпителия канальцев, так и нарушением в них процессов реабсорбции [221]. Сопоставление уровня  $\beta_2$ -микроглобулина и микроальбумина в моче с показателями доплерометрии сосудов почек и с данными нефросцинтиграфии является перспективным направлением в оценке степени повреждения почечной ткани и позволяет оптимизировать диагностический процесс при динамическом наблюдении больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Примечательно, что в упомянутом исследовании повышенная экскреция низкомолекулярных белков в моче определялась при сниженном индексе резистентности междолевых артерий, и выявлялась только у больных с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии, отражая наиболее выраженное нарушение почечной гемодинамики [75]. Отдельно следует отметить, что  $\beta_2$ -микроглобулин является более точным показателем снижения функции почек, чем уровень

креатинина, особенно в «слепой зоне». Есть основание полагать, что  $\beta_2$ -микроглобулин обладает высокой диагностической ценностью в отношении оценки суммарной фильтрационной функции почек [47]. В аналитическом исследовании с участием 2380 больных с ХБП, у которых СКФ в среднем составляла  $47,7 \pm 21,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, было предложено уравнение для расчета СКФ на основе концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина [162].  $\beta_2$ -микроглобулин может рассматриваться и как кандидатный интегральный биомаркер, указывающий на выраженность фибропластических изменений клубочков, тубулоинтерстиция и сосудов. Эти данные были отмечены в исследовательской работе Е.О. Богдановой с соавторами [20]. Исследователями установлено, что у больных с первичными гломерулярными патологиями отмечалась корреляция протеинурии и  $\beta_2$ -микроглобулина ( $r=0,24$ ;  $p=0,025$ ). Кроме того, экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина коррелировала с глобальным склерозом клубочков ( $r=0,28$ ;  $p=0,010$ ). Необходимо отметить, что в этом исследовании выраженность тубулоинтерстициального повреждения почек была ассоциирована только с экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина ( $p<0,020$ ).

Таким образом, результаты проведенного литературного анализа демонстрируют диагностическую и прогностическую ценность оценки уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и моче, независимо от степени тяжести ХБП. Исследование концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина у лиц с высоким риском развития ХБП может отсрочить развитие ТСХБП и помогает в стратификации нефро-церебрального и сердечно-сосудистого рисков.

### **1.2.3. Роль и значение гомоцистеина в процессе формирования и прогрессирования хронической болезни почек**

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая является промежуточным продуктом процесса трансметилирования [135]. Основным органом, обеспечивающим элиминацию гомоцистеина, являются почки. Повышение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови

возникает в случае нарушения внутриклеточного метаболизма, а также при снижении элиминации гомоцистеина через почки [245,310]. У небольшого числа людей, гипергомоцистеинемия (ГГЦ) имеет наследственный характер. Метаболизм гомоцистеина зависит от кофакторов – фолиевой кислоты и т.д. Безусловно, его дефицит может привести к развитию ГГЦ [246]. Тем не менее, повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови, независимо от содержания витаминов группы В, свидетельствует о дисфункции почек. Наличие ГГЦ и дефицита фолиевой кислоты при ХБП в несколько раз повышает риск сосудистых осложнений [135,248,310]. В ряде работ изучалась взаимосвязь статуса фолиевой кислоты и наличия ГГЦ с ферментами метаболизма глутатиона и окислительно-восстановительным состоянием глутатиона эритроцитов при АГ и ренальной дисфункции [6]. Ранее исследователи О.Е. Ильичева и соавторы показали, что при ХБП уровень гомоцистеина существенно выше, чем у практически здоровых лиц [53]. В других исследованиях также было продемонстрировано повышение уровня гомоцистеина при прогрессировании ХБП [135]. Безусловно, повышение содержания гомоцистеина в сыворотке крови при ХБП отражает степень тяжести снижения СКФ. Вместе с тем, в условиях ГГЦ регистрируется прогрессирование ХБП. Следовательно, ГГЦ является терапевтической мишенью при заболевании почек [310], поскольку повышенные уровни гомоцистеина в сыворотке крови способствуют повреждению канальцев почек, усиливают апоптоз мезангиальных клеток, повреждают эндотелий клубочков и, в конечном итоге, приводят к развитию гломеруло- и тубулоинтерстициального фиброза [226]. Следует также отметить, что ГГЦ индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, вызывая митогенный эффект. Недавно появились данные одномоментных и продольных исследований, в которых показано, что ГГЦ является не только фактором прогрессирования ХБП [238] и развития ССО, но и предсказывает снижение СКФ у лиц с АГ, а также увеличивает риск протеинурии при СД [214]. Были получены убедительные данные о положительной корреляции

концентрации креатинина сыворотки крови с уровнем гомоцистеина [135,276]. ГГЦ часто ассоциируется с другими факторами прогрессирования ХБП, такими как, анемия, гиперфосфатемия и АГ [135]. Повышенные уровни гомоцистеина при ХБП ускоряют также эндотелиальную дисфункцию и повышают жесткость сосудов [333]. Недавнее исследование показало, что распространенность ГГЦ была высокой среди больных с АГ [226]. По данным литературы, ГГЦ является независимым фактором риска возникновения церебральных инсультов, а также очаговых и/или диффузных изменений белого вещества головного мозга. Кроме того, у лиц с ГГЦ часто наблюдаются церебральная атрофия и изменение структуры гиппокампа [214]. Ранее было показано, что уровни гомоцистеина сыворотки крови были достоверно выше у больных с СД 2-го типа по сравнению с лицами, не страдающими диабетом [228]. По литературным сведениям высокие уровни гомоцистеина были связаны с частыми случаями переломов позвонков и бедра у больных с СД 2-го типа [228]. Имеются результаты научно-исследовательских работ, где показано, что ГГЦ увеличивает риск развития остеопоротических переломов независимо от минеральной плотности костей [135]. В этой связи, можно предполагать, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ухудшение качества костной ткани отчасти вызвано ГГЦ. В предыдущих исследованиях отмечено, что ГГЦ увеличивает внутриклеточный окислительный стресс в остеобластах, ускоряя апоптоз [120] и одновременно подавляя экспрессию лизилоксидазы - наиболее важного фермента для формирования коллагеновых поперечных связей, в результате чего увеличивается внеклеточное накопление пентозидина и развивается дисфункция остеобластов [279].

Таким образом, в условиях терминальной почечной недостаточности ГГЦ считается весьма важным, дополнительным фактором поражения костной системы. ГГЦ и дефицит фолиевой кислоты у больных с ХБП имеют важное диагностическое и прогностическое значение [6,120,135,214,238]. Распространенность и выраженность гипергомоцистеинемии увеличиваются

по мере прогрессирования ХБП. Возможно, что высокие уровни гомоцистеина при ХБП могут служить маркером минерально-костных нарушений и определять терапевтические стратегии в отношении прогрессирования почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений.

#### **1.2.4. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек**

Фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23, Fibroblast Growth Factor-23), представляет собой белок с молекулярной массой 32 кДа, состоящий из 251 аминокислоты. ФРФ-23 секретируется из остеоцитов и остеобластов под влиянием гиперфосфатемии и кальцитриола [263]. Период биологического полураспада ФРФ-23 в циркуляции у здоровых людей составляет 58 мин [260]. Патологические эффекты ФРФ-23 осуществляются через активацию ФРФ-рецепторов. В свою очередь, ФРФ 1с-рецепторы, связываясь с белком Klotho, становятся в тысячи раз более чувствительными для взаимодействия с ФРФ-23, чем другие ФРФ-рецепторы или белок Klotho отдельно. Белок Klotho был открыт в конце XX века как трансмембранный белок с массой 130 кДа [48,254,260]. Концентрация белка Klotho в организме с возрастом существенно снижается, что объясняется его ролью в регуляции механизмов старения [37]. В почках ФРФ-23 вызывает фосфатурию, угнетая продукцию натрий-фосфорного котранспортера типа Па и Пс в проксимальных канальцах [260]. Фосфатурическое действие ФРФ-23 увеличивается в присутствии паратиреоидного гормона (ПТГ). Вместе с тем, ФРФ-23 подавляет продукцию интестинального натрий-фосфорного транспортера типа NPT2b [263], что приводит к уменьшению всасывания фосфора в кишечнике [149]. Ряд исследований, выполненных в начале XXI века, продемонстрировал роль ФРФ-23 при ХБП. У больных ХБП и снижением СКФ происходит избыточная продукция ФРФ-23,

предположительно, вследствие задержки фосфора в организме [260]. Замедление почечной экскреции фосфора повышает чувствительность (сигнальных) рецепторов в остеоцитах и остеобластах, приводя к гиперпродукции ФРФ-23. Очевидно, что у больных с ХБП отмечается тесная взаимосвязь между ростом уровня ФРФ-23 и снижением СКФ. Всеми исследователями признаётся, что ФРФ-23 может служить в качестве биологического маркера минерального и костного нарушений при ХБП [37,93]. Повышение концентрации ФРФ-23 на начальных стадиях ХБП направлено на поддержание оптимального баланса фосфора, за счет увеличения выделения фосфора с мочой, снижения всасывания фосфора в желудочно-кишечном тракте, а также подавления выработки метаболита витамина Д - 1,25 гидроксиколекальциферола (1,25(ОН)2Д) 1,25(ОН)2Д3 [22,73]. На стадии выраженного снижения функции почек регистрируется многократное повышение уровня ФРФ-23 [263]. При заболеваниях почек имеется обратная зависимость между концентрациями 1,25-(ОН)2Д и ФРФ-23 в сыворотке крови. Как сказано, повышение концентрации ФРФ-23 при ХБП, направленное на поддержание нормального уровня фосфора, приводит к снижению выработки 1,25 (ОН)2Д, что приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза [26]. В свою очередь, ПТГ также принимает участие в поддержании оптимального уровня фосфора, но не только через выведение фосфора, но и уменьшая выведение кальция и стимулируя продукцию 1,25 (ОН)2Д. У больных с ХБП уменьшение числа нефронов сопровождается компенсаторным увеличением ПТГ в сыворотке крови. При снижении фильтрационной функции почек (СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) часто регистрируется гиперфосфатемия. У больных с ХБП при умеренном снижении СКФ уровень фосфора поддерживается на нормальном уровне, в частности, за счет гиперпродукции ФРФ-23 [320]. Тем не менее, при прогрессирующих заболеваниях почек наблюдается гиперфосфатемия, несмотря на повышение концентрации ФРФ-23. В результате длительной гиперфосфатемии развивается кальцификация сосудистой стенки,

происходит структурная модификация миокарда, которые напрямую объясняют связь между уровнем фосфора и развитием кардиоваскулярных событий [89]. У большинства больных с тяжелым снижением фильтрационной функции почек отмечается повышение концентрации ФРФ-23 и фосфора сыворотки крови. Накопленные данные продемонстрировали, что смертность у больных ТСХБП напрямую связана с концентрацией ФРФ-23, вне зависимости от уровня фосфора в крови [254].

Учитывая вышеизложенное, можно отметить, что при ХБП высокие уровни ФРФ-23 ассоциируются с прогрессированием почечной недостаточности и развитием сердечно-сосудистых осложнений.

### **1.3. Факторы, ассоциированные с развитием и прогрессированием хронической болезни почек в городской и сельской местности**

ХБП, как синдром имеет полиэтиологическую природу и взаимное влияние нескольких факторов, способствующих прогрессированию заболевания, а также присоединению ССО [85,136]. Факторы риска развития ССЗ и ХБП во многом совпадают [243]. Следовательно, разные показатели распространенности факторов риска у жителей городской и сельской местности определяют и разный вклад в формирование у них ХБП. Для жителей городской местности более характерна неблагоприятная экологическая ситуация, образ жизни и гиподинамия, а с другой стороны, у жителей городской местности выше экономические и социальные возможности. В сельской местности доступность медико-профилактической помощи ниже, причем это касается как urgentных ситуаций, так и плановой помощи и возможностей консультации у квалифицированных специалистов. Можно отметить, что статистика распространения ХБП в большинстве регионах мира связана с определенными трудностями [80,328]. Это объясняется тем, что долгие годы патология почек протекает в тени социально-значимых заболеваний, в том числе неинфекционных (НИЗ).

Хотя, на далекозашедших стадиях заболевания численность больных ХБП не всегда оценивается полноразмерно, так как, большинство из них погибают от ССО [40]. Ранее было показано, что смертность от болезней кровообращения среди сельского населения выше, чем среди городского [78]. В публикации Deidra C. Crews и соавторов была показана социальная нагрузка, а также доступность медицинской помощи лицам, страдающим ХБП [67]. Авторы отмечают, что распространённость ХБП находится в прямой зависимости от расы, географической среды, а также места и условий проживания [67]. По опубликованным данным, проживание в сельской местности является значимым фактором, ассоциированным с повышением риска ССО и смерти [78]. Общеизвестно, что курение является значимым фактором риска развития ХБП во всем мире и, по сведениям ВОЗ, к 2030 г. число смертей, обусловленных курением, может превысить 8 млн. [208]. В исследовании российских ученых показано, что распространённость курения у мужчин была выше среди жителей села (66,4%) в сравнении с горожанами (57,7%) [155]. Однако, в последующих работах были получены иные данные. Так, в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в 13 регионах Российской Федерации) распространённость курения среди жителей сельской и городской местности составила 25,4% и 25,8%, соответственно [12].

Территория КР расположена в северном полушарии и не имеет выхода к морю, причем большая её часть (90%) находится на высоте свыше 1500 метров над уровнем моря. При этом, изменение климата на территории КР происходит значительно быстрее, в отличие от стран, которые имеют доступ к морю и расположены в южном полушарии [54]. С другой стороны, возрастание среднегодовой температуры регистрируется практически одинаково по всей территории, за исключением Иссык-Кульской области [54]. Важно подчеркнуть, что именно в предгорных и горных регионах КР частота встречаемости первичной гломерулопатии сравнительно высокая. По последним данным, вклад традиционных факторов риска, таких как



нарушение жирового и углеводного обмена, АГ, гиперхолестеринемия (ГХС) и гиперурикемия весьма высок в формировании и прогрессировании ХБП. К тому же, указанные факторы риска широко распространены. Так, в некоторых исследованиях была зафиксирована высокая распространенность ГХС у жителей городской местности [50]. По данным другого исследования, ожирение встречалось чаще у жителей села, чем у жителей города, соответственно 35,6% и 34% [176]. В Республике Казахстан распространенность ГХС у городских жителей была выше, чем у сельских, соответственно 46,2% и 36,9% [50]. Полученные данные в программе межрегионального исследования ЭССЕ-РФ, указывают на высокую распространенность АГ среди жителей сельской местности [118]. Тогда как, по другим данным частота АГ была достоверно ниже в сельской популяции, чем в городской [49]. Ожирение, как фактор риска развития и прогрессирования почечных заболеваний, выявлялось сравнительно часто среди жителей сел [49]. В 2019 году М.Ю. Дудко с соавторами был проведен анализ и оценка распространенности ХБП среди жителей города Москвы. Как утверждают исследователи, среди населения Москвы отмечена высокая распространенность ХБП, особенно на ранних стадиях заболевания [39]. Точно определить масштабы распространенности ХБП не представляется возможным, однако вопросы эпидемиологии, касающиеся дисфункции почек, требуют дальнейших исследований, особенно с учетом места проживания.

### **1.3.1. Роль возрастных и половых различий в процессе формирования и прогрессирования хронической болезни почек**

Влияние возраста на формирование заболеваний почек общеизвестно. Так, с возрастом происходит замедление объема клубочковой фильтрации в результате уменьшения размеров почки, снижение почечного кровотока в корковом слое, гиалиноз клубочков, склеротические изменения в

интерстиции, а также атрофические изменения в чашечно-лоханочной системе [9]. В результате чего, суммарная функция почек снижается примерно на 35–50%. По-видимому, у лиц старших возрастных групп снижение функции почек происходит на фоне возникающих с возрастом морфологических изменений в почках и сопутствующих заболеваний. Как правило, с возрастом величина СКФ постепенно снижается (особенно после 40 лет) примерно на 1% в год, а СКФ у женщин обычно на 15% ниже, чем у мужчин, имеющих такой же уровень креатинина крови. В то же время, с увеличением возраста и снижением СКФ, в организме больного формируется целый ряд биохимических сдвигов, практически полностью совпадающих с так называемыми неклассическими, или нетрадиционными факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [85,87,139]. Нужно отметить, что с возрастом снижается эластичность почечных артерий, которая сопровождается ростом сосудистой жесткости, приводящей к ежегодному уменьшению функции почек в среднем на 1% после 50-летнего возраста [33]. Закономерно также увеличение числа сопутствующих заболеваний с возрастом. При увеличении возраста на каждые десять лет вероятность развития таких заболеваний как АГ, СД и ИБС повышается в несколько раз, поэтому и частота встречаемости ХБП увеличивается с возрастом. Если в молодом возрасте ХБП встречается реже, то в пожилом возрасте распространенность ХБП составляет примерно 36%. Ранее было показано, что у лиц в возрасте 20 лет с избыточным весом, риск развития ХБП был в три раза выше даже после коррекции АГ и СД [304]. Распространенность ХБП среди лиц мужского пола намного выше, что объясняется более выраженной частотой встречаемости факторов риска ССЗ (курение, ГХС, АГ, ожирение) у мужчин. Начиная со среднего возраста (45 – 59 лет) факторы риска ХБП увеличиваются, особенно они становятся выраженными в пожилом возрасте (60 – 74 лет). Очевидно, что мужской пол - это наибольший риск развития и прогрессирования почечных заболеваний. Таким образом, при исследовании процессов формирования и

прогрессирования ХБП следует учитывать возраст-ассоциированные и половые различия.

### **1.3.2. Избыточная масса тела и ожирение как факторы, ассоциированные с развитием и прогрессированием хронической болезни почек**

В РФ более 60% взрослого населения имеет избыточный вес и около 26% - ожирение [78] или каждый четвертый россиянин имеет избыточный вес [10]. Что касается КР, то в 2018 г. заболеваемость ожирением и другими видами избыточного питания на 100 тыс. населения составляла 206,5 и 191,7, соответственно. Ожидаемая продолжительность жизни при показателе индекса массы тела (ИМТ)  $>40\text{кг/м}^2$ , то есть, масса тела превышена на 45-50% от нормальных ее значений, сокращается на 9 лет у женщин и на 12 лет - у мужчин. В мире около 3,4 млн. взрослых людей ежегодно умирают в результате изменения в обмене жиров, то есть, избыточной массы тела и ожирения [138]. В ближайшие годы численность людей, страдающих ожирением и избыточным весом, составит 1 млрд. и 2,7 млрд., соответственно [78,182]. Популяционное исследование среди 100 тыс. человек, проводившееся в Японии, установило возрастание частоты терминальной ХБП на 30% по мере увеличения ИМТ [169,313]. В программе популяционного регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) II, высокий показатель ИМТ был сопряжен с увеличением относительного риска ТСХБП в 2,3 раза по отношению к лицам с нормальной массой тела [244]. В 2017 г. Всемирный День Почки был посвящен проблеме взаимосвязи ожирения и заболеваний почек. Обусловлено это было тем, что растущая распространенность ожирения оказывает значительное влияние и на риск развития и течения ХБП [141,142,169]. Так, высокий ИМТ является одним из наиболее значимых факторов риска формирования и прогрессирования ХБП. У лиц без

предсуществующих заболеваний почек повышение ИМТ ассоциировано с появлением альбуминурии и протеинурии, причем высокая степень ожирения может быть связана со снижением СКФ [154,264].

В публикации Е.Ю. Федоровой и соавторов было отмечено, что избыток жира в абдоминальной области способствует компрессии почечной ткани [146]. В дополнение к этому, повышенное накопление внеклеточного матрикса в ткани почек приводит к изменению интратенальной гемодинамики. По данным ряда авторов, у лиц с центральным ожирением отмечается повышение внутрибрюшного давления [146]. Это приводит к сдавлению сосудистых сплетений и паренхимы почек, а также мочеточников. Нередко при ожирении забрюшинная клетчатка инкапсулирует почки, плотно прилипает к почечной капсуле и вторгается в синусы, вызывая дополнительное сжатие и рост интратенального давления [147]. Показано, что ишемия является фактором прогрессирования поражения почек. Снижение перфузии почек способствует развитию воспалительного процесса и фиброза в интерстициальной ткани почек [147]. Есть данные, что в условиях ухудшения кровоснабжения почек происходит нарушение процесса апоптоза клеток канальцевого эпителия и клубочков [169]. В условиях гипоксии активируются факторы роста и усиливается продукция эндотелина-1, цитокинов, которые неизбежно приводят к интерстициальному фиброзу [228]. С другой стороны, ожирение может являться предрасполагающим фактором развития фокально-сегментарного гломерулосклероза. А при иммуноглобулин-А - нефропатии ожирение увеличивает риск развития АГ, протеинурии, тяжелых гистологических повреждений, худшей почечной выживаемости [229]. Воспалительные и функциональные изменения в почках при высоком ИМТ связывают с метаболической активностью висцеральной жировой ткани [142,144]. Многими исследованиями показано прямое повреждающее действие секретируемых адипоцитами пептидных веществ (лептин, резистин и цитокины) на структуру ткани почек и эндотелий сосудов. Так, в жировой

ткани продуцируется более 30 биологически активных веществ и пептидных факторов [228].

Концентрация лептина тесно коррелирует с уровнем интерлейкина (IL)-6, триглицеридов и С-реактивного белка крови (СРБ), а также окружностью талии. У лиц с ожирением отмечается резистентность к лептину, сопровождающаяся его гиперпродукцией [131]. Показано, что у больных С3-С5 стадиями ХБП уровень лептина прямо сопряжен с массой тела [228]. Лептин оказывает прямое повреждающее действие на структуру почек и, тем самым, провоцирует снижение их фильтрационной функции [304]. Из последних данных показано, что при абдоминальном ожирении гиперлептинемия сопряжена с микроальбминурией [304]. При хронической гиперлептинемии отмечается повышенный синтез коллагена IV типа, что сопровождается формированием фокального сегментарного гломерулосклероза и развитием протеинурии [154]. У больных с ожирением лептин усиливает продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками, что приводит к развитию фиброгенеза в почечной паренхиме. Одновременно лептин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиоцитов [265]. В условиях гиперлептинемии активируется окислительный стресс, что приводит к еще большему повреждению мезангиальных клеток клубочков [304]. При ожирении резистентность к лептину запускает процесс кальцификации сосудов из-за аккумуляции холестерина клетками сосудистой стенки и повышения тонуса симпатической нервной системы [154]. Более того, гиперлептинемия связана с АГ и СД. Лептин оказывает множественные эффекты - начиная с участия в воспалительных реакциях и заканчивая тканевым повреждением [258]. Рецепторы к лептину расположены в клетках канальцевого эпителия. В ряде исследований была выявлена достоверная отрицательная корреляция высоких уровней лептина и резистина со снижением СКФ, что подтверждает негативную ассоциацию между этими параметрами [138]. Было также установлено, что снижение СКФ сопровождается увеличением экскреции

белка с мочой [234,238]. Недавно опубликованное проспективное когортное исследование с участием 2645 взрослых в среднем и пожилом возрасте без признаков дисфункции почек в моделях многомерной логистической регрессии показало, что наивысший уровень лептина в сыворотке крови был значительно связан с риском ХБП (отношение шансов 1,42;  $p = 0,034$ ) [228]. Интересно отметить, что в данном исследовании концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и высокочувствительного СРБ положительно коррелировали с уровнем лептина среди мужчин. В условиях гиперлептинемии активируется пролиферация мезангиоцитов, увеличивается продукция медиаторов фиброгенеза. Нужно отметить, что гиперлептинемия обладает антинатрийуритическим действием и усиливает инсулинорезистентность [228]. Следовательно, повышенный уровень лептина можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень у пациентов с ХБП.

У лиц с избыточной массой тела и ожирением в процесс формирования ХБП вносит свой вклад и резистин, концентрация которого повышается при увеличении массы жировой ткани [24,305]. Уровень резистина повышается по мере прогрессирования ХБП и обратно коррелирует со СКФ [304]. Высокие уровни резистина в крови сопровождаются увеличением синтеза провоспалительных цитокинов. Так, продукция резистина положительно коррелирует с содержанием фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), IL-6, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы типа  $A_2$  и другими факторами, которые служат индикаторами воспалительного процесса [24].

Группа исследователей во главе с И.Н. Бобковой оценивали уровень сывороточного резистина у 69 больных с различными степенями ожирения и установили его возможные взаимосвязи с метаболическими показателями и проявлениями ХБП [18]. Было показано, что у больных с крайне выраженной степенью ожирения существует отрицательная корреляционная связь между концентрацией резистина и СКФ ( $r = - 0,435$ ,  $p = 0,043$ ) [18]. М.М. Батюшин и соавторы проанализировали влияние резистина на эффективность терапии

ХГН. Исследователи продемонстрировали, что высокие уровни резистина ассоциировались с более тяжелым течением хронического гломерулонефрита, преимущественно с нефротическим синдромом и большей потребностью в глюкокортикостероидах и диуретиках [15]. Кроме того, резистин является провоспалительным фактором, вызывающим перестройку сосудистой стенки. Резистин участвует в активации синтеза эндотелина-1, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, снижает продукцию оксида азота [211]. С другой стороны, резистин увеличивает экспрессию VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) и MCP-1 (Monocytic Chemotactic Protein-1) [18,24].

Таким образом, в силу своей значимости в становлении и развитии ожирения, ХБП должна стать объектом пристального внимания клинициста, а исследование уровня лептина, резистина и адипонектина при нарушении жирового обмена имеет очень важное значение и заслуживает большего внимания как с точки зрения клинико-диагностической оценки, так и с точки зрения приложения терапевтического воздействия.

### **1.3.3. Артериальная гипертензия и риск развития хронической болезни почек**

Распространенность АГ как в РФ, так и в КР - одна из самых высоких в евроазиатском регионе. Так, в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, выполненного в 12 регионах РФ, были обследованы 20 652 жителя в возрасте 25–65 лет, где АГ была диагностирована у 10 347 (50,2%) больных, из них 3987 (51,1%) были мужчинами и 6360 (49,7%) женщинами [121]. В КР распространенность АГ изучена среди населения малых городов и сельской местности А.Г. Полупановым и соавторами [124]. Как утверждают исследователи, распространенность АГ составила среди лиц 18–65 лет 44%: 33,2% у мужчин и 46,7% у женщин. По отчетам эпидемиологических работ 67–71% больных ХБП имеют повышенное

артериальное давление (АД), а у пожилых она встречается в 82% случаев [227]. По другим данным, частота АГ возрастает при снижении функции почек, достигая 35,8% при С1 стадии ХБП, 48,1% – С2 стадии, 59,9% – С3 стадии и 84,1% – С4-С5 стадиях [152]. К тому же, на распространенность, тяжесть и контроль АГ влияют множество факторов [36], в частности, этиология ХБП, наличие и степень альбуминурии/протеинурии в момент верификации заболевания, генетические и эпигенетические, социально-экономические факторы, образ жизни, а также место проживания больного – городская либо сельская местность. В одном из исследований установлено, что уровень альбуминурии является независимым предиктором развития АГ в общей популяции [289]. Ранее исследователи И.М. Кутырина и соавторы установили зависимость распространенности АГ от морфологического типа гломерулопатии с преобладанием форм, сопровождающихся активным иммунным воспалением и выраженными склеротическими изменениями: в 97% случаев – при мезангиокапиллярном и в 84% – диффузном фибропластическом гломерулонефрите [73]. АГ, без сомнения, является ведущей медико-социальной проблемой современности, роль которой в формировании и прогрессировании ХБП, а также присоединения ССО продолжает расти, несмотря на огромное внимание, уделяемое этой проблеме научным сообществом и практическими врачами [62,63,82]. С одной стороны – АГ сама по себе со временем ухудшает функцию почек [152]. С другой стороны, ХБП могут быть причиной АГ. В клинической практике повышение АД, равное 140/90 мм рт.ст. и более, чаще может быть первым проявлением ХБП. По мере снижения СКФ чаще регистрируется АГ, сопутствующая ХБП. Следовательно, на отдаленных стадиях почечной недостаточности АГ отмечается у каждого второго больного с ХБП. Опубликованные данные показывают, что уровни как систолического, так и диастолического АД коррелируют с развитием и прогрессированием ХБП, причем уровень систолического АД является даже более сильным фактором риска почечной недостаточности [287]. Так, рост уровня системного АД сопровождается



повышением давления в капиллярах клубочков, что приводит к увеличению фильтрации белка через базальную мембрану. При АГ повреждение эндотелия сосудов клубочкового аппарата почек запускает продукцию провоспалительных цитокинов и других растворимых медиаторов, вызывая в конечном итоге, замещение нормальной почечной ткани фиброзной. Установлено, что ведущая роль при этом принадлежит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), основным эффектором которой является ангиотензин II (АТ). Последний считается мощнейшим прессорным фактором организма. В присутствии АТ-II ускоряются пролиферация мезангиальных, интерстициальных клеток паренхимы почек, миграция моноцитов и макрофагов. Определенный вклад в формирование ХБП у больных с АГ вносят эндотелиальная дисфункция, ухудшение упруго-эластических свойств ренальных сосудов и связанные с ними атеросклеротические изменения [290,293]. Изменения интраваскулярного кровотока наблюдаются еще на ранней стадии АГ. По данным исследований индекс резистентности коррелирует в большей степени с возрастом больных, длительностью АГ, уровнем систолического и среднего АД, а также степенью АГ [126]. Прирост индекса резистентности может служить ранним маркером начинающегося гломерулосклероза и, в конечном счете — почечной недостаточности при АГ [213,311]. Имеется свидетельство, что лица с высокой вариабельностью систолического АД, преимущественно в дневные часы, имеют более высокий индекс резистентности по данным ультразвуковой доплерографии сосудов почек. Индекс резистентности положительно коррелирует с уровнем сосудистой жесткости при АГ [230]. Хроническая гиперактивация симпатической нервной системы сопровождается усилением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, которое связано с перемещением белков, выполняющих функцию апикального  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  - обменника, из субапикальных эндосом в мембраны щеточной каемки [70]. В ранее опубликованном исследовании установлено, что длительная симпатическая стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов эпителия

почечных канальцев сопровождается увеличением синтеза и гиперэкспрессией белков, осуществляющих котранспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $2\text{Cl}^-$  в апикальных мембранах клеток, расположенных в восходящем колене петель Генле [241]. У больных АГ наблюдается тубулоинтерстициальное воспаление, тяжесть которого дополнительно определяет уровень АД, так как, нарушается обработка натрия в проксимальном канальце нефрона [249]. Кроме того, при АГ внутрипочечная гиперпродукция АТ-II приводит к активации окислительного стресса и развитию тубулоинтерстициального фиброза [175,322]. Имеющиеся сведения показывают, что при АГ изменения мочевого осадка характерны не всегда, наблюдается умеренная гиперкреатининемия, а прогрессирование почечной недостаточности происходит относительно медленно. Таким образом, синдром АГ может быть как причиной, так и следствием заболеваний почек, а взаимоотношения повышенного АД и поражения почек носят многогранный характер.

#### **1.3.4. Роль центральной гемодинамики, сосудистой жесткости и показателей отраженной волны в процессе формирования хронической болезни почек**

Сердечно-сосудистые осложнения, как ведущая причина смерти больных с ТСХБП, продемонстрировали ассоциацию заболеваний почек с повышенным сердечно-сосудистым риском [85,136]. В этой связи, ранняя диагностика и профилактика ССЗ при ХБП являются предметом интенсивного изучения у исследователей и клиницистов, так как показано, что коррекция кардиоваскулярных нарушений на начальной стадии ХБП заметно улучшает функцию почек и одновременно сокращает риск смертности на этапе лечения диализом [85,243]. В этом направлении особый интерес вызывают исследования роли центрального артериального давления (ЦАД) и артериальной жесткости в прогрессировании ХБП. Важность такого, относительно нового маркера, как ЦАД, подчеркивалась неоднократно в

последние годы. Измерение ЦАД вызывает большой интерес в связи с тем, что оно может иметь иное значение для прогнозирования сердечно-сосудистых событий и наступления терминальной стадии почечной недостаточности, чем АД, измеренное на плечевой артерии [327]. ЦАД – это давление в аорте и сонных артериях, причем оно, как правило, ниже, чем периферическое. В отличие от периферического АД, уровень центрального (аортального) давления модулируется эластическими характеристиками крупных артерий, а также структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла и, таким образом, по мнению некоторых авторов, ЦАД является более информативным показателем, отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла [321]. Форма пульсовой волны складывается из давления приходящей волны, создаваемой сокращением желудочков, и отраженной волны [321]. Ее следует анализировать на центральном уровне, т.е. в восходящей аорте, так как она отражает истинную нагрузку, приходящую на сердце, головной мозг, почки и крупные артерии [125]. Феномен отраженной волны можно количественно оценить с помощью индекса усиления, который рассчитывается как разница между 1 и 2-м систолическими пиками, выраженная в процентах к пульсовому давлению, лучше с поправкой на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Из-за различного наложения приходящей и отраженной волн давления в артериальном русле систолическое и пульсовое давления в аорте могут отличаться от измеренного стандартным способом давления в плечевой артерии. Исследование SHS (Strong Heart Study) подтверждает, что у больных с высоким риском ЦАД имеет преимущество над пульсовым давлением на плечевой артерии в качестве предиктора возникновения сердечно-сосудистых событий. Так, показатель ЦАД более 50 мм рт. ст. был независимым предиктором возникновения ССО [314,315]. Именно снижение ЦАД, но не АД в плечевой артерии, ассоциируется с уменьшением массы гипертрофированного миокарда левого желудочка (ЛЖ) [321]. Следует

отметить, что в данном наблюдательном исследовании были представлены больные с АГ и СД 2-го типа. Кроме того, результаты этого исследования показали, что ЦАД сохраняло свое прогностическое значение после поправки на возраст, пол и другие общеизвестные факторы риска (1,11, 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,20;  $p=0,013$ ). Примечательно, что вторым независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов оказался индекс аортальной жесткости (1,06, 95% ДИ 1,00–1,11;  $p=0,046$ ) [286]. Немаловажным аспектом в изучении ЦАД является также формирование давления в сосудах системы ренального и церебрального кровообращения, так как почки и головной мозг, в отличие от других органов, имеют низкое системное сопротивление сосудов [321]. Пульсовая волна «проникает» намного глубже в систему микроциркуляции ренального и церебрального кровообращения. Увеличение величины ЦАД является весомым фактором повреждающего действия пульсовой волны на сосудистую стенку, развития атеросклероза, атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки в сосудах почек и головного мозга. Все это является непосредственной причиной развития ССО и при ХБП, что и определяет высокую смертность на этапе терапии диализом. Кроме того, существует предположение о потенциальной связи новых показателей центральной гемодинамики с почечным кровотоком [186]. Таким образом, циркуляция в почечных клубочках находится под угрозой, когда приносящие артериолы не функционируют как защитный барьер. Как показано в ряде исследований *in vivo*, это оказывается наиболее актуальным для систолического АД, так как приносящие артериолы очень быстро отвечают сужением в ответ на повреждение, связанные с увеличением систолического АД [126,213]. При этом негативный ответ практически отсутствует, когда повышено только диастолическое АД [193]. Увеличение показателя ЦАД создает нагрузку на миокард ЛЖ и свидетельствует о существовании скрытой миокардиальной дисфункции [192]. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) выявлено, что уровень ЦАД на фоне лечения связан с ЧСС:

чем меньше была ЧСС, тем больше – величина ЦАД. Кроме того, уменьшение ЧСС на 10 ударов минуту, согласно отчетам ASCOT, способствует повышению ЦАД на 3 мм рт. ст. [152]. Следовательно, чрезмерное снижение ЧСС при ХБП, особенно в ночное время, увеличивает ЦАД и ухудшает азотовыделительную функцию почек. Выявлена связь величины ЦАД в аорте со степенью гипертрофии сосудистой стенки и выраженностью атеросклероза в сонной артерии [213]. При этом ЦАД отражает нагрузку на ЛЖ и тесно коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ независимо от возраста и уровня среднего АД [325], а ЦАД в сонной артерии – с толщиной стенки ЛЖ [213].

Развитие артериальной жёсткости при ХБП представляет собой длительный процесс структурных изменений вязкоупругих свойств биоматериала средней оболочки стенки аорты [13,104,324]. Эти изменения происходят на ранних стадиях почечной недостаточности и прогрессируют параллельно со снижением функции почек, что приводит к гипертрофии, утолщению и склерозированию артериальной стенки. Повышение артериальной жёсткости рассматривается также в качестве основного патогенетического механизма гипертрофии ЛЖ, субэндокардиальной гипоперфузии и застойной сердечной недостаточности [333]. Поэтому неудивительно, что по данным проспективных когортных исследований аортальная скорость пульсовой волны (СПВ) – прямой маркер жёсткости аорты – служила мощным предсказателем кардиоваскулярной и общей смертности в нескольких популяциях больных [93,310], в том числе в популяции больных с ХБП [184]. Помимо хорошо документированного влияния артериальной жёсткости на желудочковую нагрузку, передача по ходу движения крови повышенного потока и пульсации давления до уровня микроциркуляции может играть существенную роль и в содействии поражению других чувствительных органов [297]. Это может иметь особое значение для прогрессирования повреждения почек, как имеющих уникальные особенности почечных микрососудов (то есть, непрерывная и

пассивная почечная перфузия, низкое входное сопротивление почечных микрососудов, сниженное отражение волны на уровне почек), которые делают почки особенно уязвимыми к повреждающему действию чрезмерной передачи пульсирующей энергии к клубочкам [308]. На этой основе, более ранние исследования предполагали наличие обратной связи между СПВ аорты и СКФ у больных с или без ХБП [300]. Проведённые в течение последних лет проспективные когортные исследования с оценкой "жестких" конечных точек поражения почек продвинули наши знания, предоставив доказательства того, что повышенная жёсткость сосудов тесно связана с темпом падения СКФ и является предиктором прогрессирования почечного поражения в ТСХБП, требующую проведения ЗПТ [300]. Пролиферативные, воспалительные и фибротические действия АТ-II на сосудистую сеть являются еще одним фактором, участвующим в патогенезе артериальной ригидности при ХБП [291]. Следует отметить, что чрезмерная активация РААС является общей чертой и основным механистическим путём прогрессирования повреждения почек у пациентов с ХБП [213]. АТ-II снижает синтез эластина, способствует образованию и отложению коллагена, а также гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) [293]. Одномоментные исследования продемонстрировали, что блокада РААС облегчает деградацию эластина и уменьшает содержание коллагена в стенке аорты, что приводит к снижению артериальной жёсткости АД-независимым образом [188,277,332]. Важно отметить, что эти благотворные эффекты на структуру артериальной стенки, полученные на экспериментальной модели, были подтверждены в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, где ингибирование РААС фармакологическими средствами способствовало регрессии атеросклеротического процесса у больных АГ с или без ХБП [152,213,273].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется повышением уровня циркулирующих эндотелиальных микрочастиц и эндотелиальных клеток, оторвавшихся от стенки сосуда наряду с повреждёнными эндотелиальными

клетками-предшественниками, отражающих дисбаланс между разрушением и регенерацией эпителия [213]. Эндотелиальная дисфункция является ранним событием в естественном процессе ХБП и представляется еще одним фактором, способствующим атеросклеротическому процессу у почечных больных [334]. На молекулярном уровне, эндотелин-1, мощный вазоконстриктор эндотелиального происхождения, который чрезмерно выражен при ХБП, способствует сосудистому воспалению и усиливает неблагоприятное артериальное ремоделирование через стимуляцию компонентов внеклеточного матрикса и факторов роста [195,206,247]. Помимо влияния на структуру артериальной стенки, NO-индуцированные изменения тонуса ГМКС являются функциональными регуляторами жёсткости локальной артерии в естественных условиях [197]. В этом контексте, клинические исследования продемонстрировали наличие обратной связи между эндотелий-зависимой поток-опосредованной вазодилатацией на уровне плечевой артерии и СПВ аорты у больных с ХБП [259]. Сосудистое воспаление представляет другой патогенетический механизм атеросклеротического процесса при ТСХБП. Этот путь может быть особенно важным, так как на поздней стадии ХБП, содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, как правило, существенно выше, чем при других хронических заболеваниях, что связано как со снижением почечного клиренса, так и повышенной их продукцией, в результате чего развивается состояние «персистирующего воспаления» [275,323]. При воспалении сосудистой стенки происходит гиперпродукция матричных металлопротеиназ (ММП) клеток, такие как, ММП-2 и ММП-9 типа. В результате чего, как было показано, изменяется состав протеогликанов и повышается инфильтрация сосудистой стенки воспалительными клетками вокруг *vasa vasorum*, что в конечном итоге вызывает микро-сосудистую ишемию [189,235]. По данным экспериментальных работ было выявлено, что провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8, ФНО-альфа), которые продуцируются макрофагами, усиливают

костно-бластную дифференциацию ГМКС, тем самым, способствуя развитию артериальной кальцификации [200,239]. В ряде наблюдательных исследований были получены весомые доказательства того, что повышение жесткости сосудов ассоциировано с более быстрым снижением фильтрационной функции почек и более высоким риском начала ЗПТ у преддиализных больных с ХБП [213]. Повышение аортальной жесткости сопровождается прогрессированием ХБП у лиц с умеренным и тяжелым снижением функции почек и это было отражено в публикациях последних лет [277]. В других исследованиях установлено, что ухудшение аортальной жесткости (аортальная СПВ) было тесно связано с ростом концентрации креатинина (мера изменения СКФ за период наблюдения), с одной стороны, и являлось независимым предиктором ухудшения почечной выживаемости – с другой. В частности, у лиц с ХБП и повышенной аортальной жесткостью, наблюдалось более быстрое снижение фильтрационной функции почек и развитие диализ-потребной стадии заболевания [184,185]. Связь увеличения аугментационного индекса ( $A_{ix}$ ) и аугментационного давления с повышением рисков удвоения содержания креатинина сыворотки крови, развития потребности в ЗПТ за период наблюдения (3,6 года) у 111 больных на стадии 3-4 ХБП получены в исследовании Т. Weber и соавт. [324]. По литературным данным, аугментационное давление и  $A_{ix}$  являются косвенными признаками артериальной ригидности. Данный факт позволяет предположить, что нарушенные амортизационные функции сосудов из-за раннего возвращения отражённых волн, могут быть также причастны к чрезмерной доставке пульсирующей энергии в клубочки почек [213]. В исследовании S.C. Chen с соавторами [192] оценивалась связь между плече-лодыжечной СПВ (плСПВ) и прогрессированием ХБП в течение 1-2 летнего периода наблюдения у 145 больных на 3-5 стадиях заболевания. В этой же работе продемонстрировано, что плСПВ обратно пропорционально связана со снижением фильтрационной функции почек и является независимым предиктором композиционного результата прогрессии в ТСХБП или смерти



[192]. Эти данные были подтверждены в другом исследовании, где 167 больных на 3 стадии ХБП проспективно наблюдались в течение более 2 лет [191]. Больные с более тяжелым снижением СКФ, как правило, были старшего возраста, чаще страдали СД 2-го типа, а также исходно имели более высокий уровень плСПВ и более сниженную фракцию выброса ЛЖ, в отличие от тех, которые имели более медленное снижение ренальной функции. В другой работе, Н. Su и соавторы [307], изучено прогностическое значение повышенной жёсткости сосудистой стенки в прогрессировании повреждения почек у 363 больных (о.Тайвань) на 3-4 стадиях ХБП. Больные, которые находились на самом высоком тертиле базовой плСПВ имели более высокий годовой темп снижения фильтрационной функции почек, по сравнению с больными, имеющие низкий тертил плСПВ. Более подробные сведения о ремоделировании сосудов при заболеваниях почек и его влиянии на прогрессирование ренального поражения были представлены в когортном исследовании Nephrotest, где оценивались данные аортальной СПВ и параметры жесткости сонных артерий у 180 больных на 3-4 стадиях ХБП [308]. Результаты наблюдения, проведенного в течение 3,1 года, показали повышение жёсткости сонных артерий, в отличие от СПВ аорты, которая оставалась стабильной в течение долгого времени. Следует отметить, что чрезмерное повышение напряжения сосудистой стенки было связано с более высоким риском развития терминальной почечной недостаточности за период наблюдения. Однако, аортальная СПВ самостоятельно не оказывала прогностических ассоциаций с риском прогрессирования ХБП [267,308].

Также в 2-х недавно опубликованных наблюдательных исследованиях зафиксирована связь между артериальной жёсткостью и снижением фильтрационной почечной функции. В первом, 577 больных СД 2-го типа со средней СКФ 91 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдались проспективно в течение 12 месяцев; плече-лодыжечная СПВ была обратно пропорционально связана с ежегодным изменением СКФ и быстрым снижением фильтрационной функции почек [304]. Во втором исследовании, где было включено 913 лиц

со средним уровнем СКФ  $84 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , как аортальная, так и плечелодыжечная СПВ не демонстрировали связь с повышенным риском быстрого подъема креатинина сыворотки крови в течение 3,2 года наблюдения [308]. Ради справедливости следует отметить, что в рамках данного исследования был выявлен прирост плечевого пульсового давления с более высоким уровнем быстрого снижения функции почек в динамике наблюдения [308]. Нужно подчеркнуть, что это исследование выполнялось в ретроспективном дизайне, поэтому нельзя исключать возможность систематической ошибки, связанной с регистрацией.

R. Bouchi и соавторы [184] в ходе динамического наблюдения (медиана наблюдения 5.9 лет) за 461 японскими больными, страдающими СД 2-го типа и ХБП (СКФ  $84,2 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), выявили значительную ассоциацию СПВ аорты с темпом снижения СКФ. Как утверждают исследователи, повышение СПВ аорты было связано с возрастанием риска прогрессирования нормоальбуминурии в микроальбуминурию среди больных, с одной стороны, и повышением частоты эпизодов макроальбуминурии среди лиц, находящихся в состоянии микроальбуминурии – с другой [184]. В последующем исследовании было продемонстрировано влияние сосудистой жёсткости на быстрое снижение функции почек (определяется как СКФ потеря  $> 3 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  в год), а также на прогрессирование ХБП (определяется как снижение СКФ  $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) у 2129 пожилых лиц, которые участвовали в исследовании здоровья ABC и имели исходную СКФ  $79 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  [255]. Установлено, что после медианы наблюдения в 8.9 лет, аортальная СПВ не предсказывала исход в быстрое снижение функции почек, но была связана с повышенным риском формирования ХБП. Плечевое пульсовое давление демонстрировало ассоциацию как с быстрым снижением СКФ, так и развитием новых случаев ХБП [233,255]. Также в исследовании, включающем 2053 лиц среднего возраста с нормальной функцией почек и отсутствием альбуминурии в момент исследования, Tomiyama H. и соавторы [313] показали, что плСПВ была связана с высоким темпом снижения СКФ,

а также с повышенным риском развития терминальной почечной недостаточности за период 5,6 летнего наблюдения.

### **1.3.5. Нарушения углеводного, липидного и пуринового обменов как факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек**

Хроническая гипергликемия является одной из ведущих причин риска развития и прогрессирования ХБП [85,136]. По сведениям ВОЗ, за последние 34 лет, количество людей, страдающих СД, выросло со 108 млн. до 422 млн. В странах с низким, а также со средним уровнем дохода распространенность СД растет быстрее, чем в странах с высоким уровнем дохода. Только в 2019г. СД стал непосредственной причиной 1,5 млн. случаев смерти. РФ находится на пятом месте по заболеваемости СД. Так, по данным анализа заболеваемости СД, в РФ в 2017 г. зарегистрирован 260 771 новый случай СД, из них СД 1-го типа – 8757 больных (3,4%), СД 2-го типа – 235 655 больных (90,3%), другие типы СД – 16 359 больных (6,3%). В то же время показатели заболеваемости СД на 100 тыс. населения составили: СД 1-го типа – 7,0 и СД 2-го типа – 185,2 [35]. Согласно отчету ВОЗ доля лиц с СД в возрасте от 20 до 79 лет в КР составила 6,1%. Исследователи О.В. Руина и соавторы (2019) подчеркивают, что к 2040 г. число лиц с СД достигнет более 640 млн. человек, причем около 90% будут составлять лица с СД 2-го типа [130]. Тогда как по прогнозам International Diabetes Federation к 2040 г. численность людей с СД увеличится и достигнет 477,9 млн. в городской местности и 163,9 млн. в сельской местности [222]. В подтверждение этому могут служить результаты некоторых исследований по распространенности ХБП среди лиц с СД: в городской местности она составила 37,2% [237], а в сельских районах – 24,3– 25,3% [222]. Увеличение заболеваемости СД 2-го типа, соответственно, сопровождается и ростом частоты новых случаев ХБП [202]. Как подчеркивает М.В. Шестакова, самые ранние изменения почечных структур обнаруживаются уже в первые месяцы дебюта СД, и они нарастают

по мере длительности заболевания [156]. Имеется свидетельство, что поражение почек развивается примерно у 40% больных, страдающих СД 2-го и у 30% - при СД 1-го типа [222]. Нужно подчеркнуть, что около 10% смертей среди лиц с СД 2-го типа связаны с почечной недостаточностью [322]. Согласно данным литературы, распространенность ХБП и почечной недостаточности среди больных с СД составляет 35,4% [234]. Как указано в международных клинических рекомендациях, при СД развивается узелковое или диффузное поражение клубочкового аппарата почек, приводящее к развитию ТСХБП и необходимости применения ЗПТ: диализа, трансплантации почки. Результатом негативного воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почку, модулируемого генетическими факторами, является диабетическая нефропатия (ДН), которая продолжает занимать ведущие позиции в структуре осложнений больных с диабетом [45,95,129]. В исследовании, проведенном Xin-Xin Zhang и соавторами (2020) в Китае среди 79 364 лиц с СД 2-го типа распространенность ДН составила 21,8% (95% ДИ: 18,5–25,4%). Анализ, выполненный в подгруппах, показал, что частота ДН значительно варьирует в зависимости от длительности заболевания, причем распространенность ДН имеет географические и гендерные различия [329]. Есть исследования, где показано, что среди больных с СД 1-го типа и ДН преобладали больные женского пола (68 девочек и 46 мальчиков) по сравнению с лицами без ДН [167]. В исследовании К.А. Elhefnawy и А.М. Elsayed (2019) среди 151 больного с СД 2-го типа альбуминурия и протеинурия выявлялись в 31,8 и 7,9%, соответственно. Как отмечают авторы, среди обследованных больных 53,6% относятся к группе низкого риска прогрессирования ХБП, 9,9% – к группе умеренного риска, а 36,4% – к группе высокого риска [202]. По данным отдельных работ, лабораторные признаки ДН среди больных с СД 2-го типа выявлялись в 23% случаев [167]. В кросс-секционном исследовании J. Jitraknatee, С. Ruengorn и S. Nochaiwong были изучены распространенность и факторы риска ХБП среди 1096 больных с СД 2-го типа в период с октября

2016 г. по сентябрь 2017 г. Распространенность ХБП определялась на основе расчетной СКФ и составила 24,4%. При этом у 11,4% выявлялась 3«а» стадия ХБП, у 6,8% – 3«б» стадия, у 44,6% – 4-я стадия и 1,6% больных – 5-я стадия заболевания [225]. В настоящее время ДН встречается примерно у 50% лиц, страдающих СД, и является ведущей причиной ТСХБП [34,35]. Ренальный порог определяется энзимной системой тубулярного эпителия и, следовательно, в значительной степени индивидуален. По данным разных авторов, ренальный порог для глюкозы у взрослого человека в физиологических условиях составляет 8,8–10 ммоль/л и снижается с возрастом (из-за снижения реабсорбции). Обратное всасывание глюкозы канальцевым аппаратом почек за одну минуту колеблется от 200 до 350 мг. При хронической гипергликемии в гломерулярном фильтрате концентрация глюкозы повышается и, поскольку в канальцы поступит больше глюкозы, то часть ее не сможет реабсорбироваться и выделиться с мочой [231,232]. Исследователи Л.В. Куценко, И.В. Зорин и А.А. Вялкова (2018) сообщают, что при СД 1-го типа хроническая гипергликемия повышает окислительный стресс и неферментное гликирование белков, активирует протеинкиназу С, митоген-активирующую протеинкиназу, действие факторов роста, вазоактивных факторов, провоспалительных цитокинов, вызывающих повреждение почечной ткани [74]. В конечном итоге, это ведет к развитию гипертрофии почек и аккумуляции внеклеточного матрикса [66]. Последствиями действия продуктов необратимого гликозилирования являются изменение не только структуры и функции базальной мембраны клубочков и канальцев, но и структуры и функции сосудистой стенки, что снижает клиренс из кровотока атерогенных липидов [329]. При хронической гипергликемии происходит активация перекисного окисления липидов, повышение секреции цитокинов и активация пролиферации клеток [331]. И.И. Дедов и соавторы исследовали прогностические факторы, определяющие риск прогрессирования ДН у лиц СД 1-го и 2-го типов с длительностью заболевания более 20 лет [34]. Установлено, что независимым

фактором риска развития микроальбуминурии при СД 1-го и 2-го типов является также уровень HbA<sub>1c</sub> [34]. Как отмечено в международных рекомендациях, у больных СД и нефропатией необходимо добиваться индивидуального целевого уровня HbA<sub>1c</sub> в пределах 6,5–7,0%. Так как, она позволяет максимально снижать темпы развития и прогрессирования ХБП независимо от типа СД [298]. Согласно положениям NKF/KDOQI для профилактики развития и прогрессирования микрососудистых осложнений, включая ДН, показатель HbA<sub>1c</sub> должен быть менее 7,0%. Хотя при прогрессировании ДН до стадии почечной недостаточности связь с качеством контроля гликемии утрачивается, и на первый план среди факторов риска выходят АГ, дислипидемия и выраженность анемического синдрома. Ж.В. Шуцкая проанализировала клинико-эпидемиологические показатели 615 больных с СД 1-го типа. Как утверждает автор, к неблагоприятным метаболическим факторам, определяющим развитие ДН у детей и подростков с СД 1-го типа, следует отнести высокую степень хронической гипергликемии в дебюте заболевания [163].

Известно, что наряду с хронической гипергликемией, нарушения метаболизма липидов являются факторами риска развития и прогрессирования почечной недостаточности. М.Е. Стаценко и С.В. Туркина, обобщая литературные данные по ХБП диабетической природы, отмечают, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛНП) проникают через поврежденный эндотелий капилляров почечных клубочков, после чего захватываются мезангиальными клетками с образованием пенистых клеток, вокруг которых начинают формироваться коллагеновые волокна [4,143]. На сегодня позитивным является то, что сформулирована ключевая идея профилактики, заключающаяся не столько в оценке позиций тех или иных отдельных факторов риска, сколько в оценке степени нефринурии, уровней подоцитурии, коллагена IV типа, цитокинов и факторов роста [163]. В результате длительной гиперлипидемии и гипергликемии развиваются структурно-функциональные изменения в подоцитах, которые носят

название «подоцитопатия». Согласно последним исследованиям, признаками подоцитопатии считаются сглаживание ножек подоцитов с нарушением проницаемости щелевидной диафрагмы, гипертрофия, апоптоз, отслоение подоцитов от базальной мембраны клубочков со смыванием их в мочевое пространство и появлением в моче как целых клеток (подоцитурия), так и его структурных белков (нефрина и подоцина) [19]. Следствием устойчивой гипергликемии является уменьшение числа подоцитов в клубочке – подоцитопения. Усиливающаяся в результате повреждений фильтрация белка может приводить к избыточной секреции канальцевым эпителием специфического ренального фактора фиброза [7]. Усиленная экскреция нефрина с мочой как показатель тяжести повреждения клеток клубочков позволяет судить о подоцитопатии [19]. Группа исследователей из клиники имени Е.М. Тареева установила, что у больных с СД при нормоальбуминурии экскреция с мочой нефрина и подоцина повышена у 63 и 78% больных. Эти данные свидетельствуют, что подоциты при СД повреждаются гораздо раньше, чем нарушается целостность клубочкового барьера [77]. Следовательно, определение уровней в моче нефрина и подоцина может применяться для ранней, доклинической диагностики ХБП и мониторинга дисфункции клубочкового аппарата почек при СД [220,237]. Нарушение метаболизма липидов весьма характерно для больных с ХБП. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что ГХС при ХБП ускоряет прогрессирование почечной недостаточности, а также присоединение ССО [85,94,96,106,113,136,243]. Липидмодифицирующая терапия с использованием статинов достоверно замедляет прогрессирование ХБП и связанные с ней ССО. Полученные данные свидетельствуют о том, что центральным иницирующим событием атеросклероза является накопление холестерина ЛНП, а также апо-липопротеин В содержащих липопротеинов, богатых холестерином, в артериальной стенке [134, 210]. В опубликованном документе ЕОК/ЕОА подчеркнуто, что ССЗ атеросклеротического генеза, ответственны более чем за 4 млн. смертей

ежегодно в Европейских странах. По вине ССЗ атеросклеротического генеза погибает больше женщин (2,2 млн.), чем мужчин (1,8 млн.). Хотя в возрасте до 65 лет частота сердечно-сосудистых смертей выше среди мужчин (490 тыс. против 193 тыс.) [210]. Как в общей популяции, так и в популяции больных ХБП прогностически неблагоприятным считаются повышение содержания общего холестерина, холестерина ЛНП, триглицеридов и снижение уровня ХС ЛВП. Был проведен ряд клинических исследований для оценки роли липидов в прогрессировании ХБП, в которых получены разнонаправленные результаты. Давно известно о независимой ассоциации между высокими уровнями холестерина ЛНП и снижением функции почек. Повышенное отношение ЛНП/ЛВП ( $>4,4$ ) способствует более быстрой потере функции почек. В другом исследовании (период наблюдения 14 лет) E.S. Schaeffner и соавторы продемонстрировали значительную связь между аномальными параметрами общего холестерина, такими как низкий уровень холестерина ЛВП, и развитием дисфункции почек [296]. Высокий уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина ЛВП являются независимыми факторами риска развития ХБП [105]. В РФ проблемы нарушения метаболизма липидов при ХБП детально исследованы в работах А.В. Смирнова [134] и И.Б. Колиной [64]. По сведениям исследователей, при нефротическом синдроме наблюдается гиперлипидемия IIa, IIb и IV типов [134, 210]. Исследование, выполненное на территории КР, показало высокую распространенность нарушений липидного обмена среди населения г. Бишкек [86]. Так, среди 2088 жителей города 48,4% обследованных имели повышенный уровень общего холестерина ( $\geq 5,2$  ммоль/л). Распространенность ГХС среди женщин была выше (52,3%), чем среди мужчин (43,6%). С возрастом частота встречаемости ГХС нарастала. ГХС служит лабораторным проявлением активности почечного процесса [86]. Результаты экспериментальных работ продемонстрировали, что мезангиальные клетки клубочков содержат на своей поверхности рецепторы к ЛНП, связывают и окисляют их, что запускает продукцию



провоспалительных цитокинов и ростовых факторов. Давно установлено, что провоспалительные цитокины и ростовые факторы стимулируют пролиферацию мезангия и формирование гломерулосклероза [210]. В условиях устойчивой гиперлипидемии наблюдается снижение выработки защитных протеогликанов и коллагенолитических ферментов, которые влияют на процессы образования мезангиального матрикса, что приводит к ослаблению фагоцитарных свойств мезангиоцитов, а мезангий «перегружается» макромолекулами. Кроме того, у больных с ГХС отмечается накопление липопротеинов в базальной мембране клеток клубочков, которые связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны и нейтрализуют ее отрицательный заряд, способствуя повышению проницаемости базальной мембраны для белков [134]. В то же время, фильтрующиеся в клубочках липопротеины, осаждаются в канальцах почек, что приводит к повреждению тубулоинтерстициальной ткани, вызывая склероз интерстиция и развитие почечной недостаточности. При длительной и избыточной депозиции крупных липидных включений макрофаги, мезангиальные клетки, а также эпителиальные клетки канальцев в интерстиции приобретают вид «пенистых» [285]. У больных с ДН происходит связывание мезангиальными клетками гликозилированных частиц ЛНП, которые особенно подвержены перекисному окислению. При длительном течении ГХС происходит окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами и пенистыми клетками, что приводит к снижению СКФ и активации локальной РААС [112,278]. В результате чего повышается системное АД и внутриклубочковое давление в интактных нефронах, способствуя, таким образом, развитию гломерулосклероза. Ранее полагалось, что наибольшее повреждение клубочков почек вызывает высокий уровень общего ХС сыворотки. Так как, гиперхолестериновая диета у экспериментальных животных вызывает появление в клубочках липидных депозитов, моноцитарной инфильтрации и гиперклеточности мезангия, увеличение мезангиального матрикса. Параллельно росту уровня общего ХС увеличивается экскреция белка с

мочой и количество склерозированных клубочков [20,210].

Не менее важный вклад в формирование и прогрессирование ХБП вносит нарушение пуринового обмена. Повышенный уровень мочевой кислоты (МК) как первичного характера, так и обусловленный другими факторами, например, ожирением или ТСХБП, является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых событий, а увеличение концентрации МК даже на 1 мг/дл ассоциируется с ростом частоты ИБС на 48% [204]. Практически каждый третий больной с подагрой погибает от ССЗ, связанных с атеросклерозом. Уровень МК > 360 мкмоль/л рассматривается как гиперурикемия. При повышении содержания МК в крови > 360 мкмоль/л или > 6 мг/дл, независимо от пола, наблюдается ее кристаллизация в физиологических условиях, а при уровне выше 404 мкмоль/л или > 6,8 мг/дл ионы МК начинают осаждаться с формированием кристаллов, которые могут откладываться в различных тканях [42]. Частота гиперурикемии увеличивается с возрастом, особенно после 30 лет у мужчин и после 50 лет – у женщин [204]. Распространенность гиперурикемии в развитых странах достигает до 20%. По сведениям Е.В. Макаренко, гиперурикемия наблюдается примерно в 5 раз чаще, чем подагра, поэтому большое число лиц имеет бессимптомную гиперурикемию [76]. Общеизвестно, что выведение МК из организма происходит через почки. Как указано в публикации Т.Н. Халфина с коллегами ураты не связываются с белками, поэтому они свободно фильтруются в почечных клубочках [150]. Фазы реабсорбции, секреции и постсекреторной реабсорбции МК происходят в проксимальном канальце. Процессы реабсорбции и секреции МК осуществляются за счет специфических молекул – транспортеров (URAT1, GLUT9a, GLUT9b), расположенных на щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев. Установлено, что бессимптомная гиперурикемия тесно связана как с ранним развитием дисфункции почек, так и с ТСХБП [150,151,306]. При ХБП отмечается снижение экскреции МК. Интересно отметить, что уровень МК у пациентов с ХБП обычно увеличен, но является

ли это причиной или следствием сниженной функции почек, остается предметом дискуссий. При нефрогенной гиперлипидемии триглицериды стимулируют продукцию МК [331]. С другой стороны, ХБП часто ассоциируется с ожирением, АГ, СД, ИБС и сердечной недостаточностью, что также повышает риски подагры [207]. Многие исследователи утверждают, что гиперурикемия провоцирует повреждение эндотелия клубочков, снижает продукцию оксида азота эндотелиальными клетками и вызывает вазоконстрикцию [274]. Стойкая гиперурикемия запускает активацию локальной РААС в почках, что сопровождается гиперпродукцией АТ-II и других вазоактивных веществ [17,291]. В некоторых публикациях подчеркнуто, что подагра отождествляется с развитием хронического кристалл-индуцированного воспаления, сохраняющегося и в период между приступами артрита, особенно у больных с тяжелым течением заболевания, которое служит одной из причин развития эндотелиальной дисфункции и прогрессии атеросклероза [41,42]. Имеются данные и о том, что гиперурикемия вызывает сужение почечных сосудов, участвует в развитии дисфункции эндотелия и коррелирует с активностью РААС [261]. Кроме того, МК может стимулировать пролиферацию ГМКС и окислительный стресс [293]. Существуют также сообщения о связи между уровнем МК и тяжестью атеросклероза среди лиц старших возрастных групп. У этой категории больных гиперурикемия, через окисление липопротеинов в атеросклеротической бляшке, может приводить к прогрессированию ХБП ишемической природы. В свою очередь, атерогенная дислипидемия ассоциируется с гиперурикемией. В ряде работ показано, что МК оказывает влияние на содержание холестерина ЛНП [210]. Есть сведения, что при длительном течении подагры наблюдаются изменения в интиме и мышечном слое сосудистой стенки, которая становится чувствительной к соли и нечувствительной – к уратам [213]. При ХБП и наличии почечной недостаточности, после поправки на пол, возраст, СД, АГ и СКФ уровень МК >7,2 мг/дл ассоциируется с утолщением стенки почечных сосудов и их

гиалинозом, соответствующим ремоделированию артерий [201,224]. В результате структурной перестройки отмечается повышение жесткости сосудов [137,201]. Имеется тесная взаимосвязь между уменьшением СПВ сонной и бедренной артерий и более высокими уровнями МК, причем в основном у женщин [321]. Увеличение жесткости крупных артерий и замедление артериальных волн являются важными факторами, определяющими величину почечного кровотока и СКФ [321]. В последние годы активно обсуждается роль МК как компонента метаболического синдрома и хронического воспаления [71]. Лица с высоким уровнем МК имеют значительно более высокий уровень агрессивных цитокинов, а также более высокие показатели окислительного стресса [321]. Системное воспаление и гиперпродукция цитокинов рассматриваются как наиболее важные механизмы, с помощью которых гиперурикемия оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку клубочков. В условиях стойкой гиперурикемии при низкой кислотности мочи создаются оптимальные условия для образования кристаллов моноурата натрия, стимулирующих NLR3 инфламмасому, что затем путем активации фермента каспазы 1 приводит к секреции и последующему высвобождению провоспалительных цитокинов, индуцирующих развитие хронического воспаления, которое вызывает повреждение почечных канальцев и формирование тубулоинтерстициального фиброза [228]. У больных с подагрой микрокристаллы моноурата натрия покрыты опсонизирующими белками, что приводит к активации Toll-like рецепторов 2 и 4 типов и инициации воспалительного процесса. Провоспалительные цитокины, секретируемые моноцитами и синовиоцитами, способствуют переходу локального воспалительного процесса в системный [204]. Считается, что хроническое системное воспаление вызывает повреждение кровеносных сосудов эндотелия [204]. В результате в сосудистой стенке тормозится синтез оксида азота, что способствует повреждению афферентных артериол, сужению сосудов почек и развитию постоянной натрий-чувствительной АГ

[293]. Следовательно, повреждение преклубочковых артериол негативно влияет на почечный ауторегуляторный ответ и гломерулярную гипертензию [115]. Одновременно в условиях сниженного синтеза оксида азота развивается гипертрофия мышечной оболочки сосудов [204]. Хронический системный воспалительный процесс усиливает атеросклеротические изменения [244]. В некоторых исследованиях у лиц с ХБП исходная концентрация МК в сыворотке крови прямо пропорционально коррелировала со скоростью снижения функции почек [271]. Взаимосвязь сохранялась и после поправки на пол, возраст, базовый уровень СКФ, величину АД, базовую концентрацию альбумина и использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти данные, основанные на результатах проспективного исследования 1269 больных, показали, кроме того, двукратное независимое увеличение относительного риска развития ХБП при уровне МК  $\geq 6$  мг/дл [204]. Убедительная роль гиперурикемии в развитии и прогрессировании ХБП была обобщена в систематических мета-анализах [285]. Обсуждая проблемы подагры, как фактора риска ХБП, важно отметить роль нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), бесконтрольное применение которых оказывает негативное влияние на ренальную функцию. Больным, страдающим оксалатной нефропатией с синдромом хронической боли в суставах, целесообразно использование НПВП под контролем функции почек. Многими исследованиями установлено, что негативный эффект НПВП в почке реализуется посредством вазоспастических реакций, прямого тубулотоксического действия и цитокинового дисбаланса [28]. Так, при длительном применении НПВП наблюдаются сосудистое ремоделирование, активация коллагенообразования, истончения канальцев с формированием тубулоинтерстициального фиброза [204]. Д.Д. Гельмутдинов и Н.В. Воронина исследовали динамику функции почек и мочевого синдрома при применении курсовых доз диклофенака (3 гр) и целекоксиба (6 гр) у женщин 45–60 лет, страдающих оксалатной нефропатией с 1–2 стадией ХБП и

первичным гоноартрозом [31]. Показано, что целекоксиб оказывает меньшую нефротоксичность, чем диклофенак. Если последний вызывал обострение нефропатии, усиление оксалатно-кальциевой кристаллурии, появление микрогематурии и протеинурии, то целекоксиб приводил только к снижению фильтрационной функции почек, не вызывая преобразований мочевого осадка [31]. В обзорном исследовании С.С. Постникова и соавторов (2015) отмечено, что влияние НПВП на функцию клубочков опосредуется через гемодинамические механизмы – изменение тонуса афферентных и эфферентных артериол посредством блокады вазодилатирующих простагландинов в почках [127]. Кроме того, метаболиты НПВП способны накапливаться в сосочках и, при достижении порогового уровня, вызывать переокисление липидов с повреждением ткани. Важно помнить, что большее число заболеваний или диагнозов ассоциируется с большим числом препаратов и более высокой степенью нарушения функции почек; наличие предшествовавшей патологии почек у пациентов достоверно увеличивает риск развития нефротоксичности препаратов при подагре. ХБП, развивающаяся при подагре, характеризуется медленно прогрессирующим течением, клиническими проявлениями рецидивов в периоды обострения с массивной оксалатно-кальциевой кристаллурией, гематурией и/или протеинурией [127]. Нормализация уровня МК коррелирует с уменьшением протеинурии и улучшением функции почек [148,204]. При непрерывно-рецидивирующем течении подагры формируются тубулярные дисфункции. Отмечено, что при давности болезни более 20 лет морфологически выявляются признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита со вторичным фибросклеротическим поражением клубочков [29]. В основе возможных патогенетических механизмов прямого токсического действия НПВП и повреждения интерстициальных клеток метаболитами лекарств могут лежать изменения ковалентных связей белков цитоплазмы и ядер клеток, а также нарушение синтеза липидов [31,32]. Механизмы, посредством которых подагра самостоятельно повышает риск ХБП, роль

уратов как таковых, окислительная нагрузка, подагрическое воспаление, отложение кристаллов в тканях сосудов и внутриклеточные метаболические состояния у пациентов с подагрой - это области активного исследования.

### **1.3.6. Анемический синдром как фактор, ассоциированный с развитием и прогрессированием хронической болезни почек**

Почечная анемия относится к модифицируемым факторам риска прогрессирования ХБП и характеризуется снижением уровней гемоглобина (Hb), гематокрита и числа циркулирующих эритроцитов. Нефрогенная анемия, в основном, обусловлена недостаточным производством эритроцитов вследствие дефицита эритропоэтина (ЭПО). У большинства больных с ХБП при снижении фильтрационной функции почек ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> развивается анемия [158,160]. Однако, у 25% больных ХБП анемия отмечается и при сохранной СКФ [253]. При этом у больных с почечной недостаточностью регистрируют значительно более низкие уровни ЭПО по сравнению с лицами, имеющими аналогичные степени анемии, но сохранную функцию почек [280]. Низкий уровень ЭПО является не только причиной формирования анемии, но и отражает степень тяжести нарушения общих почечных функций. Гипоксия стимулирует выработку ЭПО, приводя к возрастанию его уровня в плазме более чем в тысячи раз (до 30 МЕ/мкл) [284]. В клинической практике для диагностики почечной анемии не требуется исследование уровня ЭПО в сыворотке крови, поскольку имеется прямая корреляция между выраженностью анемии и степенью снижения функции почек [160]. В современной литературе накопилось достаточно сведений о диагностической и прогностической ценности изучения параметров красной крови при ХБП [284]. Разработанные и клинически апробированные рекомендации по ведению больных с ХБП позволили провести сравнительный анализ периферической крови при ХБП на ее

разных стадиях. Показано, что малокровие при ХБП связано с прогрессированием заболевания, а устранение анемического синдрома напротив, достоверно продлевает преддиализный период [160]. Данный факт нашел подтверждение и в ряде других исследований [216]. В программе исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III у 1% обследованных здоровых лиц со СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была зарегистрирована анемия. В то же время в группе больных ХБП со СКФ  $> 50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, снижение уровня Hb менее 120 г/л было отмечено у 25% участников исследования [284]. При ХБП в стадии гиперкреатинемии анемия у мужчин начинается несколько раньше, чем у женщин. По-видимому, это объясняется угнетающим влиянием андрогенов на эритропоэз [158]. Среди женщин выраженность нефрогенной анемии меньше, что может быть обусловлено более низким уровнем андрогенов, меньшей приверженностью к никотину и высокобелковой пище. Мужчины с терминальной почечной недостаточностью в большей степени страдают от негативного влияния анемии на сердечно-сосудистую систему, потому что имеют более выраженное падение Hb. Но при стабильном снижении фильтрационной функции почек половые различия в становлении анемии уже стираются [160].

В 2006 г. исследователи из научно-исследовательского института нефрологии г. Санкт-Петербурга [38] на основании изучения клинико-лабораторных данных больных с ХБП (n=1659) в додиализном периоде продемонстрировали, что развитие анемии на ранних стадиях ХБП не является редкостью. Также авторами установлено, что более 33% лиц с ХБП и анемией приходится на долю С1 – С2 стадий заболевания. Кроме того, ими показано, что при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> анемия выявляется у каждого десятого мужчины и каждой пятой женщины с ХБП. Напротив, при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, содержание Hb у лиц разного пола становилось практически одинаковым. Изучая прогностическое значение анемии у больных СД (n=3015), P. Vlagopoulos и др. [321] выявили, что у лиц с



нефропатией наличие анемии ассоциировалось с увеличением риска инфаркта миокарда в 1,6 раза, церебрального инсульта - в 1,8 раза и смерти от любых причин - в 1,9 раза. В то же время у больных без нефропатии, наличие анемии не сопровождалось увеличением риска каких-либо ССО. В другом исследовании, проведенном в Эндокринологическом научном центре Российской АМН [157], анемия регистрировалась у каждого пятого больного без поражения почек, тогда как у лиц с нефропатией - у каждого третьего больного. При этом, частота анемии возрастала по мере прогрессирования патологии почек: у лиц с сохранной азотовыделительной функцией почек она составила 24,5%, а при начальном и умеренном снижении СКФ частота анемии выросла до 54,2% [157]. По отчетам исследований ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) и RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) [294], наличие анемии позволяло не только предсказать быстрое прогрессирование поражения почек у больных с ХБП, но и служило фактором риска ССО. Патофизиологические эффекты ренальной анемии весьма разнообразны. Так, персистирующая анемия приводит к чрезмерной активации симпатической нервной системы, которая, в свою очередь, способствует росту давления в гломерулах, усиливая экскрецию белка с мочой [77]. Установлено, что при нефротической протеинурии нередко регистрируют значительные потери ЭПО, трансферрина и ионизированного железа в составе пула белков, выделяемых с мочой [60,157,160]. Другим, дополнительным и важным механизмом влияния анемии на ХБП, видимо, является тканевая гипоксия. Сниженное количество эритроцитов приводит к снижению доставки кислорода к тканям, в том числе и к почкам, то есть к гипоксии [212]. В результате стимулируются эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток канальцев и высвобождение провоспалительных молекул и медиаторов фиброза, то есть, активируется основной, по мнению многих авторов, механизм прогрессирования патологического процесса в почках – интерстициальный фиброз [79,85,196]. Экспрессия в почечных

воспалительных инфильтратах активированными макрофагами АТ-II, СРБ, провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул приводит к генерализованной дисфункции эндотелия – ключевому звену патогенеза как атеросклероза, так и гломерулосклероза [160]. Гиперпродукция СРБ при анемии является важным условием реализации нефропатогенного и атерогенного эффекта АТ-II – с одной стороны и усиления секреции вазопрессина и ФНО-альфа – с другой [284]. В условиях малокровия происходит стимуляция симпатической активности, снижается почечный кровоток и СКФ. Изменения канальцев и интерстиция почек обычно рассматриваются как вторичный феномен, вызванный анемией. Кроме того, развитию интерстициального фиброза при анемии способствует активация синтеза АТ-II в почках. АТ-II повышает синтез фибронектина и коллагена первого типа в фибробластах почечного интерстиция [2,136], усиливает апоптоз клеток канальцев и интерстиция при ХБП [244]. Порочный круг патофизиологических взаимосвязей заболевания почек, анемии и сердечно-сосудистой патологии был назван «кардиоренальный анемический синдром» [160]. Уменьшение уровня Hb на 10 г/л приводит к увеличению риска дилатации ЛЖ на 42%, сердечной недостаточности – на 18% и летального исхода – на 14% [244]. Широко известное исследование ARIC подтвердило, что анемия может способствовать увеличению риска смерти у больных уже с III стадией ХБП, имеющих атеросклероз коронарных артерий сердца [294]. В стадии гиперкреатинемии у больных с ХБП часто ангиографически подтверждается атеросклеротическое поражение субэпикардальных коронарных артерий. Малокровие у таких больных провоцирует ранимость атероматозных бляшек, ухудшая эндотелий-зависимую вазодилатацию. В другом ретроспективном исследовании также было обнаружено, что анемия является самостоятельным фактором риска госпитализации или смерти у больных ХБП как в додиализном периоде, так и у диализных больных [85], у которых при развитии анемии отмечено увеличение смертности на 33-45% [160]. Таким образом, анемия при ХБП способствует более быстрому

развитию сердечно-сосудистых осложнений и укорочению додиализного периода заболевания.

### **1.3.7. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в процессе прогрессирования хронической болезни почек**

В 1974 году R.J. Shalhoub и соавторы впервые описали повреждающее воздействие воспалительных цитокинов на почечную ткань [299]. Рядом исследований было установлено, что воспалительные цитокины могут синтезироваться эпителием проксимальных канальцев. Они оказывают парали или аутокринное влияние на клетки-мишени, стимулируя процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, роста и секреции [303]. В последующих работах было продемонстрировано, что при изменении структуры клубочков, интерстиция и околососудистой зоны могут экспрессироваться различного рода рецепторы к цитокинам, запуская тем самым воспаление и дальнейшее прогрессирование патологических изменений [312]. Интерстициальный фиброз и нефросклероз как морфо-функциональные компоненты прогрессирования ХБП, сопровождаются накоплением макрофагиальных клеток и моноцитов в почечной паренхиме [307]. В результате чего, поддерживается «воспаление низкой интенсивности», которая в сочетании с метаболическими и гемодинамическими факторами приводит к дальнейшему снижению СКФ [2,133].

Цитокины, в частности ФНО-альфа или кахексин, принимают непосредственное участие в развитии ХБП. ФНО-альфа является провоспалительным цитокином и синтезируется в основном моноцитами и макрофагами [88]. В настоящее время считается доказанным, что ФНО-альфа как провоспалительный цитокин ассоциирован не только с формированием

иммунного ответа, но и с развитием атеросклероза, эндотелиальной дисфункцией, инсулинорезистентностью, нарушениями коагуляционного каскада [228]. Показано, что ФНО-альфа стимулирует рост фибробластов и запускает развитие интерстициального фиброза и нефрофиброза, в том числе. Особо следует отметить, что биологическая активность ФНО-альфа осуществляется через специфические рецепторы миелоидного (TNF, R-I) и эпителиального (TNF, R-II) типов [206]. Так, рецепторы к ФНО-альфа были обнаружены во всех тканях и органах, кроме эритроцитов. В проведенном когортном исследовании R.L. Amdur и соавторов в 2016 г. было установлено, что при ХБП, наряду с гипоальбуминемией и гиперфибриногенемией, повышение концентрации ФНО-альфа ассоциируется с ухудшением азотовыделительной функции почек в будущем [110,111,173]. Более высокий уровень СРБ с увеличением экспрессии рецепторов R-II типа связан с прогрессированием ХБП [206]. Неблагоприятная роль увеличения числа рецепторов ФНО-альфа в развитии ССО у больных с ХБП была продемонстрирована в проспективном исследовании [252]. Исследователи N.Y. Alwahaibi и соавторы в 2016 г. провели сравнительный анализ содержания цитокинов у больных, страдающих терминальной почечной недостаточностью и находящихся на гемодиализе и иммуносупрессивной терапии, а также у здоровых лиц [172]. Достоверно высокие концентрации цитокинов были отмечены среди больных, получающих лечение гемодиализом и иммуносупрессивными препаратами [183]. Уровень ФНО-альфа повышается с возрастом и связан с ХБП, особенно ишемической этиологии [196]. Отмечено, что ФНО-альфа способствует развитию нарушений метаболизма липидов за счет повышения уровня триглицеридов, общего холестерина, а также холестерина ЛНП и снижения концентрации холестерина ЛВП [210]. Высокий уровень ФНО-альфа у больных с ХБП сопряжен с низким лодыжечно-плечевым индексом, указывающим на периферический атеросклероз, а также повышением индекса резистивности интратенальных сосудов у пожилых [184]. Отрицательные эффекты ФНО-

альфа сводятся к тому, что он не только способствует развитию и прогрессированию атеросклероза, но и является фактором высокого риска возникновения тромбоэмболических осложнений путем стимуляции синтеза СРБ, фибриногена, а также лейкоцитов [210]. ФНО-альфа повышает пролиферацию гладкомышечных клеток и способствует адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, тем самым усиливая экспрессию молекул клеточной адгезии. С другой стороны, ФНО-альфа стимулирует эндотелиальную дисфункцию клубочков почек и увеличивает проницаемость эндотелия, способствуя миграции лейкоцитов в сосудистую стенку [2,269]. Повышенная сосудистая проницаемость влечет за собой усиление экскреции белка с мочой. Исследователи A. MacCio и C. Madeddu продемонстрировали, что ФНО-альфа участвует в механизме регуляции синтеза ЭПО в ответ на гипоксический стимул, а также снижает чувствительность клеток эритроидного ряда к воздействию ЭПО [253]. Вместе с тем, стимуляция синтеза активных форм кислорода под воздействием ФНО-альфа тоже вносит свой вклад в снижение выработки ЭПО. Высокие уровни ФНО-альфа у больных с ХБП сопровождаются активацией локальной формы РААС, что приводит к увеличению содержания коллагена IV типа и апоптозу мезангиальных клеток [160]. В историческом плане достаточно давно установлена прямая взаимосвязь между уровнем ФНО-альфа и концентрацией креатинина в крови, а также тяжестью ХБП [286,288]. В почках ФНО-альфа также усиливает экспрессию реактивных радикалов кислорода, липидов и молекул адгезии, стимулирует патологическое накопление матрикса и прокоагулянтную активность клеток эндотелия [160]. Имеются сведения, что повышение уровня ФНО-альфа в сыворотке крови можно рассматривать как специфичный маркер иммунного воспаления, а также острого пиелонефрита и перехода его в хроническую стадию [312]. Увеличение экскреции с мочой ФНО-альфа на фоне снижения IL-10 с сохранением стабильно высоких концентраций трансформирующих ростовых факторов- $\beta$ 1 является маркером воспаления и фиброза при

иммунных и неиммунных нефропатиях [252]. В проспективном исследовании повышенные уровни ФНО-альфа, фибриногена и сниженный альбумин сыворотки демонстрировали ассоциацию с быстрой потерей фильтрационной функции почек у больных с ХБП [229]. Таким образом, повышенные уровни ФНО-альфа способствуют более быстрому снижению СКФ и прогрессированию ХБП.

Молекулярно-клеточные механизмы влияния IL-6 на функцию почек описаны С. Luttricken и соавторами в 1994 г. [250]. В дальнейшем, непосредственное участие IL-6 в процессе прогрессирования ХБП были подтверждены результатами ряда исследований [262]. В норме в почечной ткани IL-6 отсутствует, а его содержание в сыворотке крови колеблется в пределах 1-2 пг/мл [282]. IL-6 как ключевой цитокин воспаления продуцируется активированными моноцитами/макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками, а также мезангиальными и эпителиальными клетками канальцев почек [166,262]. Было обнаружено, что рецепторы к IL-6 локализованы на поверхности мезангиальных клетках [168]. Что свидетельствует об активизации иммунного процесса в почечной ткани под влиянием этого цитокина [295]. Роль IL-6 в пролиферативных и воспалительных процессах в ткани почек хорошо продемонстрирована в работе И.А. Ракитянской с соавторами в 1998 г. [128]. В многочисленных поперечно-срезовых исследованиях также показано, что секреция IL-6 умеренно повышена при хроническом слабо выраженном воспалительном процессе, характерном для ХБП [2,312,252]. Как и ФНО-альфа, IL-6 считается полифункциональным цитокином. В исследованиях было показано, что увеличение содержание IL-6 сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов и повышением продукции тромбоцитарного фактора роста [217]. IL-6, как гликопротеин, состоит из 184 аминокислот и реализует свое действие путем образования рецепторного комплекса на поверхности клеток. Структура рецепторов IL-6 состоит из двух частей: специфического рецептора IL-6 и неспецифического

трансмембранного рецептора CD-130 [215]. Имеется два вида специфического рецептора ИЛ-6: связанный с мембраной клеток (ИЛ-6R) и растворимый, свободно циркулирующий в крови (ИЛ-6Rs). Оба рецептора активируются при присоединении ИЛ-6. Полагают, что чувствительность этих двух видов рецепторов довольно высокая и практически схожая [183,215]. Установлено, что повышение содержание ИЛ-6 наблюдается при ожирении и СД 2-го типа [172]. В мышцах и жировой ткани ИЛ-6 стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела, а в печени является главным стимулятором синтеза белков острой фазы [2,173,196]. Кроме того, данный цитокин стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, а также лейкопоэз [200].

ИЛ-10 является важным цитокином, противодействующим воспалению [2], а также оказывающим, главным образом, противовоспалительный эффект. ИЛ-10 вырабатывается макрофагами, Т хелперами 2-го типа и В клетками. В почках ИЛ-10 продуцируется эндотелиальными и мезангиальными клетками [303]. По данным I. Sinuani и соавторов ИЛ-10 играет существенную роль в регуляции и поддержании оптимальной функции почек [303]. Между тем, в единичных наблюдениях показано, что высокие уровни ИЛ-10 могут вызывать отложение иммунных комплексов в мезангии и, тем самым, способствовать прогрессированию повреждения клубочков. Противовоспалительный эффект ИЛ-10 заключается в торможении высвобождения провоспалительных цитокинов Т хелперами 1-го типа. ИЛ-10 является защитным фактором для эндотелия сосудов, т.к. он ослабляет эффекты АТ-II, активированного продуктами окислительного стресса [307], и восстанавливает активность синтазы оксида азота, подавленное индукторами эндотелиальной дисфункции [326]. Кроме того, ИЛ-10 принимает участие в регуляции роста и дифференцировки мезангиальных клеток. Равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами определяет не только тяжесть и исход ХБП, но и присоединение ССО [2,3,88,316]. При ХБП и наличии почечной недостаточности отмечается сниженный уровень противовоспалительных цитокинов

[88,97,99,110,170,171]. У больных с ХБП и сниженным уровнем IL-10 наблюдается прогрессирование почечной недостаточности. Объясняются это тем, что в физиологических условиях IL-10 подавляет синтез ФНО-альфа, следовательно, ингибирует воспалительные процессы.

### **Заключение**

Обобщая изложенные выше данные, следует подчеркнуть, что механизмы формирования и прогрессирования ХБП носят многогранный характер и включают множество факторов, приводящих к развитию нефросклероза. В настоящее время механизмы прогрессирования ХБП подразделяются на гемодинамические, метаболические, коагуляционные и клеточно-молекулярные. Учитывая растущую популяцию больных с заболеваниями почек, а также с целью стратификации риска ТСХБП и ССО необходимо изучить вклад отдельных факторов риска в формирование и прогрессирование ХБП в зависимости от места проживания, в городской и сельской местности КР.



## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Планирование и дизайн исследования**

Исследование проводилось с сентября 2016 г. по сентябрь 2021 г. на клинической базе кафедры терапии №2 КРСУ имени Первого президента России Б.Н. Ельцина. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. Протокол диссертационного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом КГМА имени И.К. Ахунбаева (протокол одобрения № 6 от 11 декабря 2017 г). Для решения поставленной цели и реализации задач было проведено планирование исследования. На начало 2021 года в КР численность населения составила 6 636 803 человека, из них 34,4% городское и 65,6% сельское. Жители страны сосредоточены в 31 городе, 40 районах и 453 сельских местностях [54]. Расчет объема выборки исходил из того, что в КР сельское население преобладает над городским и в городах проживает свыше 2 млн. человек, в сельской местности – почти 4 млн. [54]. Бишкек является крупным городом и столицей КР, где сосредоточены многопрофильные республиканские лечебно-профилактические учреждения, которые в значительной степени покрывают потребности населения в специализированной нефрологической помощи. В связи с этим, полученные данные о частота встречаемости стадий ХБП можно считать вполне репрезентативными для отечественной популяции. В исследование включены данные анализа амбулаторных медицинских карт и историй болезни больных, находящихся в стационарах. Кроме того, дополнительно проанализированы архивные данные (истории болезни) терапевтических отделений Национального Госпиталя при МЗ КР.

Дизайн исследования показан на рисунке 1.

Исследование состояло из нескольких этапов.

На 1-ом этапе исследования у обследуемых жителей КР (n=1403), помимо места их проживания, нами регистрировались следующие показатели: пол, возраст, рост, вес, клинический анализ мочи, содержание креатинина и цистатина С сыворотки крови. На этом этапе у всех обследуемых лиц установлены различные факторы риска развития и прогрессирования ХБП (ожирение, АГ, СД, ИБС, хроническая СН, подагра, ХОБЛ и т.д.). Оценка функции почек проводилась с использованием формул Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [244] и F.J. Hoek [219]. На первом этапе участниками исследования служили амбулаторные больные.

На 2-ом этапе у 1403 больных изучалась величина ИМТ, уровни систолического, диастолического АД, ЧСС, Нь, общего холестерина, холестерина ЛВП, холестерина ЛНП, триглицеридов, СРБ, мочевой кислоты, калия, кальция, натрия, фосфора, паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы в крови, потери белка в утренней порции мочи, креатинина и цистатина С сыворотки крови с определением расчетной СКФ. В рамках третьего этапа исследования были проанализированы факторы риска и прогрессирования ХБП в зависимости от места проживания.

При распределении обследованных лиц с ХБП на жителей городской и сельской местности КР учитывалось постоянное проживание участников исследования в городских условиях в течение не менее десяти лет. На втором и третьем этапах в исследовании принимали участие как амбулаторные, так и стационарные больные. В рамках четвертого этапа исследования анализировалось состояние жесткости сосудистой стенки и величина центрального АД у больных с ХБП в городской и сельской местности.

**Методика проведения исследования ЦАД и показателей жесткости сосудов.** Исследование параметров жесткости сосудов и ЦАД проводилось на аппарате «АнгиоСкан-01», выпущенном компанией «АнгиоСкан-Электроникс» (Российская Федерация). Согласно требованиям, при подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов за 24 ч до исследования исключались курение, прием медикаментов, кофеина,

алкоголя, стимулирующие факторы, в том числе и физические нагрузки. Во время исследования больных на аппарате «АнгиоСкан-01» определялись следующие показатели жесткости сосудов:

- индекс аугментации ( $A_{ix}$ , %);
- индекс жесткости ( $SI$ , %);
- альтернативный индекс ( $aSI$ , %);
- возраст сосудистой системы ( $VA$ , лет);
- возрастной индекс ( $AGI$ );
- индекс отражения ( $RI$ , %);
- индекс увеличения при частоте пульса (ЧП) 75 в минуту ( $ЧП=75$ ;  $A_{ip75}$ );
- длительность пульсовой волны ( $PD$ );
- амплитуда пульсовой волны ( $PWA$ );
- продолжительность систолы ( $ED$ );
- продолжительность систолы в процентах (%  $ED$ );
- время до 1-го пика ( $T1$ );
- время до 2-го пика ( $T2$ );
- временной параметр ( $dT_{pp}$ ).

$A_{ix}$  (аугментационный индекс) рассчитывается, как разница между первым и вторым систолическими пиками давления пульсовой волны, выраженная в процентах по отношению к пульсовому давлению.  $A_{ix}$  характеризует вклад давления отраженной волны в ПАД, что позволяет количественно оценить тип пульсовой волны. Разницу между давлением первого ( $T1$ ) и второго ( $T2$ ) систолического пика пульсовой волны принято называть давлением аугментации. Именно эта часть ПАД существенно возрастает при повышении жесткости сосудов, обуславливая рост ЦАД и повышение постнагрузки на миокард ЛЖ. Аугментационный индекс вычислялся по формуле:

$$A_{ix} = 100\% \times (D[T2] - D[T1]) / D[TMAX],$$
 где  $D[TN]$  – значение данных в момент  $N$ .

На 3-м этапе были изучены биомаркеры поражения почек и сердечно-сосудистой системы, а также проведена оценка морфо-функционального состояния миокарда в зависимости от места проживания больных ХБП.

Анализ периферической крови проводился на автоматическом анализаторе закрытого типа фирмы АББОТТ (США) CELL DYNE RUBY с помощью реагентов фирмы АББОТТ. Биохимические исследования, такие как определение уровней глюкозы (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), ХС (ммоль/л) и его фракций (ЛВП и ЛНП), цистатина С, гомоцистеина, фолиевой кислоты,  $\beta_2$ -микроглобулина, проводились на автоматическом анализаторе фирмы АББОТТ (США) ARCHITECT с 4000 с помощью реагентов фирмы АББОТТ.

**Цистатин С (мг/л).** У 1801 больных были исследованы концентрации цистатина С. Референтными значениями цистатина С считались его уровни в сыворотке крови в пределах 0,40 – 0,99 мг/л. Забор крови в количестве 5,0 мл осуществляли утром натощак из локтевой вены в состоянии относительного мышечного покоя до приема противогипертензивных, противодиабетических и других препаратов. У больных с нарушением функции щитовидной железы в ассоциации с ХБП, а также у лиц, принимающих глюкокортикостероиды, либо имеющих лихорадку, уровни цистатина С сыворотке крови не исследовались.

**$\beta_2$ -микроглобулин (мг/л).** Оценка концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови осуществлялась методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматизированном приборе. Верхняя граница нормы  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови составила 0,97 – 2,64 мг/л. Перед проведением анализа (в течение суток до исследования) из рациона исключалась жирная пища, а за 30 минут до исследования – исключалось также физическое и эмоциональное перенапряжение. Накануне сдачи анализа не рекомендовалось употреблять в пищу овощи и фрукты, которые могут изменить цвет мочи, а также принимать диуретики. Исследовали экскрецию  $\beta_2$ -микроглобулина в утренней порции мочи, за нормальные ее уровни

принимали значения 0,098 – 0,32 мг/л. Контейнер для сбора утренней порции мочи заполняли на 1/3–1/2 объема. Таким образом, метаболизм  $\beta_2$ -микроглобулина был изучен всего у 153 больных (64 мужчин (41,83%) и 89 женщин (58,17%), в том числе у 68 человек из городской и 85 – из сельской местности.

**Гомоцистеин (мкмоль/л) и фолиевая кислота (нг/мл).** Оценка уровня гомоцистеина и фолиевой кислоты проводилась у 325 человек (143 мужчин/182 женщин) из городской (n=135) и сельской (n=190) местности. Биоматериалы для исследования брали из венозной крови после 10-14 часов ночного голодания. За сутки до исследования из пищевого рациона исключалась жирная пища, а также запрещалось табакокурение. Женщинам, принимающим препараты эстрогена, а также лицам, получающим отхаркивающие средства, исследование концентрации гомоцистеина и фолиевой кислоты в сыворотке крови не проводилось. Нормальные величины гомоцистеина и фолиевой кислоты в сыворотке крови находились в пределах 5,46 – 16,2 мкмоль/л и 3,1 – 20,5 нг/мл, соответственно.

**Фактор роста фибробластов-23 (пмоль/л).** С помощью иммуноферментного анализа у 263 больных исследовали содержание ФРФ-23. Мужчин было 123 (46,8%), а женщин - 140 (53,2%). При анализе уровня ФРФ-23 (C-terminal) в сыворотке крови использовали наборы фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Вена, Австрия). В подгруппу больных, проживающих в городской местности, вошли 118 человек, а 145 больных были из сельской местности. За верхнюю границу нормы ФРФ-23 была принята концентрация, равная 0,8 пмоль/л. Обследованные лица не принимали новые железосодержащие фосфат-связывающие препараты.

**Интерлейкины и фактор некроза опухоли альфа (пг/мл).** У 1149 участников, в том числе из городской (n=479, 224 мужчины / 255 женщины) и сельской (n=670, 316 мужчины / 354 женщины) местности исследовали уровень про-и противовоспалительных цитокинов. Забор крови проводили из локтевой вены строго натощак. Исследование осуществлялось методом

твердофазного иммуноферментного анализа. При исследовании концентрации цитокинов использовался набор реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Российская Федерация). Оценка результатов исследования проводилась с помощью прибора ChroMate Microplate Reader (США, 2015). Согласно данным фирмы изготовителя набора, верхняя граница нормы IL-6, IL-10 и ФНО-альфа составляла 10 пг/мл, 31 пг/мл и 6 пг/мл, соответственно.

Клинический анализ мочи выполнялся на автоматическом аппарате закрытого типа фирмы SYSMEX (Япония) с подсчетом микроскопического осадка форменных элементов. Функциональное состояние почек исследовалось с помощью определения показателя креатинина и цистатина С в сыворотке крови. Расчет СКФ выполнялся по формулам Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-ЕПИ) [244] и F.J. Hoek (2003): СКФ [мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>] = (80,35/цистатин С [мг/мл]) [219]. В соответствии с классификацией K/DOQI оценивались стадии ХБП. Величина расчетной СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> рассматривалась как начальная стадия почечной недостаточности. Экскреция белка определялась в утренней порции мочи. Обнаружение белка в утренней разовой порции мочи более 100 мг/л рассматривали как протеинурию. Сбор мочи проводился после тщательного туалета наружных половых органов без применения антисептиков. После этого для общего анализа собирали утреннюю мочу в одноразовый аптечный контейнер в количестве не менее 100 мл. После чего, собранную мочу доставляли в лабораторию. Хранили мочу в медицинском контейнере при T= +2; +24 С и только непродолжительное время, а в холодильнике при t +2 С; +4 С – не более 1,5 часов. Лихорадочным больным, а также женщинам во время менструации клинический анализ мочи не проводился. Синдром ХБП устанавливался согласно критериям НОНР, КР и KDIGO. СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение трех и более месяцев с наличием повреждения или без признаков повреждения почек рассматривалась как ХБП.

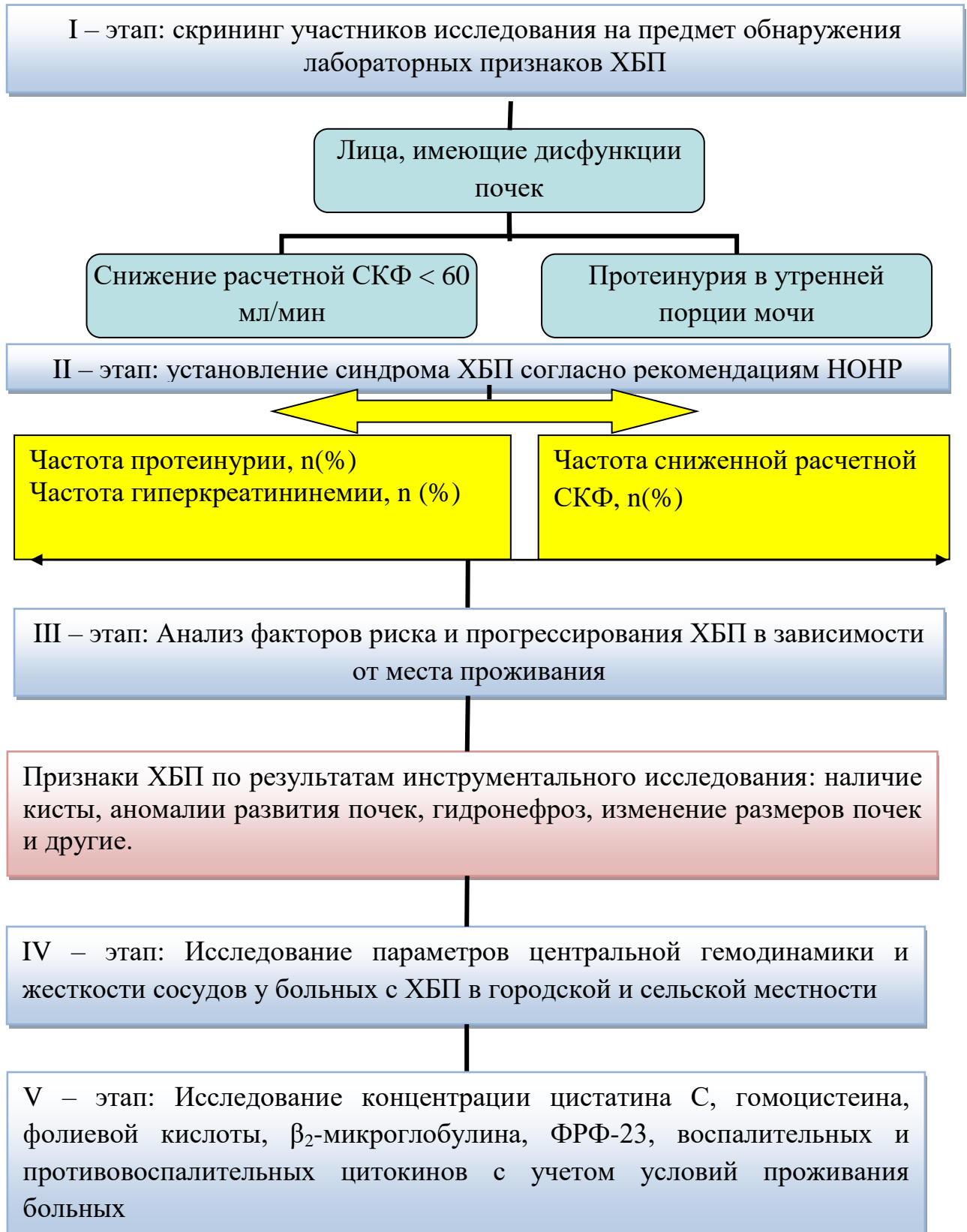


Рисунок 1 - Дизайн и этапы настоящего исследования

## **2.2. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных**

В проведенном эпидемиологическом исследовании были проанализированы данные больных в возрасте 18 лет и старше общетерапевтического профиля, у которых по результатам общеклинического и лабораторного обследования отмечались признаки дисфункции почек, соответствующие критериям ХБП, предложенным НОНР и Национальным Почечным Фондом США [243]. Характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в таблицах 6,7,8,9,10,11,12,13,15,17,19,20,21,22,23,27,28,30,31,32,33,34,35,37,38,39,41,42, 43,44.

## **2.3. Критерии включения и исключения из исследования**

### **2.3.1. Критерии включения в исследование**

Критериями включения в исследование служили мужчины и женщины в возрасте от 18 до 90 лет, с установленным диагнозом ХБП различной этиологии и тяжести, а также добровольное информированное согласие принять участие в исследовании. Таким образом, в исследование вошли:

- лица с артериальной гипертензией и ХБП;
- больные с сахарным диабетом и ХБП;
- больные с ишемической болезнью сердца и ХБП;
- лица с избыточной массой тела и ожирением при наличии ХБП;
- больные с гломеруло – и тубулоинтерстициальными заболеваниями почек;
- больные поликистозом почек;
- лица с подагрой и гиперурикемией в сочетании с ХБП;
- лица с системными заболеваниями соединительной ткани, имеющими ХБП;
- больные с необструктивной формой мочекаменной болезни;
- больные с бронхообструктивным синдромом и наличием ХБП;



- лица с синдромом обструктивного апноэ во сне, имеющие ХБП;
- больные с патологией единственной почки;
- больные с цереброваскулярной патологией в сочетании с ХБП;
- лица с токсическими нефропатиями.

### **2.3.2. Критерии исключения из исследования**

- отсутствие синдрома ХБП;
- больные с ХБП 5«Д» стадии;
- лица с трансплантированной почкой;
- лица младше 18 лет и старше 90 лет;
- отказ от исследования.

## **2.4. Клинический, инструментальный и лабораторный разделы**

У всех участников исследования выполнялся сбор анамнеза (прием нефротоксических препаратов, бесконтрольный прием НПВП, длительность течения АГ и СД 2-го типа, системных заболеваний соединительной ткани, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), цереброваскулярных болезней (ЦВБ), хронической СН, подагры). У обследуемых измерялся рост в см и масса тела в кг, а также рассчитывался показатель ИМТ  $\text{кг}/\text{м}^2$  по общепринятой формуле:  $\text{ИМТ } \text{кг}/\text{м}^2 = m/h^2$ , где  $m$  – масса тела (кг),  $h$  – рост (м). Показатель ИМТ в пределах 18,5–24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  считался нормальным. За избыточную массу тела принимались значения ИМТ 25,0 – 29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Если показатель ИМТ достигал 30  $\text{кг}/\text{м}^2$  и более, такое состояние определялось как ожирение. Для контроля изменений массы тела использовали показатель ИМТ  $\text{кг}/\text{м}^2$ . АД измерялось на правой и левой руке в положении больного сидя после десяти минутного отдыха два раза с интервалом через пять минут, в анализ включали среднее двух измерений. ЧСС определялась в течение одной минуты в положении больного сидя после отдыха.

Кроме того, на 2-ом и 3-м этапах исследования всем больным проводилась регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях. Одновременно, для выяснения состояния сердечно-сосудистой системы, участникам исследования выполнялось неинвазивное ультразвуковое исследование сонных артерий на ультразвуковом сканере PHILIPS IE33 X MATRIX LIVE 3D в В-режиме линейным датчиком с частотой 5–8 МГц. Исследовали общую сонную артерию (ОСА, мм), ее бифуркацию, внутреннюю (мм) и наружную (мм) сонные артерии. Определялась толщина комплекса интима-медиа проксимального (ТИМ, мм) и дистального (ТИМ, мм) отделов ОСА. Измерение ТИМ проводилось трижды, в расчет брались средние значения этих трех измерений. В нашей работе определялась средняя ТИМ, представляющая собой среднее арифметическое между ТИМ правой и левой ОСА. За утолщение сосудов принималось увеличение ТИМ более 1,0 мм, а за атеросклеротическую бляшку - увеличение ТИМ более 1,5 мм или локальное уплотнение на 0,5 мм или на 50%, по сравнению со значением ТИМ в прилежащих участках сонной артерии [203]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу европейского исследования ECST (EUROPEAN CAROTID SURGERY TRIAL) [203]. Рассчитывалось суммарное значение стенозирования сонных артерий, представляющее собой сумму процентов всех стенозов сонных артерий с обеих сторон, кроме того, определялся максимальный процент стеноза у конкретного больного. Участникам также проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с одновременной тканевой миокардиальной доплерографией на ультразвуковом аппарате VIVID Q (США) по общепринятой методике. При этом, толщину стенок, размеры полости ЛЖ, диаметр выходного отдела аорты (см) и левого предсердия (см) оценивали из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ. Измерялись толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, см) и задней стенки левого

желудочка (ЗСЛЖ, см) в диастолу, определялись конечный диастолический (КДР, см) и конечный систолический размеры (КСР, см) ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ оценивалась при определении фракции выброса (ФВ,%), которая рассчитывалась по формуле Simpson [325]. С целью оценки упруго-эластических свойств ЛЖ в режиме импульсной доплерографии измерялись показатели трансмитрального диастолического потока (Е/А) и времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux и N. Reichek [198]:  $ММЛЖ (г) = 0,8 - \{1,04 - (КДР+МЖП+ЗСЛЖ)^3 - КДР^3\} + 0,6$ . Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Критерии ГЛЖ и типов ремоделирования миокарда ЛЖ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2018 г. [325]. Для оценки ГЛЖ рассчитывали ИММЛЖ, ее верхнее значение составило для женщин 95 г/м<sup>2</sup>, для мужчин – 115 г/м<sup>2</sup>. Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывали для каждого больного как  $(МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$  ЛЖ. За увеличение ОТС принимали величину, превышающую 0,42 [325]. Критериями концентрического и эксцентрического вариантов ГЛЖ считались значения ИММЛЖ больше нормы, ОТС >0,42 и ИММЛЖ выше нормы, но ОТС <0,42. Для решения поставленной задачи были проанализированы факторы риска развития и прогрессирования ХБП как среди жителей городской, так и сельской местности. Наряду с избыточной массой тела и ожирением, факторами прогрессирования ХБП считались ЧСС более 80 уд/мин в покое, АГ (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.), анемия (Hb <120 г/л у женщин, <130 г/л у мужчин), гиперурикемия (концентрация МК в крови >0,36 ммоль/л для женщин, >0,42 ммоль/л у мужчин), ГХС (общий холестерин >5,01 ммоль/л), гипертриглицеридемия (триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л), а также протеинурия.

## 2.5. Методы статистической обработки результатов исследования

**Статистическая обработка полученных данных. Статистический анализ результатов скринингового изучения, которые были получены на первом этапе.** Были применены стандартные математические методы с помощью встроенных функций программы MS Excel, а также пакета прикладных программ для обработки медицинской информации «STATISTICA 10.0». При этом, количественные показатели приведены в виде  $M \pm Sd$  [min; max], где  $M$  – среднее значение,  $Sd$  – стандартное отклонение, [мин; макс] – минимальное и максимальное значения показателя. Результаты в таблицах и на рисунках продемонстрированы в виде межквартильного размаха (25-й квартиль (Q1); 75-й квартиль (Q3)) — в случае непараметрического распределения признака. При сравнении двух групп использовались непараметрические критерии Манна-Уитни, а также  $t$ -критерий Стьюдента при наличии признаков с нормальным распределением. Для выявления линейной взаимосвязи между исследуемыми переменными в зависимости от вида распределения применялся коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена. Оценку взаимовлияния между функциональными показателями почек и исследуемыми параметрами проводили с помощью регрессионного анализа. При проверке статистических гипотез уровень значимости принимали равным 5%. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5 % ( $p < 0,05$ ).

### Глава 3. Результаты собственных исследований

#### 3.1. Распространенность факторов риска развития и прогрессирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике

При клинико-эпидемиологическом одномоментном исследовании были проанализированы данные 1403 больных, у которых верифицировалась ХБП. В качестве факторов риска развития и прогрессирования ХБП учитывались лабораторные маркеры повреждения (протеинурия, гематурия – после исключения урологических, гинекологических и медикаментозных причин) и/или снижение функции почек (величина расчетной СКФ (pСКФ) по СКД-EPI)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> продолжительностью трех и более месяцев. Средний возраст участников исследования составил  $42,21 \pm 14,83$  года. Среди больных были 871 (62,08%) мужчина и 532 (37,92%) женщины. Согласно цели работы все обследованные больные были распределены на жителей городской (n=1082) и сельской (n=321) местности. Численность мужчин в городской популяции составила 644 (59,5%), в сельской популяции – 217 (67,7%). У всех участников исследования оценивались антропометрические (измерение роста, массы тела с определением ИМТ) и гемодинамические (систолическое и диастолическое АД, ЧСС) показатели. Изучались общий клинический анализ крови и мочи. У всех участников исследовались концентрации креатинина, общего ХС, МК и глюкозы. СКФ рассчитывалась по формулам: СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [244] и MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [242]. У всех больных дополнительно вычислялся клиренс креатинина по методике Cockcroft-Gault [194]. Стадии ХБП устанавливали согласно рекомендациям НОНР, NKF и KDOQI. В данном разделе научно-исследовательской работы представлены результаты по изучению распространенности и заболеваемости, а также анализ факторов

риска и прогрессирования ХБП у лиц, обратившихся за специализированной помощью в лечебно-профилактическое учреждение КР. В исследование включались пациенты с ХБП от 1-й до 5-й стадии. Больные с ХБП 5 «Д» стадии и лица с трансплантированной почкой из данного исследования исключались. В качестве факторов риска и прогрессирования ХБП анализировали частоту избыточной массы тела, ожирения, АГ, анемии, ГХС, гиперурикемии, гипергликемии, а также протеинурии. Отдельно учитывали больных с ЧСС>80 уд/мин в покое.

Средний возраст участников исследования из городской и сельской местности составил  $41,72 \pm 14,93$  и  $43,60 \pm 14,51$  года, соответственно. Внутригрупповой анализ показал (таблица 6), что средний возраст обследованных жителей сельской местности на С1 стадии ХБП был значимо выше ( $p < 0,05$ ). Доля лиц мужского пола как среди жителей городской, так и сельской местности значимо превалировала ( $p < 0,05$ ). Соотношение мужчины/женщины были следующими: 59,5 и 40,5% (городская популяция) и 67,7 и 33,3% (сельская популяция).

Таблица 6 - Показатели среднего возраста у жителей городской и сельской местности КР с учетом категории СКФ [90]

Стадии ХБП, СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Жители городской местности КР (n=1082)	Жители сельской местности КР (n=321)
С1 (>90)	32,9+12,8 лет	37,9+12,4 лет*
С2 (60–89)	41,2+13,7 лет	41,8+14,0 лет
С3 «а» (45–59)	47,3+14,6 лет	49,5+13,9 лет
С3 «б» (30–44)	47,7+15,4 лет	48,3+15,9 лет
С4 (15–29)	45,2+14,0 лет	48,2+12,0 лет
С5 (<15)	42,6+13,8 лет	43,8+14,9 лет

ХБП – хроническая болезнь почек; КР – Кыргызская Республика; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; n - число больных; С – стадии; \* –  $p < 0,05$ .

Как показано в таблице 7, медиана гиперкреатининемии оказалась существенно выше у жителей городской местности с 5 стадией ХБП ( $p < 0,05$ ).

Начиная с 1 по 3 стадии ХБП показатели креатинина сыворотки крови в обеих когортах значимо не различались. Разница в содержании креатинина сыворотки крови у больных с 4 стадией ХБП у обеих групп не достигла статистически значимого порога.

Таблица 7 - Концентрации креатинина сыворотки крови у жителей городской и сельской местности КР [90]

Стадии ХБП, СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Жители городской местности КР (n=1082)	Жители сельской местности КР (n=321)
С1 (>90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	73,5 (63,0;86,0) мкмоль/л	77,0 (69,0;86,0) мкмоль/л
С2 (60–89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	105,9 (93,0;114,0) мкмоль/л	99,5 (87,0;111,0) мкмоль/л
С3 «а» (45–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	124,0 (109,0;138,0) мкмоль/л	130,5 (117,1;138,6) мкмоль/л
С3 «б» (30–44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	158,5 (145,0;192,0) мкмоль/л	169,0 (149,0;186,0) мкмоль/л
С4 (15–29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	263,5 (217,0;307,0) мкмоль/л	249,5 (204,0;312,7) мкмоль/л
С5 (<15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	563,5 (413,0;807,5) мкмоль/л *	525,2 (350,6;940,0) мкмоль/л

ХБП – хроническая болезнь почек; КР – Кыргызская Республика; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; n - число больных; С – стадии; \* – p<0,05; данные представлены как медиана и интерквартильный диапазон.

Для анализа различий снижения почечной функции мы исследовали расчетную СКФ тремя методами (таблица 8), где значимой разницы в показателях расчетной СКФ у лиц городской и сельской местности мы не обнаружили. Однако нужно отметить, что анализ клиренса креатинина по Cockcroft-Gault показал более высокие значения СКФ, особенно на начальных стадиях ХБП, в обеих популяциях.

Таблица 8 - Сравнительная характеристика расчетной СКФ и клиренса креатинина у жителей городской и сельской местности КР [90]

Стадии ХБП	Жители городской местности КР (n=1082)				Жители сельской местности КР (n=321)			
	Всего, N	СКД- ЕPI, мл/мин	MDRD, мл/мин	Сокcroft- Gault, мл/мин	Всего, N	СКД- ЕPI, мл/мин	MDRD, мл/мин	Сокcroft- Gault, мл/мин
C1	225	112 (101;121)	107 (95;122)	120,5* (105;144,5)	61	104 (96;114)	98 (90;110)	115* (100;137)
C2	207	70 (64;79)	67 (63;74)	85* (70;101)	54	76 (69;87)	72,5 (65;81)	92* (76;102)
C3 «а»	122	51 (48;56)	50 (47;54)	62 (54;77)	28	53 (49;54)	52,5 (49;54)	72 (63;87)
C3 «б»	121	37 (34;42)	36 (33;41)	48 (40;54)	41	38 (34;40)	38 (35;40)	50 (39;58)
C4	138	21 (18;25)	21 (18;25)	28 (23;33)	44	22,5 (19;26)	23 (20;27)	32 (27;38)
C5	269	8 (5;11)	9 (6;12)	12 (9;17)	93	7 (5;10)	8 (5;11)	10 (8;17)

ХБП – хроническая болезнь почек; КР – Кыргызская Республика; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; n - число больных; С – стадии; СКД-ЕPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; \* –  $p < 0,05$  (между СКД-ЕPI и Сокcroft-Gault; между MDRD и Сокcroft-Gault).

Анализ нарушений жирового обмена показал, что распространенность избыточной массы тела у больных с 1 стадией ХБП была достоверно выше у жителей городской местности (таблица 9), тогда как среди сельчан частота встречаемости избыточной массы тела была существенно выше у лиц с 4 стадией ХБП. Что касается ожирения, то ее частота была выше у больных с 1 и 2 стадиями ХБП. Различий по частоте встречаемости АГ в исследуемых группах отмечено не было. Можно заметить, что при ХБП 5 стадии у жителей сельской местности АГ выявлялась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ). Превалирование лиц с тахикардией (ЧСС  $> 80$  уд/мин) было свойственно жителям сельской местности на 1 стадии ХБП (таблица 9).



Таблица 9 - Сравнительная клиническая характеристика ХБП в зависимости от факторов риска [90]

Стадии ХБП	Жители городской местности КР (n=1082)				Жители сельской местности КР (n=321)			
	ИзМТ %	Ожирение %	АГ %	ЧСС %	ИзМТ %	Ожирение %	АГ %	ЧСС %
С1	27,5*	10,2	33,3	19,5	14,7	24,5*	31,1	31,1*
С2	28,9	21,2	43,9	32,3	31,4	48,1*	55,5	38,8
С3 «а»	30,3	32,7	59,8	24,5	28,5	32,1	53,5	35,7
С3 «б»	34,7	28,0	67,7	33,8	19,5	36,5	65,8	31,7
С4	28,2	23,9	69,5	35,5	40,0*	22,7	56,8	34,0
С5	26,0	11,5	74,7	37,1	23,6	11,8	83,8*	41,9

ХБП – хроническая болезнь почек; КР – Кыргызская Республика; n - число больных; ИзМТ – избыточная масса тела; АГ – артериальная гипертензия; ЧСС – частота сердечных сокращений; С – стадии; \* –  $p < 0,05$ .

При рассмотрении лабораторных маркеров, ассоциированных с прогрессированием почечных заболеваний, среди жителей городской местности анемия, ГХС, протеинурия и гиперурикемия значимо чаще регистрировались на 5 стадии ХБП (таблица 10). У жителей сельской местности на 3«б» стадии ХБП доля больных с протеинурией выявлялась существенно чаще ( $p < 0,05$ ). Нужно отметить, что распространенность анемического синдрома была значимо выше на С3«б» - С5 стадиях ХБП не зависимо от места и условия проживания. В каждой подгруппе (таблица 10), частота встречаемости патологической экскреции белка с мочой была наибольшей на С1 стадии ХБП.

В нашем исследовании среди обследованных лиц (n=1403) доля городских жителей равнялась 77,1%, а сельских – 22,9%. При этом среднее значение возраста оказалось существенно выше среди участников исследования сельской местности. Тяжесть ХБП (С5), рассчитанная по уровню креатинина сыворотки крови, была достоверно выше среди жителей городов.

Таблица 10 - Сравнительная лабораторная характеристика ХБП у больных в зависимости от проживания в городской и сельской местности КР [90]

Стадии ХБП	Жители городской местности КР (n=1082)				Жители сельской местности КР (n=321)			
	Анемия %	ГХС %	ГУ %	ПУ %	Анемия %	ГХС %	ГУ %	ПУ %
С1	23,1	51,5	7,5	55,5	22,9	60,6	13,1	62,2
С2	22,7	44,9	16,4	37,6	24,0	50,0	16,6	38,8
С3а	35,2	44,2	18,0	25,4	25,0	46,2	25,0	39,2
С3б	39,6	47,9	27,2	14,8	41,4	31,7	29,2	46,3*
С4	52,1	45,6	72,4*	7,9	54,5	43,1	36,3	15,9
С5	84,0*	63,1*	76,9*	44,2*	69,8	13,9	21,5	7,5

ХБП – хроническая болезнь почек; КР – Кыргызская Республика; n - число больных; ГХС – гиперхолестеринемия; ПУ – протеинурия; ГУ – гиперурикемия; С – Стадии; \* –  $p < 0,05$ .

В анализируемых группах значения клиренса креатинина по Cockcroft-Gault показали более высокие уровни СКФ, особенно на ранних стадиях ХБП как у жителей городской, так и сельской местности. В целом, среди 1403 больных, распространенность ХБП 1 и 2 стадии составила 286 (20,3%) и 261 (18,6%), соответственно. У жителей городской местности с ХБП распространенность избыточной массы тела (С1 стадии ХБП), анемии, ГХС и протеинурии была значимо выше по сравнению с таковыми у жителей сельской местности. Что касается жителей сельской местности, то надо отметить, что при ХБП С5 стадии чаще выявлялась АГ, а при ХБП С1 – увеличение ЧСС  $>80$  уд/мин. На рисунке 2 показано, что у жителей городской местности при наличии избыточной массы тела или обнаружении анемии, ГХС, а также протеинурии необходимо определение функции почек на основе креатинина крови.

С целью определения наиболее значимых прогностических факторов риска развития и прогрессирования ХБП на основании полученных данных нами был разработан алгоритм выявления дисфункции почек в зависимости от места и условия проживания больных (рисунок 2).

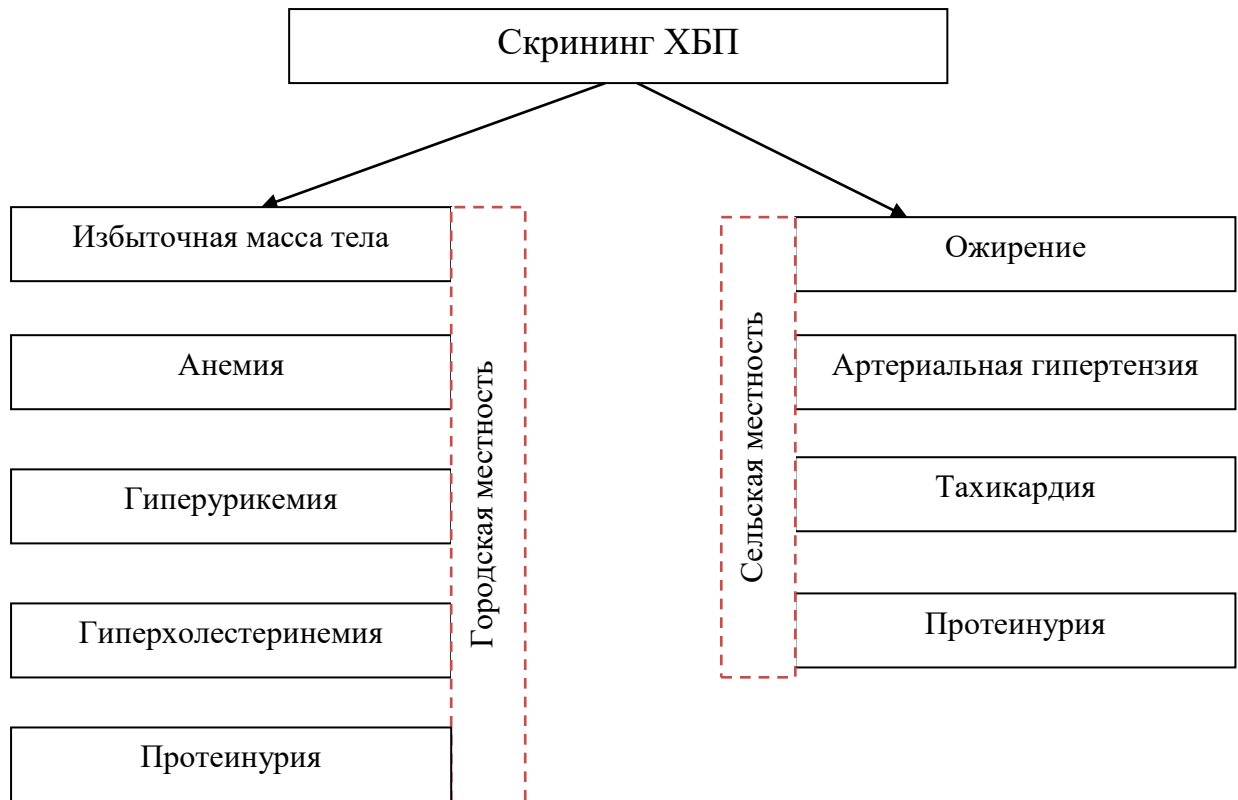


Рисунок 2 - Алгоритм выявления хронической болезни почек в зависимости от места проживания

У лиц проживающих в сельской местности при наличии ожирения, АГ, увеличения ЧСС более 80 уд/мин и протеинурии показаны исследование концентрации креатинина сыворотки крови и расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

Таким образом, на ранних стадиях ХБП у жителей городской местности распространенность избыточной массы тела, анемии, гиперурикемии и ГХС была достоверно выше. В сельской популяции ХБП часто ассоциировалась с ожирением (на ранней стадии) и протеинурией (на далекозашедших стадиях заболевания). Полученные нами данные определяют необходимость совершенствования профилактической помощи жителям городской и сельской местности с учетом распространенности факторов риска развития и прогрессирования ХБП.

### **3.2. Распространенность стадий хронической болезни почек по уровню цистатина С в Кыргызской Республике**

Последнее десятилетие ознаменовалось широким внедрением биологических маркеров поражения почек в клиническую практику, благодаря чему удалось достигнуть проведения ранней диагностики ХБП. Исследование концентрации креатинина в клинике внутренних болезней безусловно дает ценную информацию о функциональном статусе почечной ткани. Однако, функция почек может оказаться сниженной более чем на 50% к тому моменту, когда уровень креатинина только превысит верхнюю границу нормы. Поэтому повышение уровня цистатина С, в отличие от креатинина, является информативным уже на ранних стадиях нарушения выделительной функции почек, и чем тяжелее процесс, тем выше его концентрация в крови [219]. Современные маркеры ХБП открывают новые перспективы для диагностики, лечения и прогнозирования исхода начальных снижений функции почек, а также возможности развития ССО. Анализ функционального состояния почек у лиц с заболеваниями внутренних органов путем оценки СКФ и исследования факторов, ассоциированных с ее изменением является весьма актуальным.

Согласно задачи исследования, нами был проведен анализ распространенности сниженной СКФ на основе оценки содержания цистатина С сыворотки крови у 1121 больного терапевтического профиля. Возраст обследованных лиц варьировал от 16 до 98 лет из группы высокого и очень высокого риска развития ХБП в период с 2017 по 2018 г. Средний возраст обследованных составил  $51,5 \pm 15,2$  года, количество мужчин – 515 (46,0%), женщин – 606 (54,0%). Средние значения возраста как у мужчин, так и женщин были равнозначными ( $51,1 \pm 15,7$  и  $51,8 \pm 14,9$  года, соответственно). Нозологическая характеристика обследованных больных показана в таблице 11.

Таблица 11 - Характеристика больных с ХБП и патологиями внутренних органов в зависимости от нозологических форм, n=1121 [103]

Параметры	1-я группа, n=185	2-я группа, n=527	3-я группа, n=287	4-я группа, n=75	5-я группа, n=47
АГ	42 (22,7)	251 (47,6)	140 (48,7)	45 (60,0)	29 (61,7)
ИБС	1 (0,5)	93 (17,6)	102 (35,5)	25 (33,3)	17 (36,1)
СД 2 тип	17 (9,1)	52 (9,8)	42 (14,6)	31 (41,3)	9 (19,1)
МКБ	6 (3,2)	17 (3,2)	11 (3,8)	2 (2,6)	2 (4,2)
ХГН	8 (4,3)	27 (5,1)	38 (13,2)	21 (28,0)	22 (46,8)
Хр. пиелонефриты	16 (8,6)	30 (5,6)	15 (5,2)	5 (6,6)	5 (10,6)
Подагра	1 (0,5)	6 (1,1)	5 (1,7)	3 (4,0)	2 (4,2)
ЦВБ	4 (2,1)	12 (2,2)	24 (8,3)	13 (17,3)	15 (31,9)
Ожирение	33 (17,8)	219 (41,5)	117 (40,7)	19 (25,3)	5 (10,6)
ХОБЛ	3 (1,6)	41 (7,7)	44 (15,3)	3 (4,0)	5 (10,6)
БА	4 (2,1)	10 (1,8)	15 (5,2)	3 (4,0)	2 (4,2)
Жировой гепатоз	7 (3,7)	15 (2,8)	21 (7,3)	7 (9,3)	3 (6,3)
ЖКБ	4 (2,1)	2 (0,3)	5 (1,7)	2 (2,6)	1 (2,1)
Коморбидные заболевания	23 (12,4)	365 (69,2)	211 (73,5)	64 (85,3)	39 (82,9)
Функциональные классы ХСН, I-III (NYHA)	1 (0,5)	7 (1,3)	42 (14,6)	7 (9,3)	37 (78,7)
Поликистоз почек	2 (1,0)	10 (1,8)	2 (0,6)	1 (1,3)	3 (6,3)

Данные представлены в виде абсолютного числа (n,%); АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; МКБ – мочекаменная болезнь; ХГН – хронический гломерулонефрит; Хр – хронические; ЦВБ – цереброваскулярные болезни; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA - New York Heart Association.

При анализе распространенности сниженной СКФ в обследуемой выборке руководствовались рекомендациями KDIGO. Так, в исследуемой выборке доля больных с высокой (оптимальной) СКФ составила 16,5% (таблица 12), а с незначительным снижением СКФ – 47,0%. Среди участников исследования умеренное снижение СКФ (СЗ«а») регистрировалось у 17,9%. Количество больных с выраженным (СЗ«б») и

резко выраженным снижением (С4) СКФ было схожим, 7,6% и 6,6% соответственно. Более существенное снижение СКФ (С5), т.е. терминальная почечная недостаточность, наблюдалась у 4,1%. В изученной выборке больных отмечались некоторые различия по частоте встречаемости сниженной СКФ (таблица 12). Так, лица с высокими значениями СКФ достоверно преобладали среди женщин по сравнению с мужчинами (соответственно, 24,0% и 7,5%;  $p < 0,05$ ). Напротив, высокая распространенность умеренно сниженной функции почек (С3 «а») наблюдалась у мужчин ( $p < 0,05$ ). Различий по полу в частоте встречаемости С2, С3«б», С4 и С5 стадий СКФ получено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 12 - Распределение стадий ХБП у больных с заболеваниями внутренних органов по методике F.Ноек, n=1121 [103]

	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ	n, %
Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин, $1,73\text{м}^2$ )	С1	Высокая или оптимальная	$>90$	185 (16,5)
	С2	Незначительно сниженная	60-89	527 (47,0)
	С3 «а»	Умеренно сниженная	45-59	201 (17,9)
	С3 «б»	Существенно сниженная	30-44	86 (7,6)
	С4	Резко сниженная	15-29	75 (6,6)
	С5	Терминальная почечная недостаточность	$<15$	47 (4,1)
Частота встречаемости сниженной СКФ у обследованных больных по полу, n=1121				
	Обозначение	Характеристика	Мужчины, n=515	Женщины, n=606
Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин, $1,73\text{м}^2$ )	С1	Высокая или оптимальная	39 (7,5)	146 (24,0)*
	С2	Незначительно сниженная	249 (48,3)	278 (45,8)
	С3 «а»	Умеренно сниженная	114 (22,1)*	87 (14,3)
	С3 «б»	Существенно сниженная	46 (8,9)	40 (6,6)
	С4	Резко сниженная	40 (7,7)	35 (5,7)
	С5	Терминальная почечная недостаточность	27 (5,2)	20 (3,3)

ХБП – хроническая болезнь почек; С – стадии; данные представлены в виде абсолютного числа (n,%); СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \* -  $p < 0,05$ .

На следующем этапе нами были проанализированы клинико-лабораторные параметры обследованных больных в зависимости от тяжести дисфункции почек (таблица 13). В 1-й группе больных (С1), среднее

значение возраста было значительно ниже ( $p < 0,05$ ), а показатели ИМТ и ЧСС существенно не различались по сравнению с группами со сниженной СКФ. Как и следовало ожидать, отмечалось нарастание средних показателей систолического и диастолического АД по мере увеличения возраста (от 1 к 5 группе), что сопровождалось повышением содержания цистатина С сыворотки крови и значимым снижением расчетной СКФ (таблица 13).

Таблица 13 - Сравнительные клинико-антропометрические показатели больных с заболеваниями внутренних органов,  $n=1121$  [103]

Параметры	1-я группа, n=185	2-я группа, n =527	3-я группа, n=287	4-я группа, n=75	5-я группа, n=47
Возраст, годы	38,8±12,3*	51,6±13,9	57,6±15,0	57,1±14,6	51,9±12,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,5±4,8	27,8±5,5	28,6±6,4	28,3±5,4	26,3±5,7
ЧСС, уд/мин	80,2±11,5	78±13	79±15	81±14	82±13
САД, мм рт. ст.	124±18	130±18	135±20	144±26	151±17
ДАД, мм рт. ст.	82±11	83±10	84±10	85±13	90±16
Оценка функционального статуса почки					
Цистатин С, мг/л	0,76±0,07	1,03±0,10*	1,58±0,35*	3,12±0,53*	4,88±0,81*
рСКФ, мл/мин	102,3±11,1	74,0±8,2*	48,4±8,39*	22,3±4,0*	12,0±2,76*

Данные представлены в виде  $M \pm SD$ ; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; n- число больных; \* -  $p < 0,05$ .

В соответствии с целями нашего исследования, был проведен корреляционный анализ между содержанием цистатина С сыворотки крови и СКФ в каждой подгруппе отдельно (таблица 14). Так, статистически высокозначимая тесная (отрицательная) корреляционная взаимосвязь отмечалась в 1-4 группах. Однако, сила корреляционной взаимосвязи стала средней в 5 группе больных.

Таблица 14 - Характеристика корреляционной взаимосвязи между содержанием цистатина С сыворотки крови и расчетной скоростью клубочковой фильтрации в зависимости от стадии ХБП [103]

Обследованные группы, всего n=1121		Цистатин С крови, мг/л = pСКФ, мл/мин	
		Корреляция	Достоверность
Общая группа, n =1121		r= - 0,8299	p=0,0001
C1	1-я группа, n =185	r= - 0,9897	p=0,0001
C2	2-я группа, n =527	r= - 0,9950	p=0,0001
C3	3-я группа, n =287	r= - 0,9852	p=0,0001
C4	4-я группа, n =75	r= - 0,9858	p=0,0001
C5	5-я группа, n =47	r= - 0,4770	p=0,0001

ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; n - число больных.

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что распространенность незначительного и умеренного снижения СКФ у больных терапевтического профиля составляет 47,0% и 17,9%, соответственно. Увеличение содержания цистатина С сыворотки крови высоко коррелирует со СКФ, особенно на ранних стадиях почечной дисфункции, и служит маркером не только ХБП, но и коморбидных заболеваний. Изменения СКФ различной степени выраженности выявлены у большого числа лиц с заболеваниями внутренних органов. Оценка СКФ по уровню цистатина С сыворотки крови более предпочтительна для раннего выявления дисфункции почек. Учитывая полученные нами данные у больных терапевтического профиля с высоким и очень высоким риском развития нарушения почечной функции предлагается исследовать содержание цистатина С сыворотки крови на ранней стадии заболевания, с целью предупреждения прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в будущем.



### **3.3. Оценка возможностей использования расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации в зависимости от нозологического типа социально-значимых заболеваний**

К настоящему времени стало известно, что распространенность ХБП сопоставима с такими социально-значимыми заболеваниями, как ожирение, ГБ, СД, ИБС, ЦВБ, а также ХОБЛ. Взаимное влияние этих нозологий существенно повышает риск прогрессирования ХБП. У этой категории больных своевременное выявление маркера дисфункции почек остаётся краеугольным камнем современной медицины. Исходя из этого, объектом исследования служили 728 человек, страдающих различными социально-значимыми заболеваниями, в том числе 398 (54,7%) женщин и 330 (45,3%) мужчин в возрасте от 16 до 98 лет, средний возраст  $50,5 \pm 14,2$  лет. Изучались уровни креатинина и цистатина С в сыворотке крови [108]. Рассчитывали СКФ по формулам: СКD-EPI [244], MDRD [242], Cockcroft-Gault [194] и F.J. Ноек [219]. Вся выборка была распределена на 9 подгрупп в зависимости от нозологического типа заболевания: 1 – ожирение; 2 – ГБ; 3 – ИБС; 4 – СД; 5 – первичные нефропатии (хронические гломерулонефриты и пиелонефриты); 6 – ХОБЛ; 7 – ЦВБ; 8 – коморбидные заболевания и 9 – общая группа. Был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости дисфункции почек в зависимости от методики расчета СКФ, а также вычислены медиана и межквартильный диапазон СКФ в зависимости от формулы расчета СКФ в разных клинических подгруппах. Кроме того, проведен корреляционный анализ взаимосвязи между СКФ по креатинину и цистатину С сыворотки крови в зависимости от формулы расчета в разных клинических подгруппах [108]. Клинико-демографическая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 15.

Таблица 15 - Клиническая характеристика больных с заболеваниями внутренних органов, n =728 [108]

Показатель	Значение показателя / (M±Sd)
Возраст, годы	50,5 ± 14,2
Частота сердечных сокращений, уд/мин	79 ± 13
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M±Sd)	133 ± 21
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M±Sd)	84 ± 11
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	44 ± 7
Пульсовое артериальное давление, мм рт. ст.	49 ± 16
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,7 ± 5,75
Бронхиальная астма	25 (3,4%)
Вторичная легочная гипертензия	92 (12,6%)
Гипертоническая болезнь	394 (54,1%)
Единственная почка	9 (1,2%)
Избыточная масса тела	244 (33,5%)
Коморбидные заболевания	158 (21,7%)
Мочекаменная болезнь	35 (4,8%)
Ожирение I степени	151 (20,7%)
Ожирение II степени	43 (5,9%)
Ожирение III степени	23 (3,1%)
Лица старческого возраста	28 (3,8%)
Перенесенные мозговые инсульты	25 (3,4%)
Подагра	9 (1,2%)
Пожилые люди	181 (24,8%)
Поликистоз почек	6 (0,8%)
Сахарный диабет 1 тип	3 (0,4%)
Сахарный диабет 2 тип	83 (11,4%)
Хроническая сердечная недостаточность, функциональные классы I-III по NYHA	36 (4,9%)
Стабильные формы ишемической болезни сердца	151 (20,7%)
Фибрилляция предсердий постоянная форма	7 (0,9%)
Хроническая ишемия головного мозга	86 (11,8%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	54 (7,4%)
Хронические вирусные гепатиты B и C	7 (0,9%)
Хронические гломерулонефриты	87 (11,9%)
Хронические пиелонефриты	72 (9,8%)
Цереброваскулярные болезни (всего)	111 (15,2%)

n – число больных; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; ФК – функциональный класс; NYHA - New York Heart Association.

В клинической практике за нормальные показатели функции почек принимается значение СКФ более 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Среди обследованной нами выборки снижение расчетной СКФ (pСКФ) в диапазоне 90 – 60 мл/мин по формуле СКД-EPI отмечалось у 214 (29,3%) больных, по MDRD - у 267 (36,6%), по формуле Cockcroft-Gault - у 177 (24,3%) и по формуле F.J. Ноек - у

519 (71,2%) больных (таблица 16). Тогда как, рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлялась у 155 (21,2%) по формуле СКД-ЕPI, 183 (25,1%) - по MDRD, у 147 (20,1%) – по формуле Cокcroft-Gault и у 351 (48,2%) больных - по формуле F.J. Ноек [219]. Очевидно, что в нашем исследовании с использованием расчетной формулы F.J. Ноек [219] и MDRD [242] признаки ренальной дисфункции выявлялись чаще (таблица 16).

Таблица 16 - Сравнение расчетных формул СКФ у больных с заболеваниями внутренних органов, n=728 [108]

Расчётная СКФ	СКД-ЕPI	MDRD	Cокcroft-Gault	F.J. Ноек
90-60 мл/мин	n =214 (29,3%)	n =267 (36,6%)	n =177 (24,3%)	n =519 (71,2%)
менее 60 мл/мин	n =155 (21,2%)	n =183 (25,1%)	n =147 (20,1%)	n =351 (48,2%)

СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СКД-ЕPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; MDRD - Modification of Diet in Renal Disease Study; n – число больных.

Из общего числа обследованных (n=728) лиц нами было выделено 9 подгрупп (таблица 17). В каждой подгруппе оценивали медиану и интерквартильный диапазон рСКФ по креатинину и цистатину С сыворотки крови. Так, в подгруппе лиц с ожирением (1, n=220) при содержании креатинина сыворотки крови 80,0 (65,3;103,1) мкмоль/л, были получены более низкие значения рСКФ (78,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), рассчитанные по формуле MDRD по сравнению с формулами СКД-ЕPI и Cокcroft-Gault (86,0 и 101,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно). В этой же когорте содержание цистатина С сыворотки крови составило 1,12 мг/л, а рСКФ - 67,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Сходные данные определялись и в подгруппе лиц с ГБ (2, n=394), т.е. выявлялись низкие значения расчетной СКФ по формуле MDRD (расчетная СКФ 79,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и F.J. Ноек (рСКФ 68,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В 3-ю подгруппу вошли лица, страдающие стабильной формой ИБС (3, n=151). Сравнительный анализ показал, что каких-либо различий по уровню рСКФ с использованием формул СКД-ЕPI, MDRD и Cокcroft-Gault в указанной подгруппе лиц получено не было (p>0,05). Однако, СКФ по формуле F.J. Ноек оказалась достоверно сниженной (p<0,05). К тому же, медиана

расчетной СКФ у лиц с ИБС по сравнению с 1-й (ожирение) и 2-й (ГБ) подгруппой различалась существенно ( $p < 0,05$ ).

В целом, по представленным четырем формулам клинически значимое снижение рСКФ регистрировалось в подгруппе лиц с СД (4,  $n=86$ ). Причем медиана рСКФ по формулам СКД-ЕПІ, MDRD и Cockcroft-Gault была равнозначной ( $p > 0,05$ ). Как видно из таблицы 17, медиана и межквартильный диапазон рСКФ по F.J. Ноек оказались заметно сниженными [45,2 (24,4;71,4)]. Что же касается больных, страдающих ХГН или ХП (5,  $n=159$ ) высокая расчетная СКФ отмечалась по формулам Cockcroft-Gault (76,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по сравнению с расчетом по формуле СКД-ЕПІ, MDRD и F.J. Ноек. Напротив, сниженная рСКФ была получена по F.J. Ноек. В наиболее малочисленной подгруппе больных с ХОБЛ (6,  $n=54$ ), показатели СКФ рассчитанные по СКД-ЕПІ, MDRD и Cockcroft-Gault были равнозначными ( $p > 0,05$ ). Ощутимый спад рСКФ выявлялся при расчете по формуле F.J. Ноек (59,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В подгруппе лиц с ЦВБ (7,  $n=111$ ) величина расчетной СКФ по формуле СКД-ЕПІ и Cockcroft-Gault были схожими (таблица 17). Сравнительно, сниженный показатель рСКФ имел место при расчете по формуле F.J. Ноек [108].

Существенное влияние на развитие и прогрессирование ХБП в той или иной популяции может оказать сочетание двух и более заболеваний [1,5]. Так, среди лиц с коморбидным заболеванием (8,  $n=158$ ) значение рСКФ по СКД-ЕПІ, MDRD и Cockcroft-Gault не различались ( $p > 0,05$ ). Однако, как и в предыдущих подгруппах, рСКФ с использованием методик F.J. Ноек оказалась весьма сниженной (таблица 17).

Таблица 17 - Сравнительный анализ (Ме (Q1 – Q3) концентрации креатинина крови и величины СКФ в различных подгруппах

Нозологическая группа	СКД-ЕПИ, рСКФ, мл/мин	MDRD, рСКФ, мл/мин	Cockcroft- Gault, рСКФ, мл/мин	F.J. Hoek, рСКФ, мл/мин
1-Ожирение, n=220	Креатинин крови 80,0 (65,3;103,1) мкмоль/л			1,12 (0,94-1,59)
	86,0 (59,0;99,0)	78,0 (55,0;95,0)	101,1 (72,0;125,0)	67,05 (46,3;81,1)
2-Гипертоническая болезнь, n =394	Креатинин крови 76,1 (63,7;96,0) мкмоль/л			1,11 (0,96;1,42)
	86,0 (63,0;99,0)	79,0 (59,0;95,0)	89,0 (65,0;117,0)	68,0 (52,0;79,3)
3-Ишемическая болезнь сердца, n =151	Креатинин крови 93,0 (73,0;116,0) мкмоль/л			1,31 (1,07;2,02)
	69,0 (49,0;88,0)	65,0 (45,0;83,0)	68,0 (49,0;97,0)	56,7 (35,7;70,3)
4-Сахарный диабет, n =86	Креатинин крови 102,2 (72,6;166,1) мкмоль/л			1,67 (1,06;2,79)
	58,0 (31,4;91,0)	59,0 (31,0;81,0)	61,0 (38,0;100,0)	45,2 (24,4;71,4)
5-Хронические гломерулонефриты и пиелонефриты, n =159	Креатинин крови 98,4 (68,4;226,3) мкмоль/л			1,36 (0,93;2,34)
	69,5 (28,0;101,0)	61,5 (26,0;89,0)	76,0 (34;110,0)	53,4 (30,1;79,3)
6-Хроническая обструктивная легких, n =54	Креатинин крови 87,0 (73,0;100) мкмоль/л			1,22 (0,99;1,43)
	75,0 (54,0;94,0)	73,5 (54,0;93,0)	77,5 (58,5;98,0)	59,4 (51,8;76,8)
7-Цереброваскулярные болезни, n =111	Креатинин крови 75,0 (62,8;99,0) мкмоль/л			1,09 (0,91;1,43)
	90,0 (64,5;104,0)	82,0 (59,0;99,0)	92,0 (65,0;117,0)	69,3 (51,8;83,9)
8-Коморбидные заболевания, n =158	Креатинин крови 87,8 (71,1;114,0) мкмоль/л			1,27 (1,06;1,86)
	72,0 (51,0;90,0)	69,0 (49,0;85,0)	71,5 (51,0;101,0)	58,4 (39,3;71,4)
9- Общая выборка, n =728	Креатинин крови 75,0 (62,8;99,0) мкмоль/л			1,09 (0,91;1,43)
	90,0 (64,5;104,0)	82,0 (59,0;99)	92,0 (65,0;117,0)	69,3 (51,8;83,9)

СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СКД-ЕПИ - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; MDRD - Modification of Diet in Renal Disease Study; n – число больных.

Итак, в общей группе (n=728) медиана рСКФ при расчете по соответствующим формулам была следующей: СКД-ЕПИ - 90,0 мл/мин/1,73

$\text{m}^2$ ; MDRD - 82,0 мл/мин/1,73  $\text{m}^2$ ; Cockcroft-Gault - 92,0 мл/мин/1,73  $\text{m}^2$ ; F.J. Ноек - 69,3 мл/мин/1,73  $\text{m}^2$ , при этом концентрация креатинина сыворотки крови составляла 75,0 (62,8;99,0) мкмоль/л [108].

В современных литературных источниках снижение СКФ в общей популяции рассматривается как предиктор сокращения продолжительности жизни [136].

Для определения показателей расчетной СКФ, имеющих наибольшее диагностическое значение в отношении раннего выявления в представленной выборке маркеров дисфункции почек, нами был проведен корреляционный анализ в разных подгруппах с включением формулы СКД-ЕРІ, MDRD, Cockcroft-Gault и F.J. Ноек (таблица 18). Так, СКФ, рассчитанная на основе креатинина сыворотки крови по СКД-ЕРІ, показала статистически высоко значимую связь в подгруппе лиц, страдающих первичными нефропатиями ( $r = - 0,781$ ;  $p = 0,001$ ) и ХОБЛ ( $r = - 0,756$ ;  $p = 0,001$ ). Аналогичная высоко значимая корреляционная взаимосвязь при использовании уравнения MDRD наблюдалась в подгруппе больных ХОБЛ ( $r = - 0,852$ ;  $p = 0,001$ ). По сравнению с другими подгруппами, коэффициент корреляции между креатинином сыворотки крови и рСКФ по формуле Cockcroft-Gault при ИБС оказался не столь сильным ( $r = - 0,484$ ;  $p = 0,005$ ). Примечательно, что СКФ, рассчитанная с использованием методики F.J.Ноек во всех представленных подгруппах выявила сильную корреляционную взаимосвязь (таблица 18). Важно подчеркнуть, что связь СКФ, рассчитанной по методике F.J. Ноек, оказалась более сильной в подгруппе больных, страдающих ХОБЛ и ХБП ( $r = - 0,935$ ;  $p = 0,001$ ). Изменения фильтрационной функции почек различной степени выраженности также свойственны больным ХОБЛ. По данным отдельных работ, расчет СКФ по уровню цистатина С у больных ХОБЛ чаще показывает гиперфильтрации, чем при использовании креатинина сыворотки крови [11]. Расчет СКФ на основе определения содержания цистатина С в сыворотке крови, на наш взгляд, является более предпочтительным с целью раннего выявления ХБП в общей популяции [108].

Таблица 18 - Сравнительный анализ параметров корреляционной взаимосвязи в различных подгруппах [108]

№	СКД-ЕРІ		MDRD		Cокcroft-Gault		F.J. Ноек	
	Креатинин крови, мкмоль/л						Цистатин С крови, мг/л	
	г	р	г	р	г	р	г	р
1	-0,732	0,005	-0,688	0,005	-0,638	0,005	-0,845	0,001
2	-0,652	0,005	-0,563	0,005	-0,527	0,005	-0,852	0,001
3	-0,610	0,005	-0,565	0,005	-0,484	0,005	-0,877	0,001
4	-0,756	0,005	-0,738	0,005	-0,609	0,005	-0,872	0,001
5	-0,781	0,005	-0,760	0,005	-0,742	0,005	-0,853	0,001
6	-0,869	0,001	-0,852	0,001	-0,677	0,005	-0,935	0,001
7	-0,721	0,005	-0,673	0,005	-0,621	0,005	-0,838	0,001
8	-0,637	0,005	-0,584	0,005	-0,509	0,005	-0,884	0,001
9	-0,721	0,005	-0,673	0,005	-0,621	0,005	-0,838	0,001

1 – ожирение; 2 – гипертоническая болезнь; 3 – ишемическая болезнь сердца; 4 – сахарный диабет; 5 – первичные нефропатии (хронические гломерулонефриты и пиелонефриты); 6 – хроническая обструктивная болезнь легких; 7 – цереброваскулярные болезни; 8 – коморбидные заболевания; 9 – общая выборка.

Сравнение различных формул по оценке суммарной функции почек у больных с ХБП, представляет большую ценность, поскольку содержит информацию о состоянии почечных клубочков, где происходит процесс фильтрации. У лиц с социально-значимыми заболеваниями своевременная диагностика дисфункции почек с помощью расчетных методик (СКД-ЕРІ, F.J. Ноек) дает возможность максимально полно отслеживать исходы заболевания. Оценка СКФ важна тем, что риск ССО пропорционален степени снижения почечной функции [85,136]. В настоящее время общепризнанным считается расчет СКФ по методу СКД-ЕРІ, учитывающему уровень креатинина в сыворотке крови, возраст, пол, расу больного. Необходимо подчеркнуть, что формула Кокрофта-Голта требует дополнительной стандартизации результата на поверхность тела и нередко дает завышенные результаты. А формула MDRD, напротив, занижает значения СКФ на С1 и

С2 этапах ХБП. В связи с чем, в качестве альтернативного маркера оценки функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в настоящее время рассматривается цистатин С. Разработана формула для расчета СКФ на основании уровня цистатина С, хотя по существующим рекомендациям, формула СКД-ЕРІ является важным стандартом в ведении больных нефрологического профиля [85,136,243].

В ряде эпидемиологических исследований сравнение диагностических возможностей рСКФ по сывороточному уровню креатинина и цистатина С показало сопоставимость результатов [174,177,190,199,236].

Таким образом, у лиц с социально-значимыми заболеваниями, распространенность снижения СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по методике F.J. Ноек составила 71,2% и у 36,6% - по уравнению MDRD. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлялось у 48,2% обследуемых нами лиц по F.J. Ноек и по уравнению MDRD - у 25,1%. Частота встречаемости дисфункции почек по формулам СКД-ЕРІ и Cockcroft-Gault были равнозначными - 29,3%; 21,2% и 24,3%; 20,1%, соответственно. Полученные нами данные подтверждают необходимость оценки функционального состояния почек с использованием формул F.J. Ноек, при этом цистатин С является более чувствительным лабораторным маркером поражения почек при ХОБЛ по сравнению с формулами расчета СКФ по MDRD и Cockcroft-Gault. Исследование значения СКФ по концентрации креатинина, содержанию цистатина С и совместному определению креатинина с цистатином С позволяют диагностировать начальное ухудшение функционального состояния почек, а также предсказывают формирование ССО [98,107,108,109]. Широкая распространенность сниженной СКФ в клинической практике свидетельствует о значимости проблемы и необходимости раннего внедрения кардионефро-и цереброваскулярных протективных вмешательств.



### 3.4. Показатели центральной гемодинамики и содержание цистатина С у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике

С целью анализа центральной гемодинамики и оценки уровня цистатина С были исследованы 1801 больной с ХБП на до- и преддиализной стадии заболевания различной этиологии (рисунок 3). Средний возраст включенных в анализ больных составлял  $51,35 \pm 15,38$  лет. Мужчин было 806 (44,75%), женщин - 995 (55,25%).

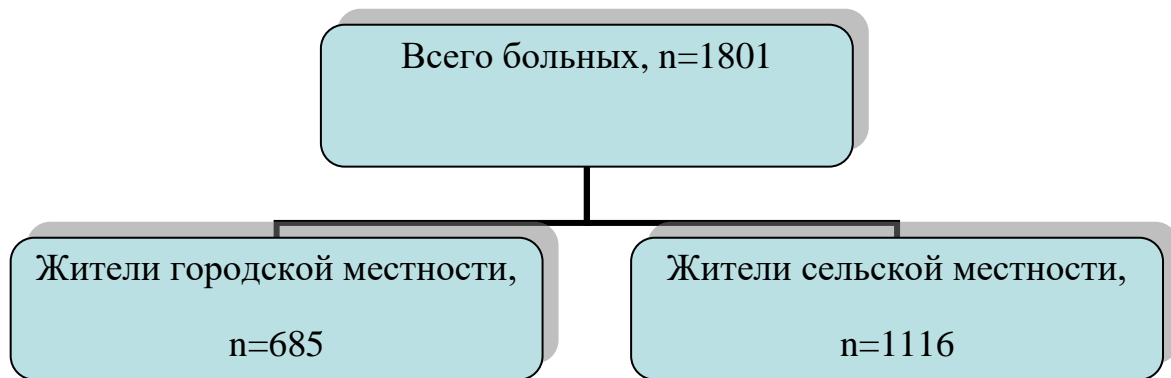


Рисунок 3 - Распределение обследованных больных

Сравниваемые параметры обследованных больных из городской и сельской местности значимо не отличались: средний возраст ( $50,64 \pm 15,06$  лет и  $51,78 \pm 15,57$  лет;  $p > 0,05$ ), уровни систолического ( $134 \pm 23$  мм рт. ст. и  $135 \pm 24$  мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ), диастолического ( $85 \pm 11$  мм рт. ст. и  $84 \pm 12$  мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ) и центрального АД ( $132 \pm 24$  мм рт. ст. и  $133 \pm 25$  мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ), а также ЧСС ( $81 \pm 14$  мм рт. ст. и  $82 \pm 13$  мм рт. ст.;  $p > 0,05$ ).

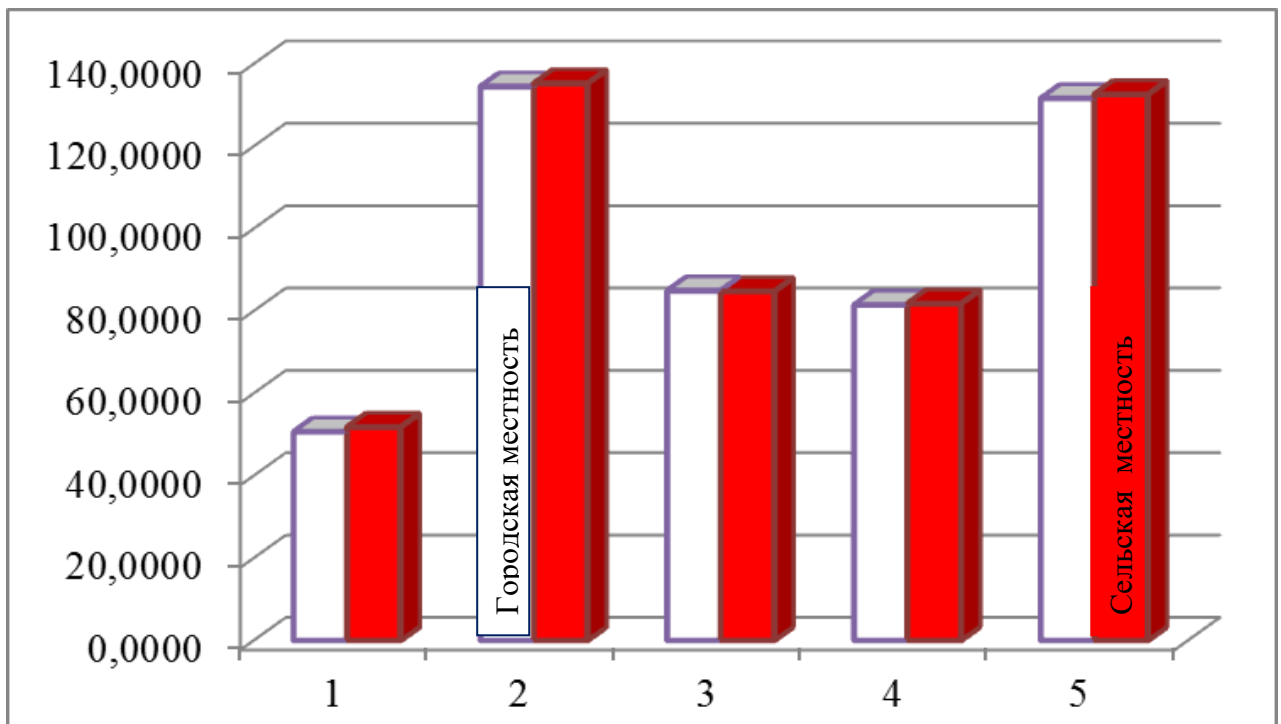


Рисунок 4 - Сравнительная характеристика обследованных групп

1 – возраст; систолическое АД; 3 – диастолическое АД; 4 – частота сердечных сокращений; 5 – центральное аортальное давление.

При сравнении концентрации цистатина С в сыворотке крови у жителей городской и сельской местности КР отмечались достоверные различия. Среди обследованных больных в городской местности медиана и интерквартильные размахи цистатина С составили 1,130 (0,940;1,650) мг/л. При этом, минимальный и максимальный уровни цистатина С находились в диапазоне 0,530 мг/л и 7,400 мг/л, соответственно. Медиана и интерквартильные размахи цистатина С у больных, проживающих в сельской местности, равнялись 1,110 (0,930;1,435) мг/л, а минимальный и максимальный уровни цистатина С варьировали в диапазоне 0,540 мг/л и 6,920 мг/л, соответственно. Следовательно, у больных, проживающих в городской местности, величина рСКФ была существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности ( $62,80 \pm 26,63$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против  $65,77 \pm 25,32$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ , соответственно).

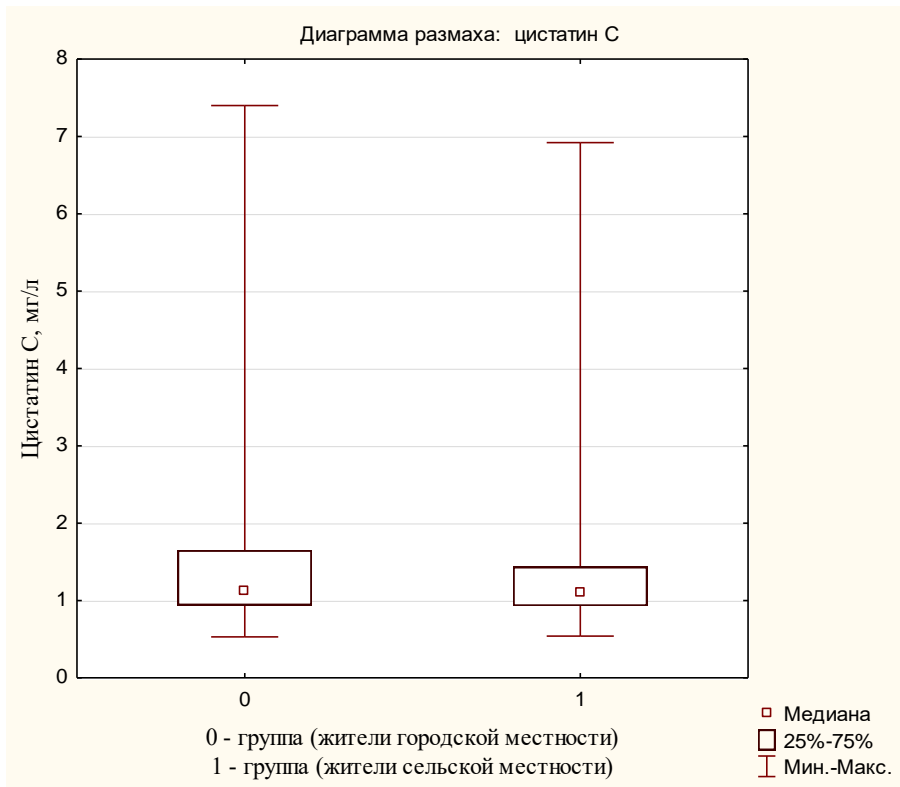


Рисунок 5 - Содержание цистатина С в зависимости от места проживания

Повышенный интерес исследователей к цистатину С определяется тем, что его уровень может предсказать присоединение в будущем ССО при ХБП. Данный факт послужил для нас предпосылкой к проведению корреляционного анализа между концентрацией цистатина С и параметрами гемодинамики в представленной выборке. Так, прослеживалась прямая взаимосвязь концентрации цистатина С с уровнем систолического ( $r=0,1898$ ;  $p<0,05$ ), диастолического ( $r=0,1180$ ;  $p<0,05$ ) и центрального АД ( $r=0,1780$ ;  $p<0,05$ ). Данный факт демонстрирует, что цистатин С является полезным и подходящим методом определения функции почек, маркером тяжести нефро- и кардиocereбральных осложнений у больных ХБП, ассоциированных с наличием АГ.

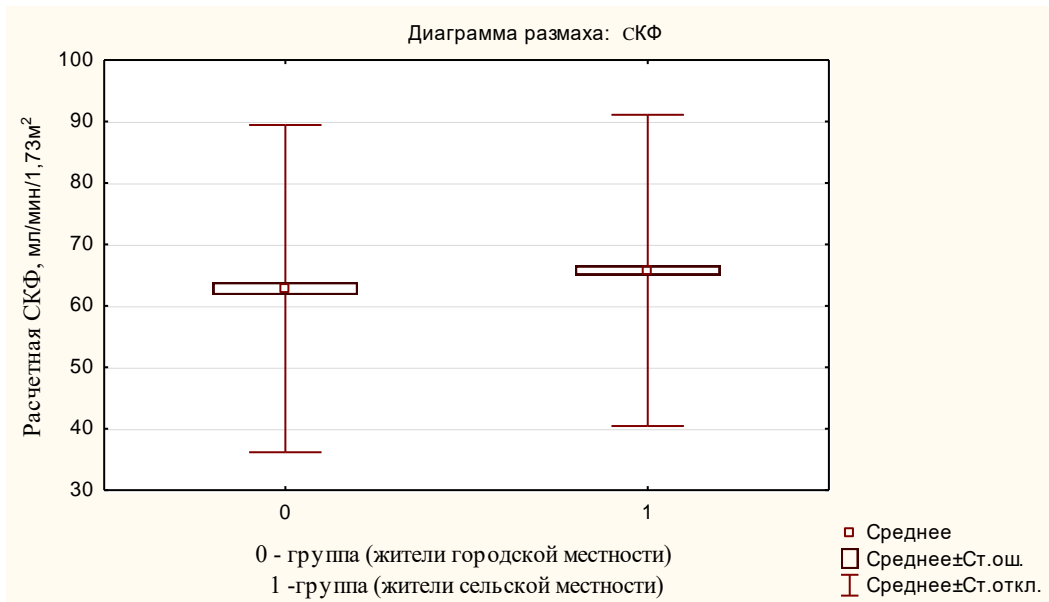


Рисунок 6 - Величина СКФ, рассчитанная по цистатину С

Таким образом, у больных с ХБП, проживающих в городской местности КР, концентрация цистатина С была значимо выше, а величина рСКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Высокие уровни цистатина С ассоциируются с ростом как периферического, так и центрального АД.

### 3.5. Уровень $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и моче у больных с хронической болезнью почек в зависимости от места проживания

Для реализации решения данной задачи нами было исследовано 153 больных с ХБП. Мужчин было 64 (41,83%), а женщин 89 (58,17%). Их средний возраст составил  $51,69 \pm 15,80$  лет. У всех больных анализировали концентрацию  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и его экскрецию в утренней порции мочи. Как видно из таблицы 19, сравниваемые группы по возрасту, параметрам центральной гемодинамики, а также величине рСКФ существенно не различались. Стоит заметить, что клинически значимое отличие между сравниваемыми группами наблюдалось в показателе концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови, хотя ее медиана была

лишь немного выше у жителей городской местности. При проведении корреляционного анализа было установлено, что концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в утренней порции мочи были тесно взаимосвязаны с рСКФ по методике F. Ноек. Значимых связей между уровнем ЦАД, систолического и диастолического АД с концентрацией  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови получено не было. Здесь надо отметить, что между ЧСС и экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой все таки имелась тесная корреляционная взаимосвязь в общей выборке ( $r = -0,2053$ ;  $p < 0,05$ ).



Рисунок 7 - Распределение участников исследования

Работы последних лет показывают, что больным ХБП свойственны гиперактивация симпатической нервной системы. В нашем исследовании существование тесной взаимосвязи между ЧСС и экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой подтверждает концепцию «кардиоренальных взаимоотношений». ЧСС в покое более 80 уд/мин ряд исследователей рассматривает в качестве одного из компонентов прогрессирования кардиоренального синдрома.

Частота встречаемости повышенного уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови отмечалась у 54% больных из городской местности и 42% из сельской местности, различия оказались значимыми ( $p < 0,05$ ).

Таблица 19 - Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных ХБП из городской и сельской местности КР

Показатели	Жители городской местности КР, n=68	Жители сельской местности КР, n=85
Возраст, годы	52,00 ± 16,51	51,38 ± 15,48
Мужчины/Женщины	29/39	35/50
Систолическое АД, мм рт.ст.	136 ± 26	138 ± 27
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86 ± 14	84 ± 12
Центральное АД, мм рт.ст.	131 ± 30	136 ± 28
ЧСС, ударов в минуту	85 ± 14	82 ± 12
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	78,20 (67,20;108,90)	74,15 (61,10;98,80)
Цистатин С крови, мкмоль/л	1,17 (0,94;1,72)	1,16 (0,94;1,62)
β <sub>2</sub> -микроглобулин в крови, мг/л	2,893 (2,107;4,589)	2,432 (1,914;4,843)
β <sub>2</sub> -микроглобулин в моче, мг/л	0,252 (0,127;2,614)	0,252 (0,116;0,729)
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	61,39 ± 25,88	62,25 ± 26,50

АД – артериальное давление; КР – Кыргызская Республика; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧСС – частота сердечных сокращений; n – число больных.

Патологическая экскреция β<sub>2</sub>-микроглобулина в утренней порции мочи была обнаружена у 46% лиц из городской местности и 43% - из сельской местности.

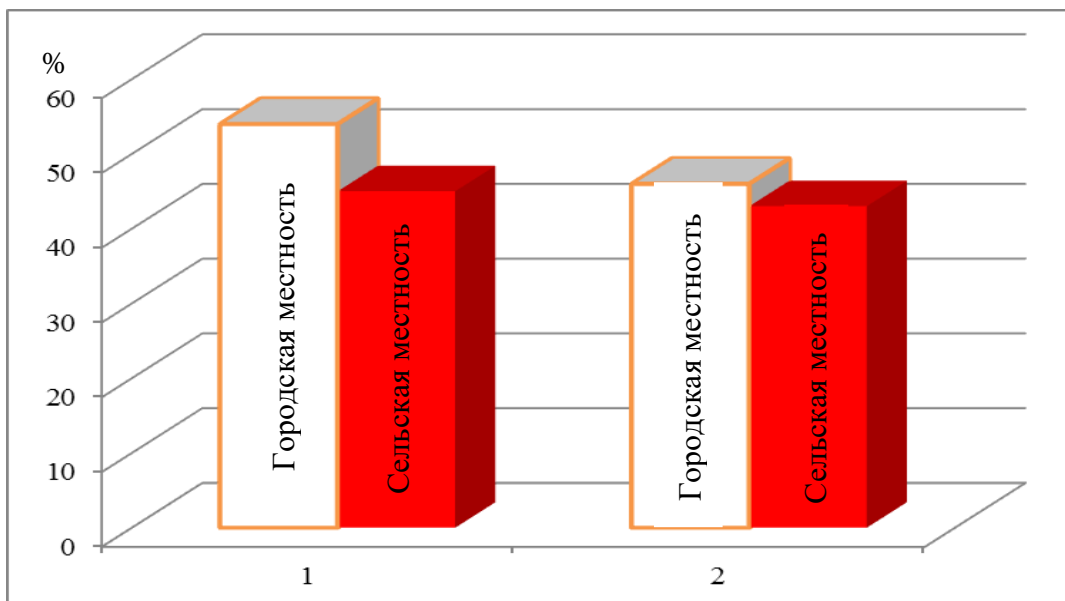


Рисунок 8 - Распространенность повышенного уровня β<sub>2</sub>-микроглобулина  
1 - концентрация β<sub>2</sub>-микроглобулина в сыворотке крови; 2 – экскреция β<sub>2</sub>-микроглобулина с мочой.

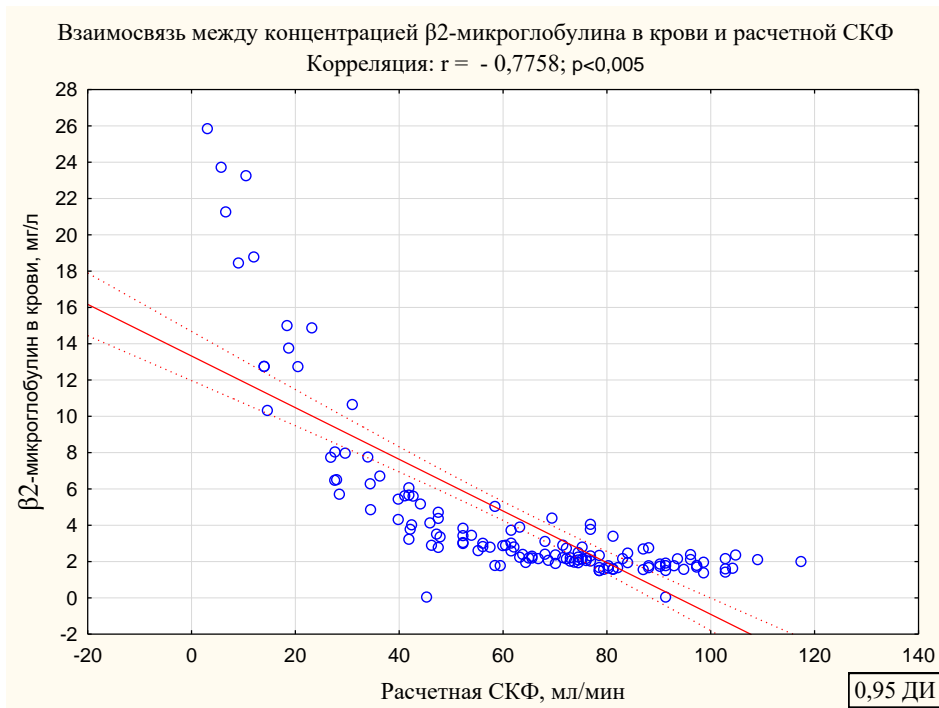


Рисунок 9 - Корреляционная связь между  $\beta_2$ -микроглобулином в крови и расчетной СКФ по методике Ф. Ноек

Наше внимание также привлекла зависимость содержания  $\beta_2$ -микроглобулина в крови от уровня СКФ. Как изображено на рисунке 9, при проведении однофакторного анализа связь между  $\beta_2$ -микроглобулином в крови с расчетной СКФ оказалась значимой. Полученный результат подтверждает тот факт, что повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в крови не только служит маркером тяжести ХБП, но и предсказывает развитие ССО в будущем. Нужно помнить, что при ренопаренхиматозных заболеваниях, вне зависимости от характера патологического процесса, скорость снижения почечной фильтрации связана с выраженностью тубулоинтерстициального фиброза. А диагностике тубулоинтерстициального повреждения в последнее время уделяется все большее внимание. На рисунке 10 представлены результаты корреляционного анализа между экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой и рСКФ ( $r = -0,2942$ ;  $p < 0,05$ ). Очевидно, что увеличение выделения  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой сигнализирует о степени тяжести повреждений тубулоинтерстициальной ткани почек.

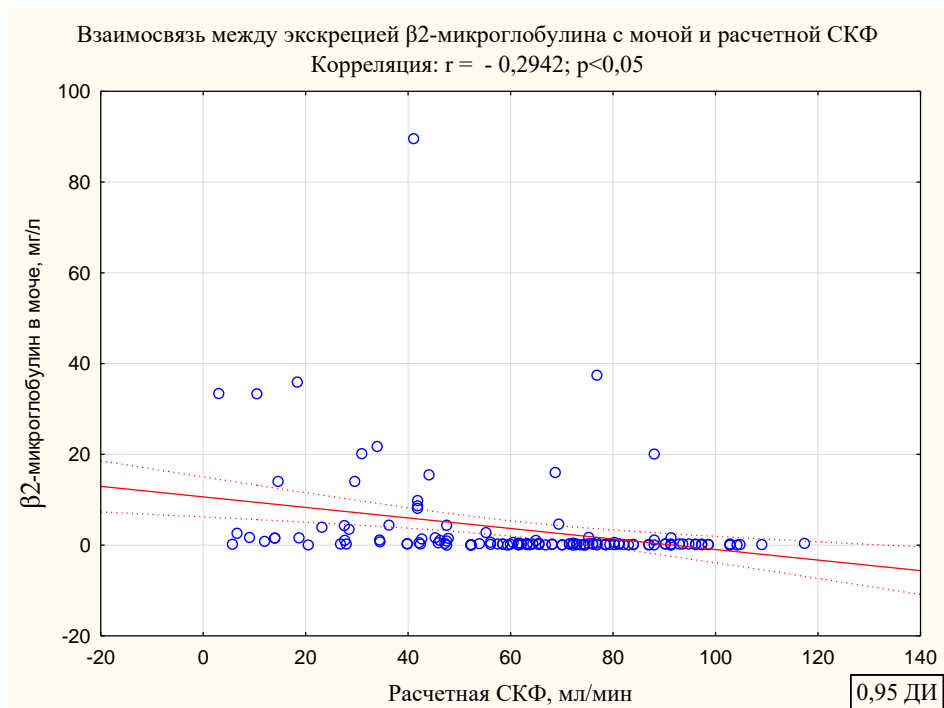


Рисунок 10 - Корреляционная связь между экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой и расчетной СКФ по методике Ф. Ноек

Таким образом, повышенные уровни  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови существенно чаще отмечались у больных ХБП, проживающих в городской среде. Имеется тесная зависимость повышения  $\beta_2$ -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в моче со СКФ. Вероятно, в будущем, оценка метаболизма  $\beta_2$ -микроглобулина при ХБП будет возрастать в связи с её необходимостью для прогноза кардиоренального синдрома.

### 3.6. Клинико-функциональные особенности метаболизма гомоцистеина и фолиевой кислоты у жителей городской и сельской местности

Для исследования метаболизма гомоцистеина и статуса фолиевой кислоты у больных с ХБП методом случайной выборки были отобраны сопоставимые по возрасту, параметрам гемодинамики и величине рСКФ 325 человек (143 мужчин/182 женщин) из городской ( $n=135$ ) и сельской ( $n=190$ ) местности КР. Как показано на рисунке 12, медиана и интерквартильный размах концентрации гомоцистеина и фолиевой кислоты в изучаемых



группах значимо не различались. Так, у жителей городской местности концентрация гомоцистеина в сыворотке крови составила 12,370 (9,140;17,620) мкмоль/л, а фолиевой кислоты 4,80 (3,00;5,90) нг/мл. У больных, проживающих в сельской местности КР, уровни гомоцистеина и фолиевой кислоты сыворотки крови составили 11,995 (9,810;15,590) мкмоль/л и 5,05 (3,00;7,00) нг/мл, соответственно.



Рисунок 11 - Показатели гомоцистеина в сыворотке крови у обследованных больных

При ХБП уровень гомоцистеина в сыворотке крови не только определяет тяжесть почечной недостаточности и риск ССО, но и, возможно, является маркером минерально-костных нарушений [101]. В связи с чем, определение в сыворотке крови уровня гомоцистеина и фолиевой кислоты представляет важный научно-практический интерес [101].



Рисунок 12 - Показатели фолиевой кислоты в сыворотке крови у обследованных больных

Отсутствие каких-либо различий в указанных параметрах в обследуемой выборке побудило нас развернуть анализ в сторону более углубленного их изучения в общей группе. В качестве основной группы были исследованы 216 больных с установленным диагнозом ХБП. В контрольную группу вошли 172 человека, у которых, по результатам клинико-лабораторного обследования, отсутствовали признаки ХБП [101]. У всех участников исследования анализировали концентрации гомоцистеина, фолиевой кислоты, общего холестерина, натрия, кальция и креатинина сыворотки крови. Функцию почек исследовали по СКФ, используя формулу Ф. Ноек. Референтными уровнями гомоцистеина считались 4,44 – 13,56 мкмоль/л, а для фолиевой кислоты 3,1 – 20,5 нг/мл. Для определения наличия ГЦЦ использовали величину гомоцистеина в сыворотке крови  $\geq 13,57$  мкмоль/л. Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови  $\leq 3,09$  нг/мл рассматривался как дефицит фолиевой кислоты.

Средний возраст, величина ИМТ, ЧСС, а также уровни систолического и диастолического АД обследованных подгрупп существенно не различались (таблица 20).

Таблица 20 - Клинико-лабораторная характеристика больных с ХБП и без ХБП, обследованных на содержание гомоцистеина и фолиевой кислоты в крови, n=388 [101]

Показатель	Основная группа, ХБП (n=216)	Контрольная группа, (n=172)
Возраст, годы	51,8 ± 16,5	50,1 ± 17,9
Индекс массы тела (=вес (кг) / рост (м) <sup>2</sup> ), кг/м <sup>2</sup>	25,8 ± 2,4	23,9 ± 3,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	135 ± 29	125 ± 19
Диастолическое АД, мм рт. ст.	85 ± 13	82 ± 10
Число сердечных сокращений, в минуту	89 ± 5	76 ± 4
Натрий крови, ммоль/л	140,0 ± 3,48	139,8 ± 2,87
Кальций крови, ммоль/л	2,105 ± 0,348*	2,313 ± 0,360
ОХС, ммоль/л	5,027 ± 1,222	4,887 ± 1,523
Артериальная гипертензия	138 (63,8%)*	82 (47,6%)
Сахарный диабет	67 (31,0%)*	39 (22,6%)
Ишемическая болезнь сердца	63 (29,1%)*	17 (9,8%)
Хроническая ишемия головного мозга	22 (10,1%)*	6 (3,4%)
Коморбидные патологии	91 (42,1%)*	28 (16,2%)
Хронические гломерулонефриты	17 (7,8%)	-
Хронические пиелонефриты	28 (12,9%)	-
Мочекаменная болезнь	8 (3,7%)	-

ОХС – общий холестерин, ХБП – хроническая болезнь почек; АД – артериальное давления; n - число участников; \* - p<0,05.

Содержание натрия и общего холестерина сыворотки крови также достоверно не отличались. В подгруппе больных с ХБП концентрация кальция сыворотки крови была существенно ниже по сравнению с лицами контрольной группы (соответственно, 2,105 ± 0,348 ммоль/л и 2,313 ± 0,360 ммоль/л; p<0,05). Как и следовало ожидать, в когорте обследованных лиц с

ХБП частота АГ (63,8%), СД (31,0%), ИБС (29,1%), хронической ишемии головного мозга (10,1%), а также коморбидной патологии (42,1%) была выше по сравнению с группой контроля. В основной группе доля больных с хроническим гломерулонефритом, хроническим пиелонефритом и мочекаменной болезнью составила соответственно 7,8%, 12,9% и 3,7%, (таблица 20).

Среди всех участников (n=388) исследования гипергомоцистеинемия была выявлена у 196 (50,5%) человек [101]. К тому же, концентрации гомоцистеина в сыворотке крови оказались существенно выше у больных с ХБП. Частота гипергомоцистеинемии среди обследованных больных с ХБП составила 175 (81,0%), а в контрольной группе 21 (12,2%). Причем гипергомоцистеинемия наиболее часто выявлялась среди лиц с ХБП мужского пола (n=58, 58,5%).

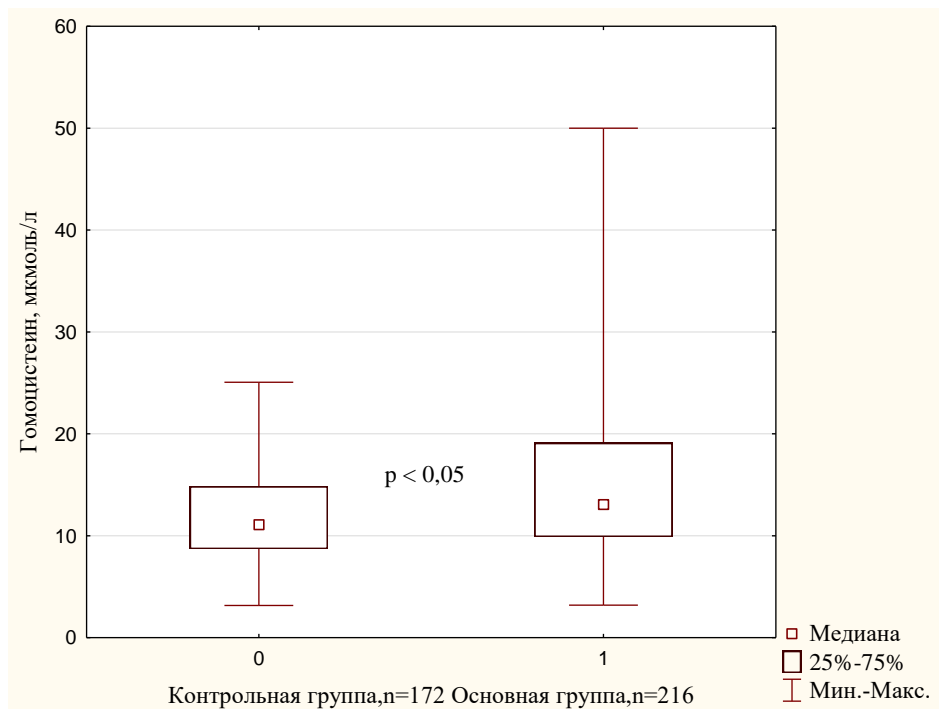


Рисунок 13 - Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови у больных с ХБП и без ХБП

По мере снижения фильтрационной функции почек концентрация гомоцистеина в сыворотке крови достоверно повышалась. Среди обследованных лиц дефицит фолиевой кислоты был выявлен у 108 (27,8%)

человек. Снижение концентрации фолиевой кислоты ниже оптимального уровня было выявлено у 67 (31,0%) больных с ХБП, а в контрольной группе – у 41 (23,8%) человека ( $p > 0,05$ ). У лиц с ХБП достоверно низкие уровни фолиевой кислоты регистрировались на С3«а» стадии заболевания. Продемонстрирована положительная тесная взаимосвязь гомоцистеина с креатинином ( $r = 0,6267$ ;  $p < 0,005$ ) и отрицательная взаимосвязь – со СКФ ( $r = -0,5963$ ;  $p < 0,05$ ) и содержанием кальция сыворотки крови ( $r = -0,2094$ ;  $p < 0,05$ ).

При рассмотрении показателей гомоцистеина в сыворотке крови в зависимости от тяжести ХБП были получены следующие данные. Средние значения гомоцистеина на стадиях ХБП С1 и С2 достоверно не различались (таблица 21). У больных ХБП с С3«б», С4 и С5 медиана и межквартильные уровни гомоцистеина были существенно выше по сравнению с лицами ХБП С3«а». Что касается фолиевой кислоты, то ее концентрация была достоверно ниже среди лиц ХБП с С3«а» категорией [101].

Таблица 21 - Показатели гомоцистеина и фолиевой кислоты в зависимости от тяжести ХБП (Me (Q1 – Q3) [101]

Исследуемые подгруппы	Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Гомоцистеин крови, мкмоль/л	Фолиевая кислота крови, нг/мл
Контрольная группа	101,1 ± 15,5	11,7 ± 4,62	4,5 (2,9;5,5)
Основная группа / Стадии хронической болезни почек			
С1, n =120	105,3 ± 10,7	13,3 ± 1,4	4,4 (2,6;6,5)
С2, n =19	72,2 ± 5,40	12,3 ± 3,8	3,5 (2,3;5,0)
С3«а», n =29	52,7 (48,5;52,8)	12,9 (8,3;19,3)	2,2 (2,1;2,6)*
С3«б», n =18	33,9 (31,09;37,4)	21,6 (17,7;41,5)*	4,3 (1,5;6,8)
С4, n =14	24,1 (22,8;27,6)	18,6 (16,9;21,3)*	4,1 (2,9;9,3)
С5, n =16	7,5 (3,96;13,59)	24,9 (12,4;50,0)*	3,0 (2,0;8,2)

n - число участников; С – стадии; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; \* -  $p < 0,05$ .

Как видно из рисунка 13, медиана и межквартильные показатели гомоцистеина сыворотки крови были существенно выше у больных с ХБП.

Примечательно, что снижение расчетной СКФ было тесно связано с ростом уровня гомоцистеина в сыворотке крови (рисунок 14).

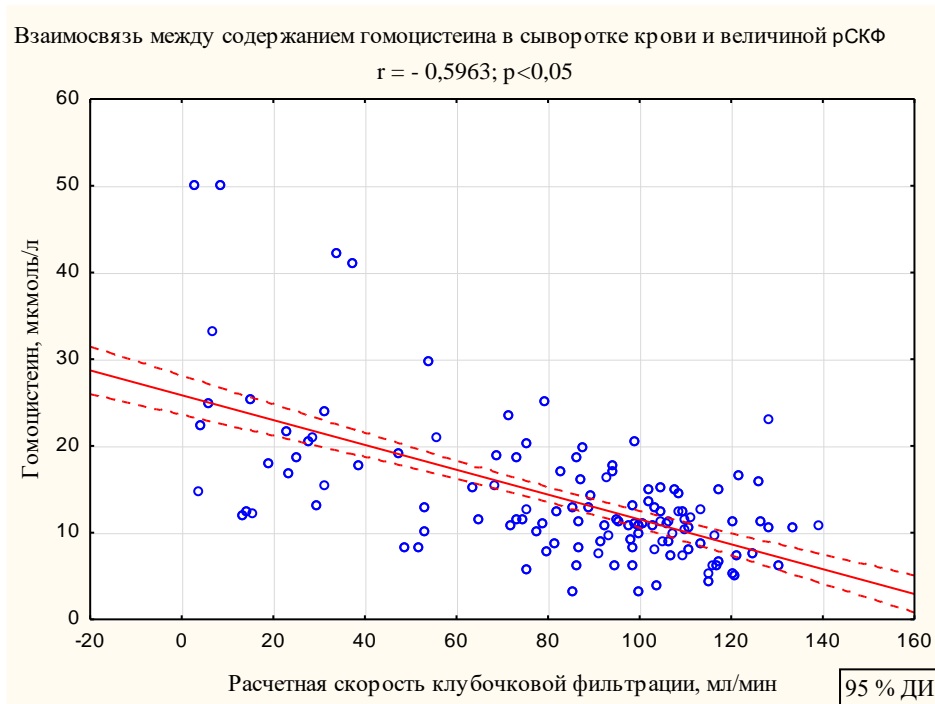


Рисунок 14 - Корреляция гомоцистеина сыворотки крови и рСКФ в общей выборке больных с ХБП

Нам также удалось продемонстрировать статистически значимую взаимосвязь между снижением кальция сыворотки крови и повышением содержания гомоцистеина сыворотки крови (рисунок 15). Кроме того, при проведении корреляционного анализа была выявлена (рисунок 16) положительная статистически сильная взаимосвязь между концентрациями гомоцистеина и креатинина сыворотки крови. Указанные статистически значимые взаимосвязи свидетельствуют о более высокой вероятности развития и прогрессирования ХБП, а также связанных с ней осложнений. Важно отметить, что больные мужского пола в большей степени склонны к развитию гипергомоцистеинемии. А признанным фактором риска развития и прогрессирования заболеваний почек и ССЗ является именно мужской пол. Исходя из нашей работы, лицам с ХБП, начиная с СЗ«а» необходима оценка

уровня гомоцистеина и фолиевой кислоты с целью замедления прогрессирования ССО и почечной недостаточности, в том числе.

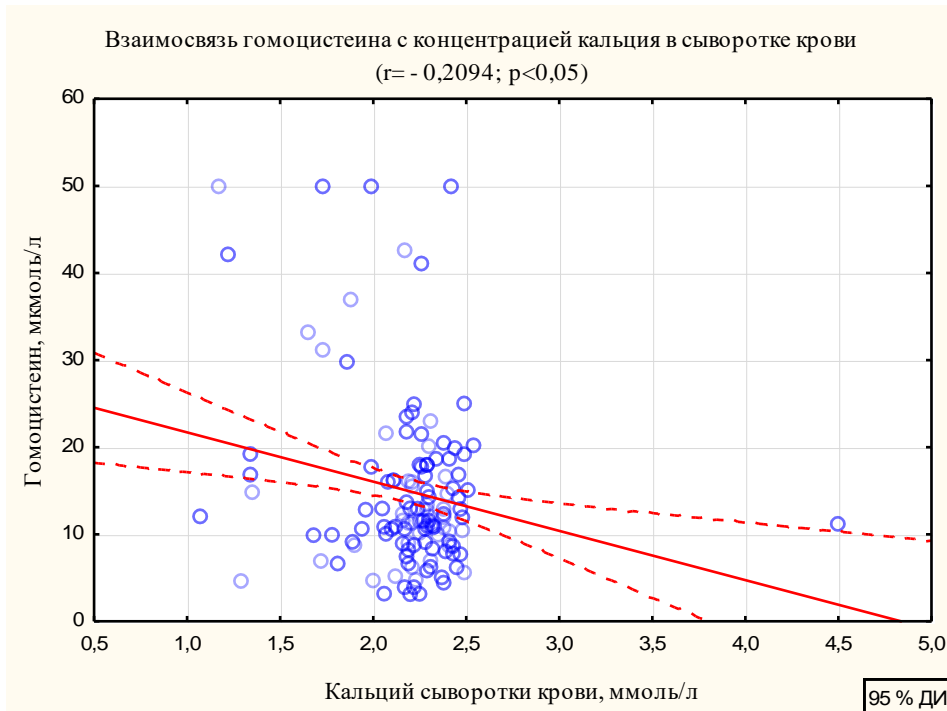


Рисунок 15 - Корреляция гомоцистеина и кальция сыворотки крови у больных ХБП [101]

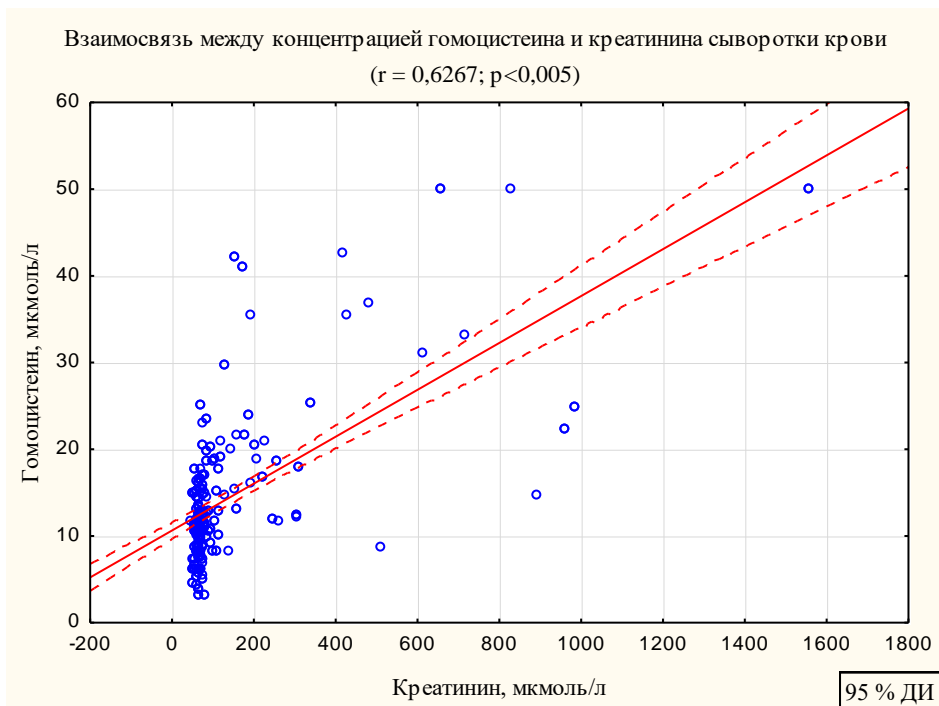


Рисунок 16 - Корреляция гомоцистеина и креатинина сыворотки крови у больных ХБП [101]

Таким образом, у больных с ХБП вне зависимости от места проживания отмечались достоверно высокие концентрации гомоцистеина сыворотки крови. При снижении функции почек уровень гомоцистеина в сыворотке крови повышался значительно [101]. Гипергомоцистеинемия существенно чаще выявлялась среди лиц с ХБП мужского пола. Снижение содержания фолиевой кислоты отмечалось среди лиц ХБП с СЗ«а» стадией заболевания.

### **3.7. Взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с хронической болезнью почек**

Для изучения роли ФРФ-23 в прогрессировании ХБП и развитии ССО были обследованы 263 больных, средний возраст которых составил  $52,57 \pm 15,49$  лет. Мужчин было 123 (46,8%), а женщин - 140 (53,2%). В подгруппу больных, проживающих в городской местности, вошли 118 человек, а 145 больных были из сельской местности. Средний возраст жителей городской и сельской местности существенно не отличался ( $51,05 \pm 14,84$  лет против  $53,8 \pm 15,95$  лет;  $p > 0,05$ ). Обследованные лица из городской и сельской местности по полу, параметрам центральной гемодинамики, а также по уровню рСКФ значимо не отличались ( $p > 0,05$ ). Среди жителей городской местности повышенные уровни ФРФ-23 выявлялись у 68 больных (в 57,6% случаев). Медиана и интерквартильный размах показателя ФРФ-23 равнялся 1,367 (0,420;3,590) пмоль/л. Что касается лиц, проживающих в сельской местности, то высокие уровни ФРФ-23 отмечались у 73 человек (в 50,3% случаев), а медиана и интерквартильный размах ФРФ-23 оказались в диапазоне 0,972 (0,380;3,543) пмоль/л. Из таблицы 22 видно, что средний возраст больных ХБП С4 стадией был выше ( $68,9 \pm 8,9$  лет), чем у лиц ХБП СЗ«а» стадией ( $46,8 \pm 13,3$  лет) ( $p < 0,05$ ).



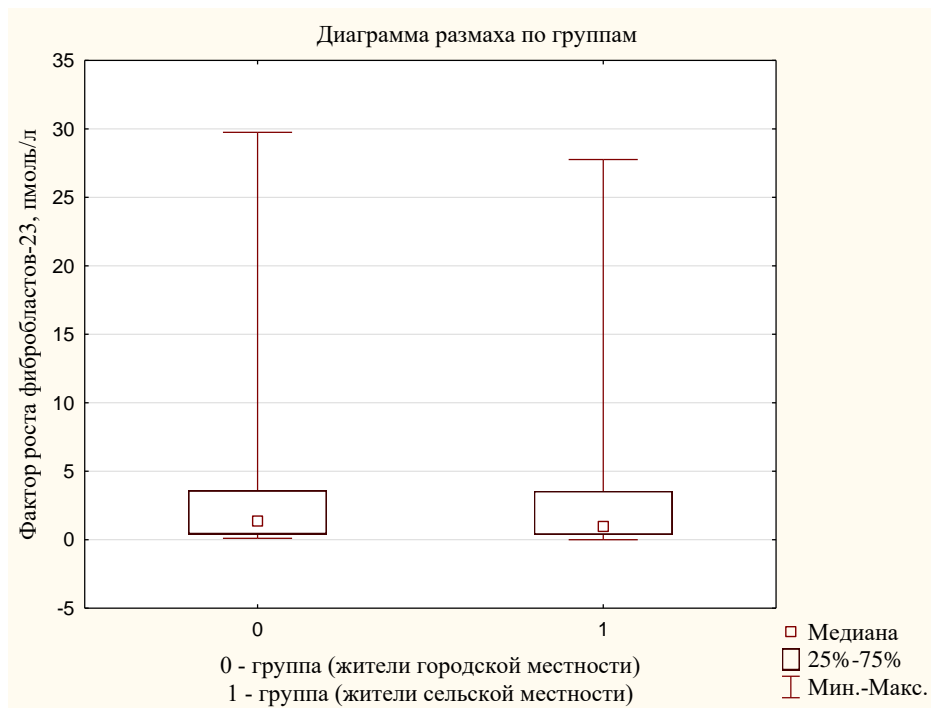


Рисунок 17 - Сравнительная характеристика содержания ФРФ-23 в обследованных группах

ИМТ и уровень ЦАД у больных ХБП С1 и С2 стадиями были схожими. Величина систолического АД ( $146 \pm 17$  мм рт. ст.) была существенно выше у больных ХБП С3«а» стадией по сравнению С1 ( $130 \pm 11$  мм рт. ст.) и С2 ( $133 \pm 10$  мм рт.ст.) стадиями заболевания ( $p < 0,05$ ). Можно заметить (таблица 22), что средние значения ЧСС ( $84 \pm 13$  ударов в минуту) и диастолического АД ( $93 \pm 9$  мм рт.ст.) оказались клинически значимо выше у лиц ХБП С3«а» стадией. По рекомендациям KDIGO [243,244] и НОНР [85,136] больные ХБП С3«а» стадией входят в группу высокого риска ССО. В этой связи, далее нами была изучена зависимость между концентрацией ФРФ-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с ХБП вне зависимости от места проживания, то есть, в общей группе ( $n=263$ ). Здесь уместно будет подчеркнуть, что 85,7% обследованных лиц принимали гипотензивные препараты (селективные бета блокаторы и/или вазоселективные блокаторы медленных кальциевых каналов, а также блокаторы рецепторов АТ II). Больные, получающие фосфор-связывающие препараты и кетоаналоги исключались из исследования.

Таблица 22 - Инструментально-лабораторные показатели у больных ХБП [89]

Параметры	Стадии хронической болезни почек, KDIGO					
	C1, n=29	C2, n=41	C3«а», n=65	C3«б», n=58	C4, n=20	C5, n=50
Возраст, годы	53,0±11,0	56,4±12,9	46,8±13,3	53,2±15,3	68,9±8,9*	57,1±11,9
Индекс МТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4±4,3	27,3±8,1	28,5±6,2	27,5±8,8	34,9±6,9*	25,5±6,9
ЧСС, уд/мин	75 ± 11	74 ± 12	84 ± 13	78 ± 10	76 ± 9	77 ± 13
ЦАД, мм рт. ст.	131 ± 13	131 ± 19	136 ± 14	148 ± 23	149 ± 16*	144 ± 21
АД (С), мм рт. ст.	130 ± 11	133 ± 10	146 ± 17	145 ± 21	156 ± 17*	147 ± 20
АД (Д), мм рт. ст.	84 ± 9	87 ± 10	93 ± 9	88 ± 10	87 ± 10	86 ± 16
Фосфор, ммоль/л	1,21 ± 0,16	1,29 ± 0,15	1,39±0,49	1,45 ± 0,15	1,59 ± 0,17*	1,69±0,38*

n - число больных; KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ХБП – хроническая болезнь почек; \* - показатель достоверности различия  $p < 0,05$  для сравнения с 1 и 2 стадией ХБП; \*\* - показатель достоверности различия  $p < 0,05$  для сравнения с 3«а» и 5 стадией ХБП; МТ – массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЦАД – центральное аортальное давление; АД – артериальное давление; С – систолическое; Д – диастолическое; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

У больных С1 и С2 стадиями ХБП концентрация ФРФ-23 сыворотки крови значимо не отличалась ( $p > 0,05$ ). По мере снижения фильтрационной функции почек медиана концентрации ФРФ-23 сыворотки крови значительно повышалась и оказалась значимо выше на 4-й [4,521 (1,394;21,299) пмоль/л] и 5-й [10,918 (3,418;18,979) пмоль/л] стадиях ХБП (таблица 23). Полученные данные нашего исследования послужили основанием для проведения корреляционного анализа, целью которого явилось установление

двусторонних взаимоотношений между концентрацией ФРФ-23 и показателями центральной гемодинамики. Так, между концентрацией ФРФ-23 плазмы крови и уровнем ЦАД ( $r=0,3405$ ;  $p<0,05$ ), а также систолического АД ( $r=0,4074$ ;  $p<0,05$ ) была установлена прямая корреляционная взаимосвязь (таблица 24).

Таблица 23 - Тяжесть хронической болезни почек и концентрации ФРФ-23 у больных ХБП [89]

Стадии ХБП, категории СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Всего, n=263	СКД-ЕПІ, мл/мин Ме [Q1;Q3]	Креатинин крови, мкмоль/л Ме [Q1;Q3]	ФРФ-23 крови, пмоль/л Ме [Q1;Q3]
С1, (>90) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	n=29	97,8 [94,5;102,1]	64,9 [58,9;72,1]	0,608 [0,257;1,279]
С2 стадия, (60–89) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	n=41	74,0 [61,1;88,1]	91,1 [75,9;109,7]	0,899 [0,296;1,988]
С3«а», (45–59) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	n=65	46,1 [47,0;52,0]	129,8 [123,8;137,9]	1,434* [0,792;24,310]
С3«б», (30–44) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	n=58	35,9 [33,9;39,2]	148,0 [133,9;149,9]	1,175 [0,928;1,297]
С4, (15–29) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	n=20	25,9 [21,6;27,9]	199,9 [178,1;219,9]	4,521* [1,394;21,299]
С5, (<15) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	n=50	9,9 [7,9;14,0]	498,9 [345,9;591,2]	10,918* [3,418;18,979]

n – число больных; СКД-ЕПІ - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ФРФ-23 – фактор роста фибробластов – 23; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \* - показатель достоверности различия  $p<0,05$  для сравнения с 1 и 2 стадией ХБП; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M\pm SD$  при параметрическом распределении, в виде медианы и межквартильных интервалов Ме [Q1;Q3] - при непараметрическом распределении.

Схожая взаимосвязь была получена между концентрациями фосфора ( $r=0,4683$ ;  $p<0,05$ ), креатинина ( $r=0,6367$ ;  $p<0,05$ ) и ФРФ-23 в сыворотке крови. В обследованной выборке больных с ХБП тесная взаимосвязь концентрации ФРФ-23 с ИМТ, ЧСС, а также уровнем диастолического АД не

выявлялась (таблица 24). Примечательно, что среди обследованных нами больных была установлена отрицательная корреляция между снижением расчетной СКФ (СКД-EPI) и ростом концентрации ФРФ-23 в крови ( $r=-0,6416$ ;  $p<0,05$ ) (таблица 24). В нашей работе выявлена прямая зависимость между концентрацией ФРФ-23 и ПТГ ( $r=0,7098$ ;  $p<0,05$ ). Этот факт подтверждает результаты других исследователей о том, что по мере снижения функции почек уменьшается экскреция фосфора и повышается его уровень в крови, а также активируется продукция ФРФ-23. Увеличение секреции ПТГ способствует дальнейшему нарастанию уровня ФРФ-23. Полученные нами результаты наряду с данными современной литературы дают основание полагать, что высокие концентрации ФРФ-23 оказывают прямое воздействие на сердечно-сосудистую систему, а также ускоряют темпы прогрессирования почечной недостаточности за счет структурных изменений ренальных артерий с усилением сосудистой жесткости у больных с ХБП.

Таблица 24 - Показатели корреляционной взаимосвязи между концентрацией ФРФ-23 и клинико-лабораторными параметрами у обследованных больных с ХБП, n=263 [89]

Исследуемые показатели	ФРФ-23 крови, пмоль/л
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$r=0,4023$
Частота сердечных сокращений, ударов минуту	$r=0,1909$
Центральное аортальное давление, мм рт. ст.	$r=0,3405^*$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$r=0,4074^*$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$r=0,1401$
Фосфор сыворотки крови, ммоль/л	$r=0,4683^*$
Паратиреоидный гормон, пг/мл	$r=0,7098^*$
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	$r=0,6367^*$
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	$r=-0,6416^*$

ХБП – хроническая болезнь почек; ФРФ-23 - фактор роста фибробластов – 23; r – корреляция; \* -  $p<0,05$ .

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что у больных с ХБП концентрация ФРФ-23 плазмы крови начинает повышаться еще на додиализной стадии. При этом, на 4-й стадии ХБП высокие уровни ФРФ-23 плазмы крови ассоциируются с ростом центрального и систолического АД, ИМТ и гиперфосфатемией. Важность определения ФРФ-23 сыворотки крови на до- и преддиализной стадии ХБП продиктована необходимостью разработки новых критериев оценки риска для своевременной диагностики и профилактики развития осложнений сердечно-сосудистой системы.

### **3.8. Параметры жесткости сосудов и цитокиновый профиль у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике**

Среди обследованных больных с ХБП исследование жесткости сосудистой стенки и цитокинового профиля (ФНО-альфа, IL-6 и IL-10) в сыворотке крови тестировалось у 1149 участников из городской (n=479, 224 мужчины / 255 женщины) и сельской (n=670, 316 мужчины / 354 женщины) местности. Средний возраст жителей сельской местности был значимо выше по сравнению с жителями городской местности ( $53,91 \pm 14,77$  лет и  $52,07 \pm 14,57$  лет;  $p < 0,05$ ).

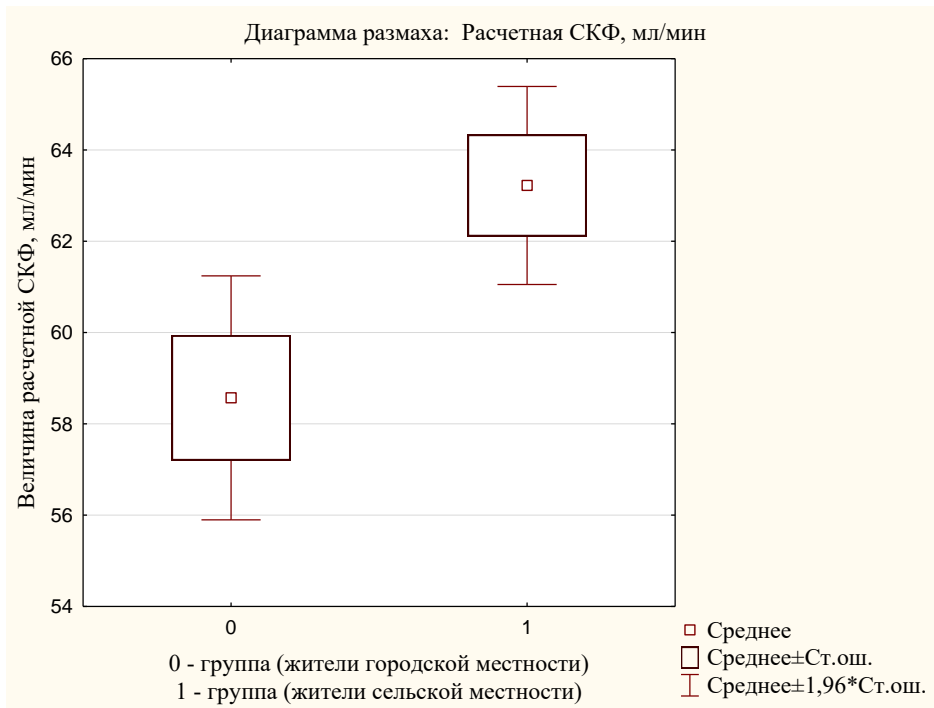


Рисунок 18 - Сравнительная характеристика функции почек у обследованных больных

По уровню рСКФ обследованные лица с ХБП различались существенно (рисунок 18). Так, у жителей городской местности величина расчетной СКФ равнялась  $58,56 \pm 27,94$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , а у жителей из сельской местности  $63,22 \pm 26,56$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  ( $p < 0,05$ ). Что касается параметров центральной гемодинамики, то ЧСС, уровень АД, а также значение ЦАД были сопоставимы в исследуемой выборке.

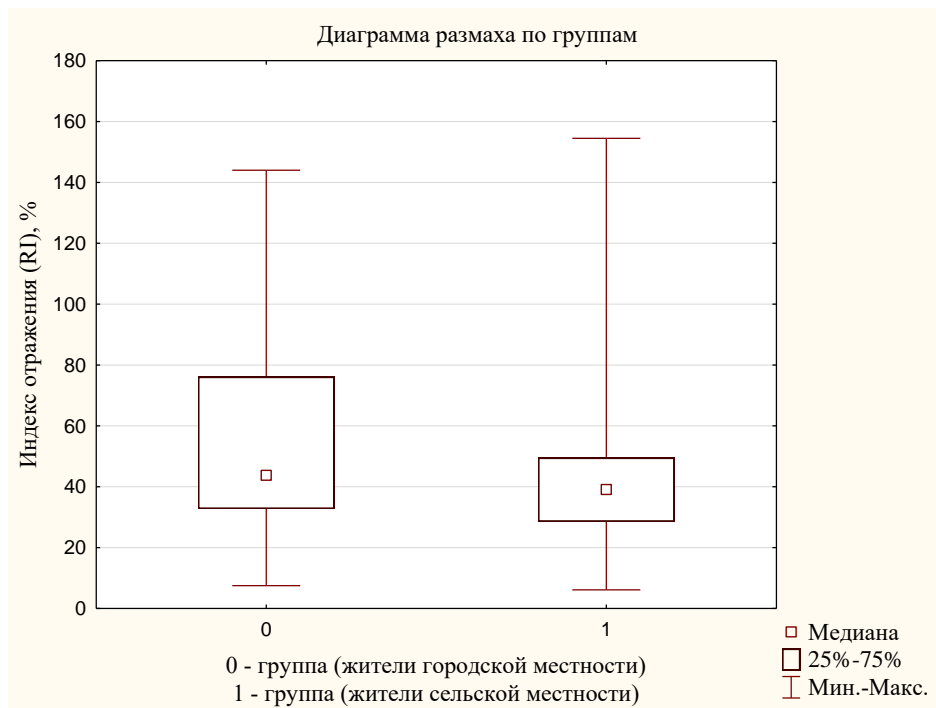


Рисунок 19 - Показатели индекса отражения сосудистой стенки

Как следует из рисунков 19,20,21,22 и 23, у больных с ХБП, проживающих в городской местности, показатели центральной гемодинамики были существенно выше по сравнению с жителями сельской местности: индекс жесткости [8,20 (7,60;8,70)% против 7,90 (7,20;8,40)%,  $p < 0,0$ ], индекс отражения [43,75 (32,80;76,10)% против 39,10 (28,60;49,50)%,  $p < 0,0$ ], возраст сосудистой стенки [57,00 (43,00;68,00) лет против 51,00 (38,00;62,00)%,  $p < 0,0$ ],  $A_{ix}$  [20,70 (7,00;26,30)% против 9,60 (-3,50;22,90)%,  $p < 0,0$ ] и индекс увеличения сосудистой стенки при ЧП=75 ( $A_{ix}$  75) [21,30 (10,30;31,50)% против 12,50 (-0,70;23,70)%,  $p < 0,0$ ].

Все вышеперечисленные параметры, характеризующие упруго-эластические свойства сосудов, согласуются с положением о том, что «артериальная жесткость» как фактор прогрессирования ХБП в нашей выборке больных оказал статистически значимое влияние на риск развития ТСХБП среди жителей городской местности.

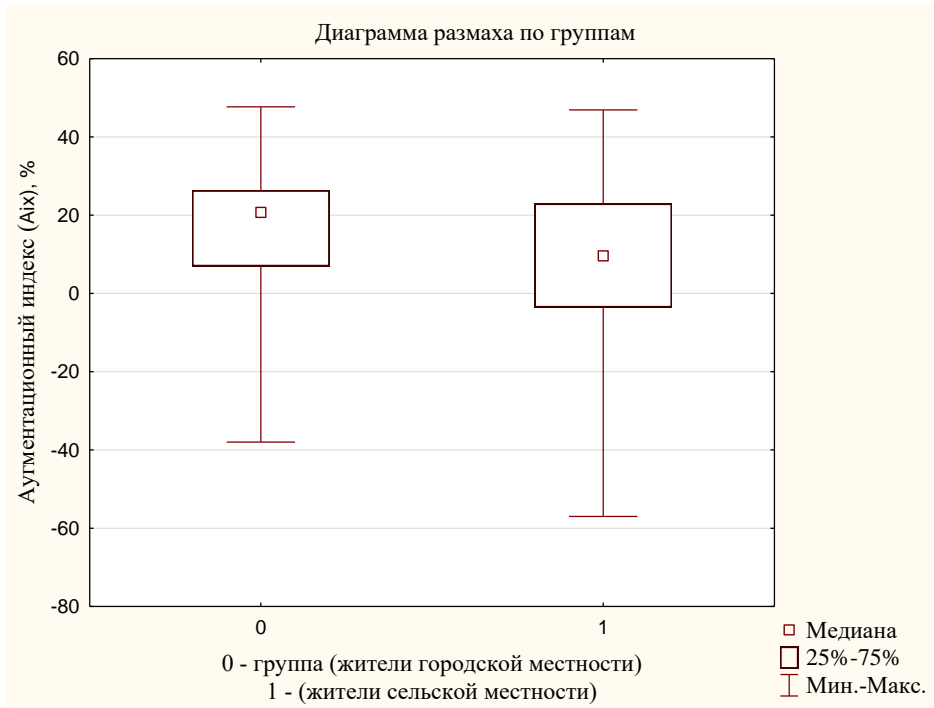


Рисунок 20 - Показатели аугментационного индекса сосудистой стенки

Далее нами был проведен анализ распространенности гиперцитокинемии среди обследованных больных с ХБП городской и сельской местности (рисунок 24).

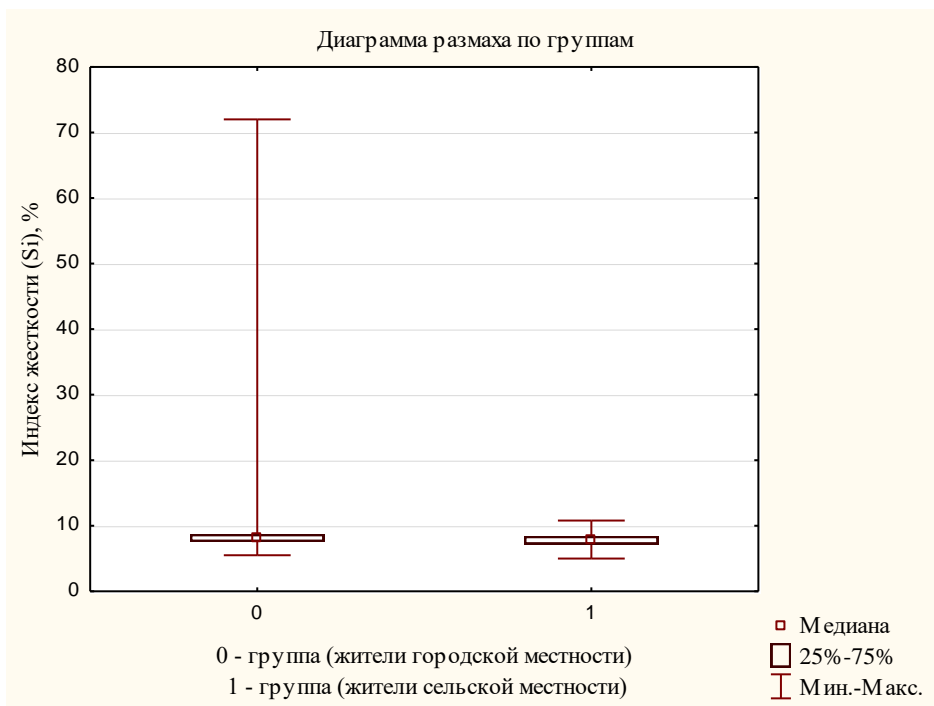


Рисунок 21 - Показатели индекса жесткости сосудистой стенки



В сельской местности у 54,7% больных значительно чаще выявлялись высокие уровни IL-6 ( $p < 0,05$ ) по сравнению с жителями городской местности (34,1%). Вместе с тем, концентрация ФНО-альфа оказалась высокой у 28,9% больных из сельской местности и 12,1% - из городской ( $p < 0,05$ ). Повышенные уровни противовоспалительного цитокина IL-10 отмечались у 7,2% больных из городской местности и 7,3% из сельской. Ме (Q1;Q3) показатели цитокинового профиля представлены в таблице 25.



Рисунок 22 - Показатели биологического возраста сосудистой стенки

Ранее сделанные сообщения подчеркивают, что на ранних стадиях ХБП повышение жесткости сосудистой стенки приводит к повышению жесткости ЛЖ [268,271]. На продвинутых стадиях ХБП изменения геометрии ЛЖ выявляются почти у всех больных [91,100,102]. Риск ССО, и жесткость сосудистой стенки увеличиваются даже при незначительном снижении функции почек [297,300]. Возможное влияние снижения фильтрационной

функции почек на жесткость сосудов прослеживается и в нашем исследовании (на примере больных ХБП, проживающих в городской местности). Существует взаимосвязь между воспалением и повышением жесткости сосудистой стенки [92,99]. В нашей работе мы исследовали, в какой степени воспаление может повлиять на жесткость сосудов и риск развития ССО.

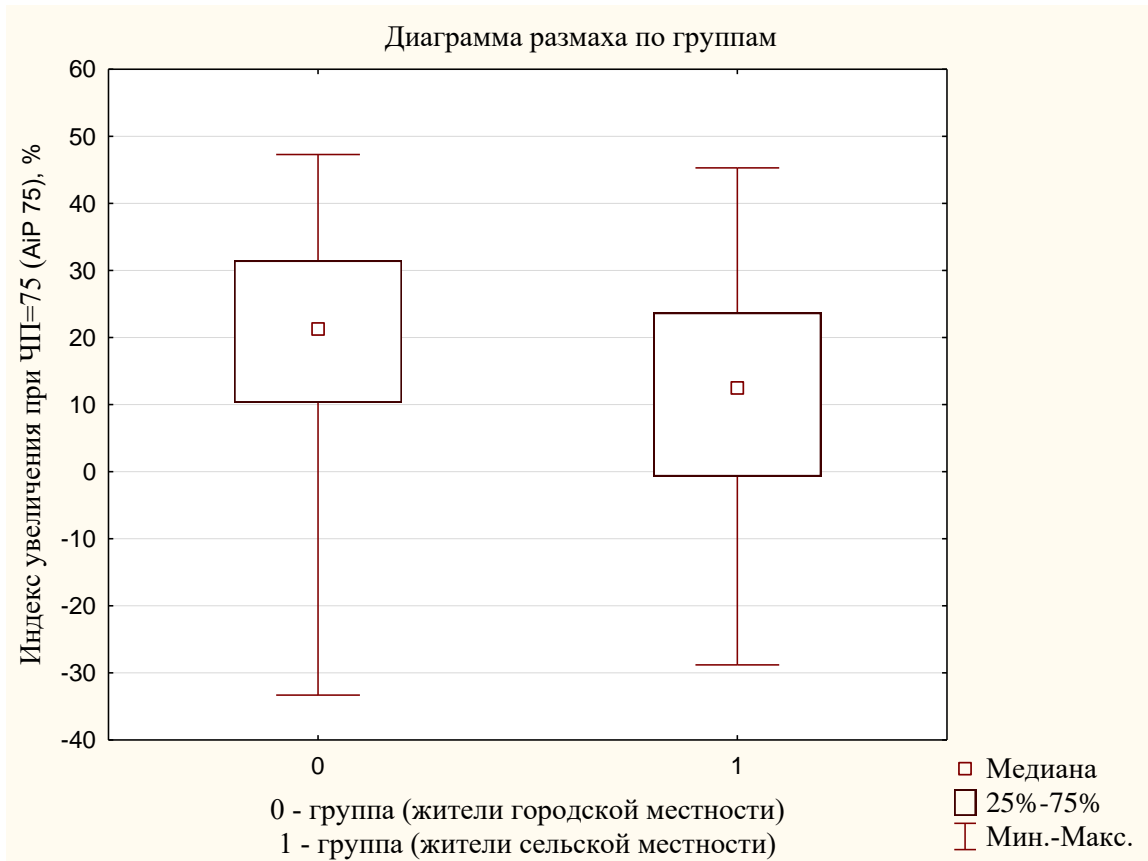


Рисунок 23 - Характеристика индекса увеличения сосудистой стенки при ЧСС=75 (AiP 75), %

Таким образом, нами были изучена взаимосвязь параметров жесткости сосудистой стенки с концентрацией цитокинов в сыворотке крови. Анализ проводился в каждой подгруппе отдельно. Каких-либо статистически значимых связей между индексами жесткости сосудистой стенки и наличием гиперцитокинемии среди жителей городской местности получено не было.

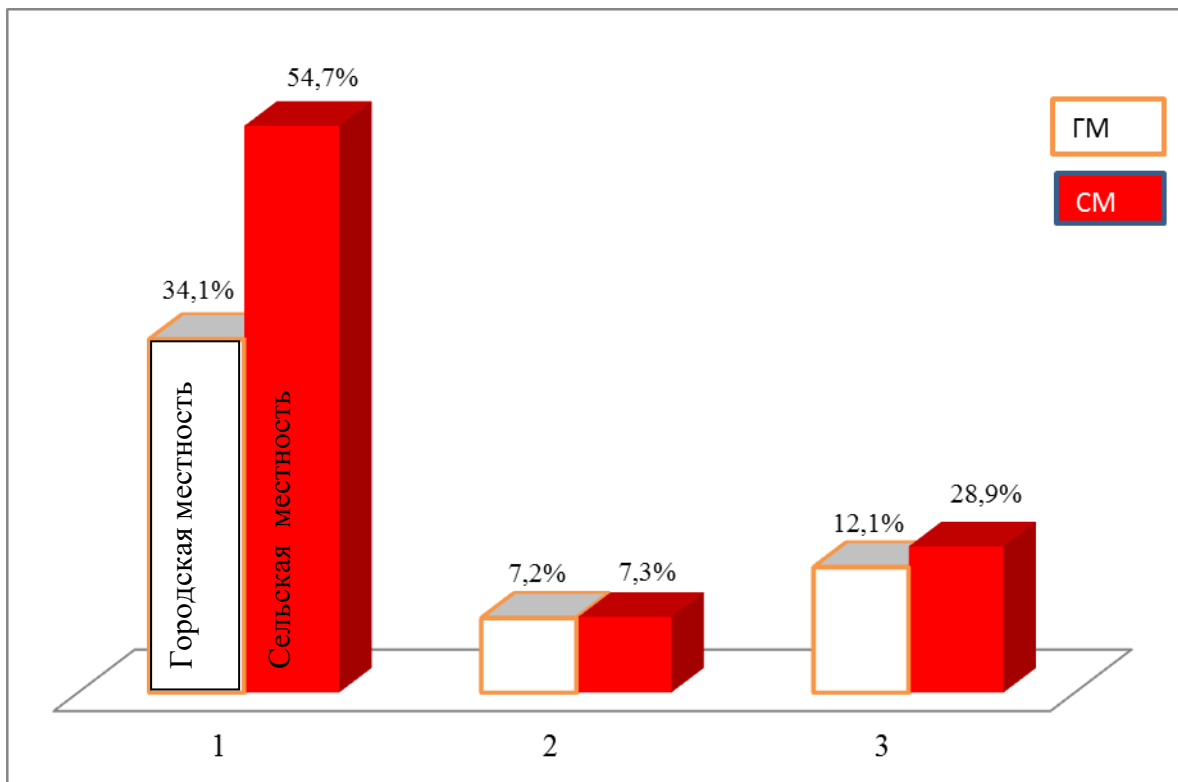


Рисунок 24 - Частота встречаемости повышенного уровня цитокинов в сыворотке крови

1 – IL-6; 2 – IL-10; 3 – ФНО-альфа; гм – городская местность; см – сельская местность.

У больных с ХБП, проживающих в сельской местности, регистрировались значимые взаимосвязи между показателям  $A_{ix}$  и IL-6 ( $r=0,129$ ;  $p<0,05$ ), а также  $A_{ix}$  и IL-10 ( $r=0,111$ ;  $p<0,05$ ). Прирост альтернативного индекса жесткости сосудистой стенки был тесно связан с концентрацией IL-6 ( $r=0,164$ ;  $p<0,05$ ) и IL-10 ( $r=0,110$ ;  $p<0,05$ ). Отдельно следует подчеркнуть, что у больных из сельской местности показатель индекса отражения сосудистой стенки тесно коррелировал с уровнем IL-6 ( $r=0,171$ ;  $p<0,05$ ). Как зафиксировано в таблице 26, существует статистически значимая положительная взаимосвязь концентрации ФРФ-23 с уровнем ФНО-альфа ( $r=0,309$ ;  $p<0,05$ ) и IL-6 ( $r=0,370$ ;  $p<0,05$ ), а также обратная связь с IL-10 ( $r= - 0,176$ ;  $p<0,05$ ) среди больных сельской местности.

Таблица 25 - Уровни воспалительных и противовоспалительных цитокинов, у больных ХБП городской и сельской местности (Me (Q1 – Q3))

Цитокины	Городская местность	Сельская местность
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	1,613 (0,556;3,269)	1,570 (0,658;3,503)
Интерлейкин 6, пг/мл	2,171 (0,914;5,651)	2,209 (0,962;6,327)
Интерлейкин 10, пг/мл	3,819 (1,339;8,333)	3,846 (1,282;8,482)

По результатам корреляционного анализа было установлено, что имеется тесная взаимосвязь содержания ФНО-альфа ( $r=0,356$ ;  $p<0,05$ ) и IL-6 ( $r= - 0,610$ ;  $p<0,05$ ) в сыворотке крови с экскрецией  $\beta 2$ -микроглобулина с мочой у больных, проживающих в городской местности (таблица 26). Работы последних лет показывают, что гиперцитокинемия является фактором прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза.

Таблица 26 - Корреляционный анализ между индексами жесткости сосудов и цитокинами у жителей городской и сельской местности КР

Показатель	Жители городской местности КР			Жители сельской местности КР		
	ФНО-альфа	IL-6	IL-10	ФНО-альфа	IL-6	IL-10
Aix, %	0,068	0,041	0,085	0,079	0,129*	-0,111*
SI, %	0,061	0,104	0,018	0,086	0,118	0,503
aSI, %	0,062	0,007	0,018	0,052	0,164*	-0,110*
RI, %	0,028	0,086	0,091	0,039	0,171*	0,004
AiP 75, %	0,075	0,098	0,016	0,059	0,033	0,082
VA, лет	0,072	0,078	0,064	0,083	0,069	0,055
ФРФ-23	0,104	0,077	0,084	0,309*	0,370*	0,176*
$\beta 2$ -микроглобулин в крови	0,217	0,046	0,261	0,413	0,028	0,047
$\beta 2$ -микроглобулин в мочи	0,356*	0,610*	0,211	0,017	0,078	0,062
pСКФ	- 0,478*	- 0,501*	0,428	-0,506*	-0,678*	0,001

КР – Кыргызская Республика; Aix – аугментационный индекс; SI – индекс жесткости сосудов; aSI – альтернативный индекс жесткости сосудов; RI – индекс отражения; AiP 75 – индекс увеличения при частоте пульса 75 в минуту; VA – возраст сосудов; ФРФ-23 – фактор роста фибробластов - 23; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; IL – интерлейкин; ФНО-альфа - фактор некроза опухоли-альфа.

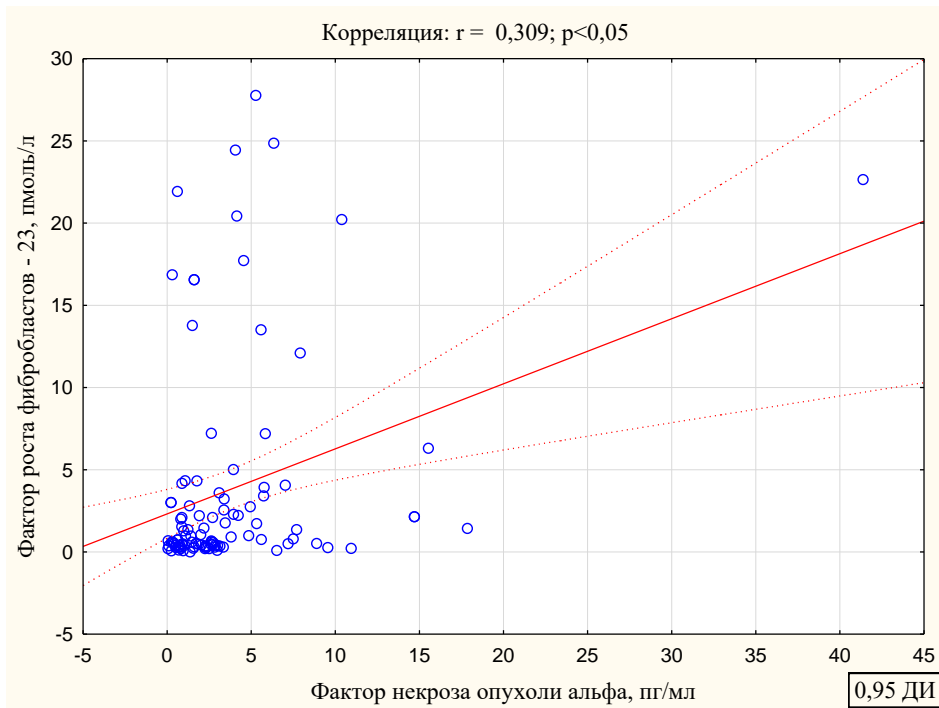


Рисунок 25 - Показатели корреляции между ФРФ-23 и ФНО-альфа у больных ХБП

На рисунке 25 показана взаимосвязь между концентрацией ФРФ-23 и уровнем ФНО-альфа. При стойком снижении фильтрационной функции почек уремические токсины запускают активацию внутриклеточных транскрипционных факторов, с одной стороны, и усиливают продукцию ФРФ-23 и провоспалительных цитокинов – с другой [254, 263]. В результате чего развиваются качественные и количественные изменения в костной ткани и сосудистой стенке [89]. В нашем исследовании, среди больных ХБП из сельской местности между уровнями ФРФ-23 и IL-6 отмечалась прямая зависимость, что можно наглядно видеть на рисунке 26. Тогда как, рост уровня ФРФ-23 сопровождался снижением концентрации противовоспалительного цитокина, то есть, IL-10 (рисунок 27). Данные наших исследований позволяют предположить, что высокие уровни ФРФ-23 у больных с ХБП напрямую стимулируют структурно-функциональное преобразование сосудов. В результате дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами усиливаются фибротические процессы в почках. Нельзя не отметить, что между провоспалительными цитокинами и ФРФ-23 существуют двунаправленные взаимосвязи.

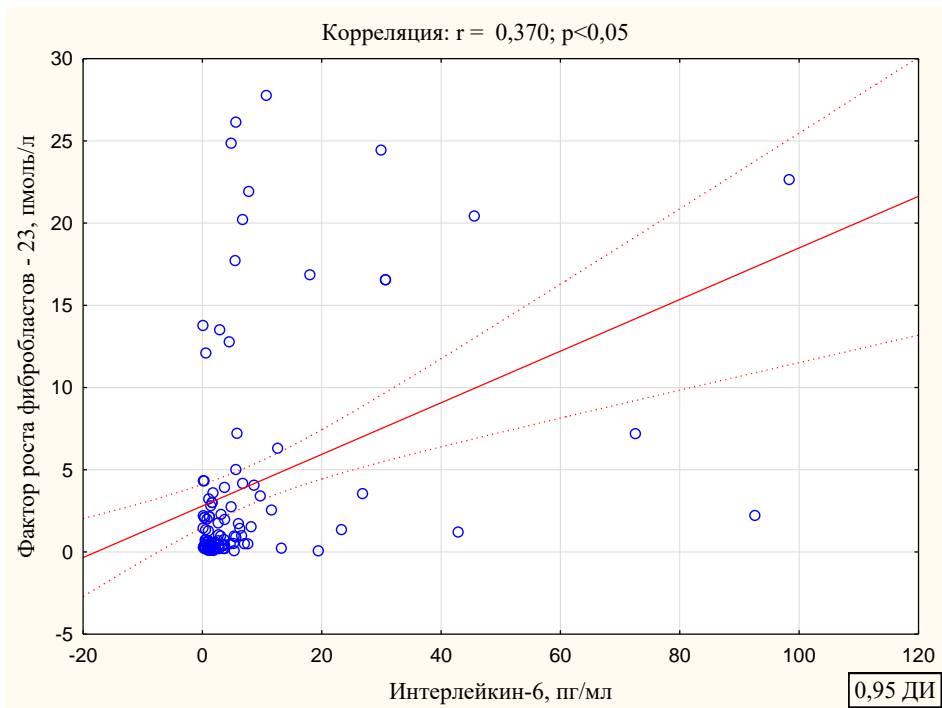


Рисунок 26 - Показатели корреляции между ФРФ-23 и IL-6 у больных ХБП

Эти данные, дают основание говорить о том, что повышенные уровни ФРФ-23 и дисбаланс цитокинов оказались существенными факторами, негативно влияющими на развитие и прогрессирование ХБП среди лиц, проживающих в сельской местности.

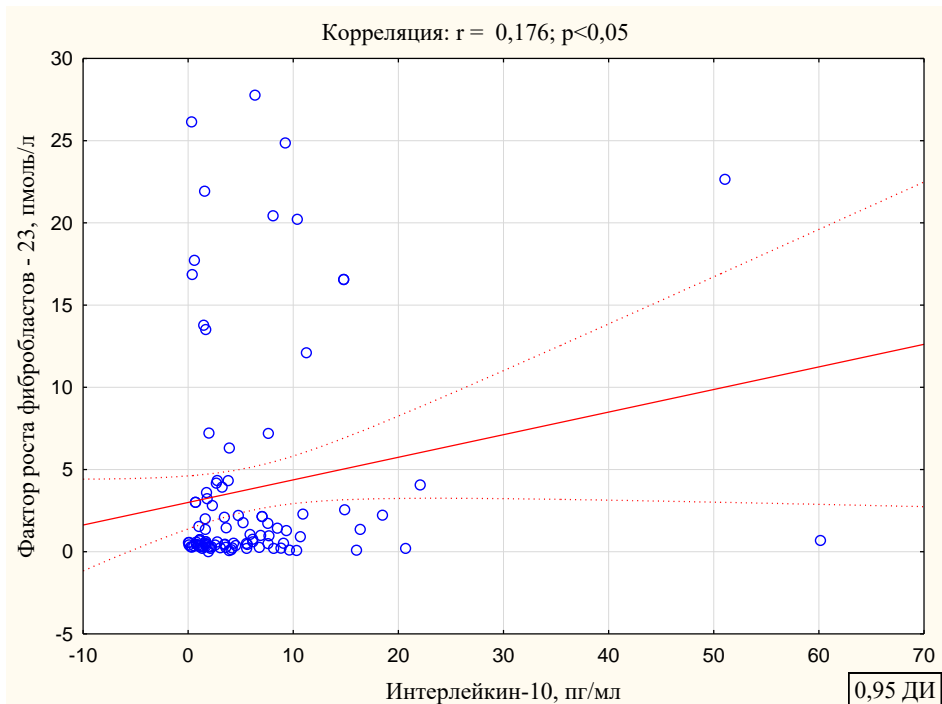


Рисунок 27 - Показатели корреляции между ФРФ-23 и IL-10 у больных ХБП

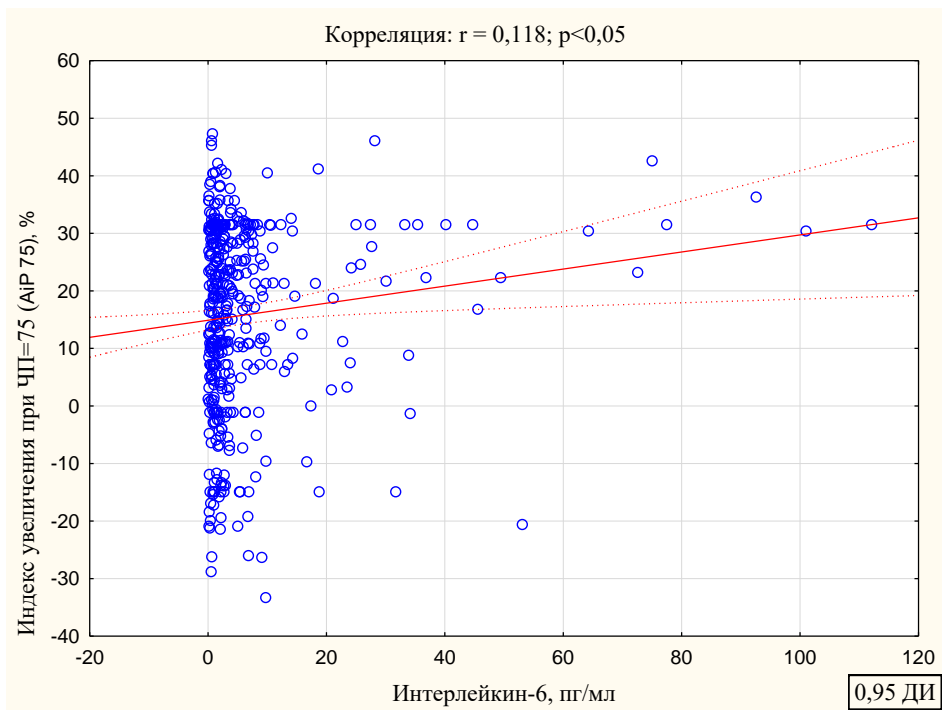


Рисунок 28 - Показатели корреляции между параметрами жесткости сосудистой стенки и ИЛ-6 у больных ХБП

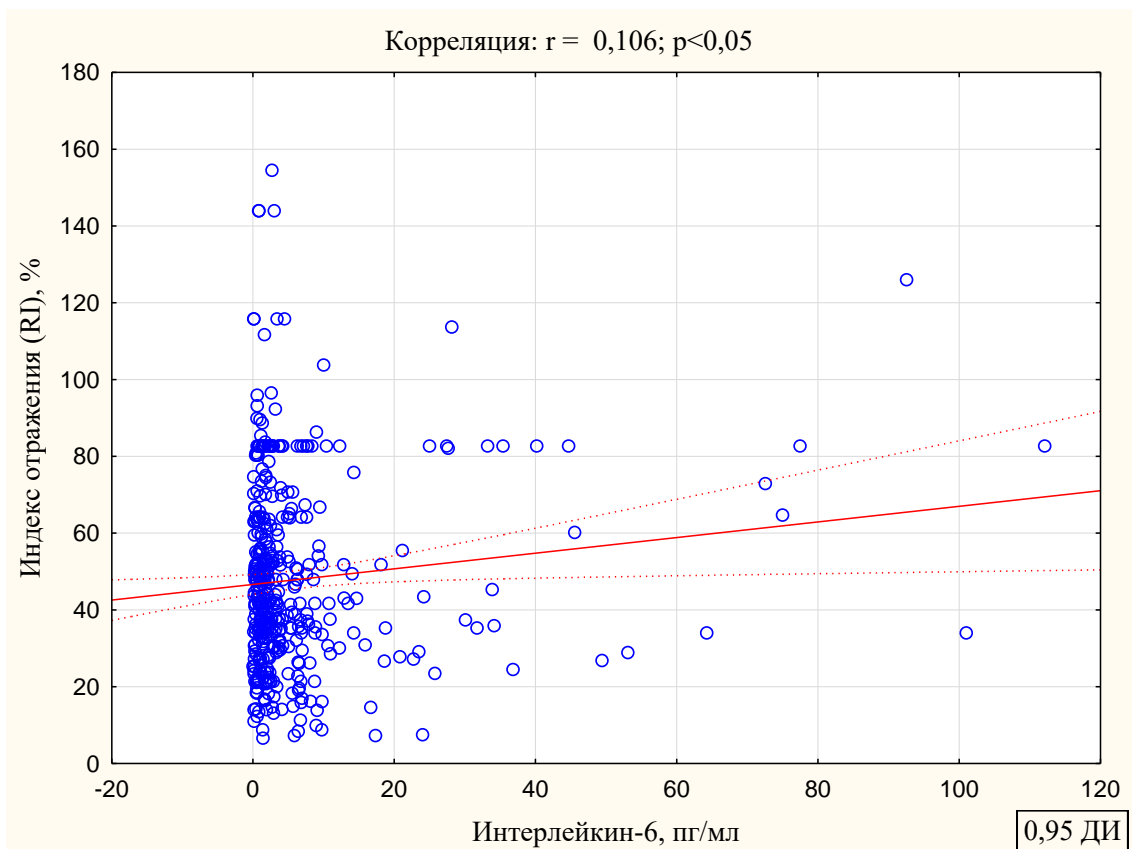


Рисунок 29 - Показатели корреляции между параметрами жесткости сосудистой стенки и ИЛ-6 у больных ХБП

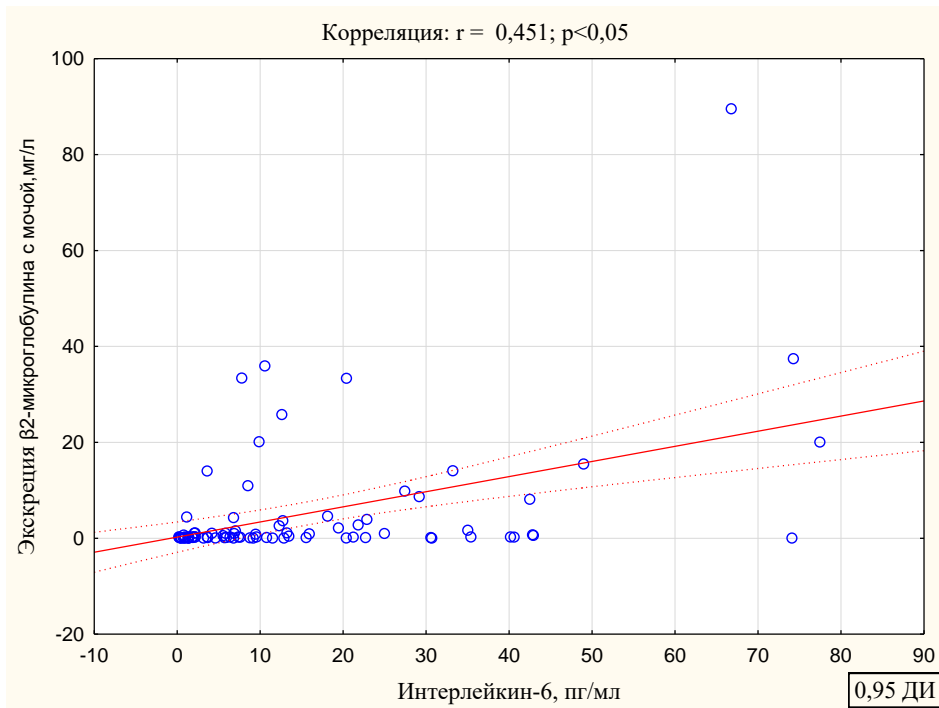


Рисунок 30 - Показатели корреляции между патологической экскрецией  $\beta 2$ -микроглобулина с мочой и ИЛ-6 в сыворотке крови у больных ХБП

Учитывая описанные выше результаты корреляционных анализов, можно с уверенностью говорить, что повышение уровня провоспалительных цитокинов запускает не только процессы развития склеротических изменений в почках, но и структурно-функциональную перестройку со стороны сосудов. В ходе проведения нашей работы нами был создан алгоритм «пошагового выявления вероятности прогрессирования дисфункции почек в зависимости от проживания» в городской и сельской местности КР для врачей на амбулаторно-поликлиническом этапе. Врачам предлагается оценить нижеперечисленные факторы риска развития и прогрессирования ХБП: значение ЦАД, жесткость сосудистой стенки для жителей городской местности и уровень ИЛ-6, ФНО-альфа – у сельчан. При наличии ухудшения жесткости сосудистой стенки и роста концентрации провоспалительных цитокинов целесообразно оценить суммарную функцию почек с использованием креатинина и цистатина С сыворотки крови. На наш взгляд, такой подход в процессе ведения больных с высоким риском развития ТСХБП значительно удлиняет додиализный период заболевания путем



своевременной оценки риска ССО и темпов прогрессирования почечной недостаточности.

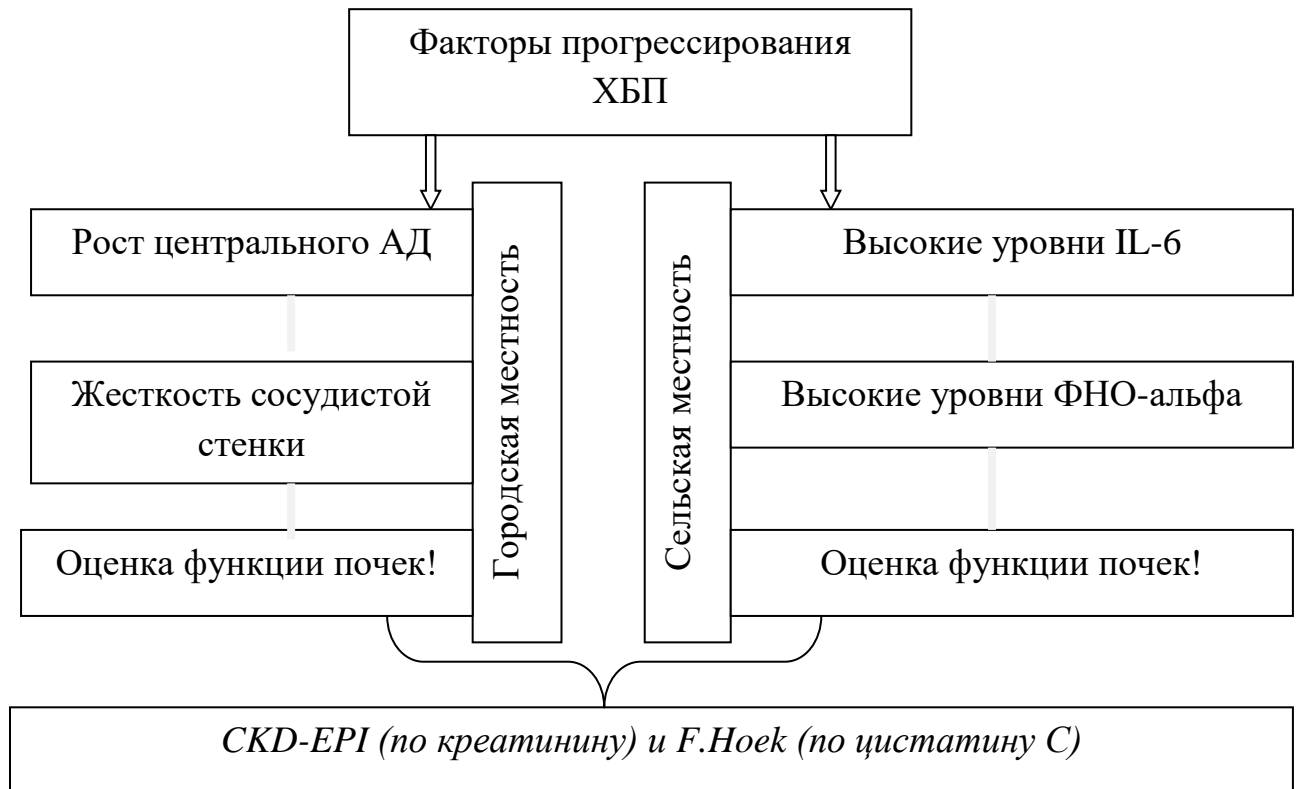


Рисунок 31 - Алгоритм выявления факторов прогрессирования хронической болезни почек в зависимости от места проживания

Таким образом, для больных ХБП, проживающих в городской местности, характерно значимое повышение жесткости сосудистой стенки, снижение рСКФ. У жителей сельской местности при ХБП наиболее часто отмечаются высокие уровни воспалительных цитокинов. Имеется тесная взаимосвязь роста концентрации IL-6 в сыворотке крови с увеличением сосудистой жесткости среди больных, проживающих в сельской местности, а у жителей городской местности – с патологической экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой. Установлено, что подъем концентрации ФРФ-23 сопровождается усилением синтеза воспалительных и противовоспалительных цитокинов среди жителей сельской местности. Показано, что у больных с ХБП, независимо от места проживания, существует достоверная связь повышения продукции ФНО-альфа и IL-6 со снижением рСКФ.

## Глава 4. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек в городской и сельской местности в Кыргызской Республике

### 4.1. Анализ структуры сердечно-сосудистых осложнений и цереброваскулярных расстройств у больных хронической болезнью почек, проживающих в городской и сельской местности Кыргызской Республики

Для оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы были проанализированы данные ЭхоКГ у 1453 больных (рисунок 32) с ХБП. Мужчин было 691 (47,56%) и 762 (52,44%) женщины, средний возраст равнялся  $53,87 \pm 15,02$  лет. ЭхоКГ выполнялась значимо чаще больным с ХБП, проживающим в сельской местности (64,5% против 35,5%,  $p < 0,05$ ) по сравнению с жителями городской местности.

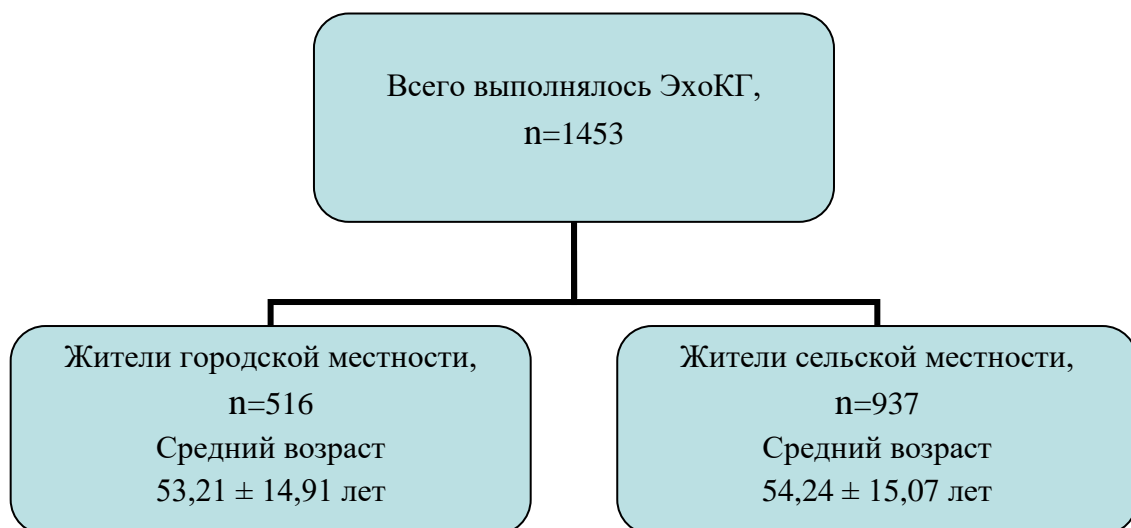


Рисунок 32 - Распределение обследованных больных ХБП в зависимости от места проживания

На ЭхоКГ дилатация левого предсердия выявлялась у 402 обследуемых (в 27,6% случаев), средний возраст составил  $60,12 \pm 13,15$  лет. Значение размера левого предсердия равнялось  $4,49 \pm 0,47$  см (минимальный 4,10 см, максимальный 7,90 см). Как показано в таблице 27, для общей когорты обследованных больных с ХБП и дилатацией левого предсердия, помимо старшего возраста были характерны значимо высокие уровни систолического, диастолического и центрального АД. Концентрация цистатина С выше, а величина рСКФ была существенно ниже у больных ХБП с осложнившейся дилатацией левого предсердия.

Таблица 27 - Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных с ХБП

Показатель	Передне-задний размер левого предсердия < 4,09 см, n=1051	Передне-задний размер левого предсердия $\geq 4,10$ см, n=402
Возраст, годы	$51,48 \pm 15,01$	$60,12 \pm 13,15^*$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$133 \pm 22$	$139 \pm 23^*$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$84 \pm 11$	$86 \pm 13^*$
Центральное АД, мм рт.ст.	$130 \pm 22$	$136 \pm 23^*$
ЧСС, ударов в минуту	$80 \pm 13$	$81 \pm 16$
Цистатин С, мг/мл	1,10 (0,92;1,42)	1,39 (1,13;2,29)*
Расчетная СКФ, мл/мин	$67,09 \pm 26,29$	$52,82 \pm 26,38^*$

АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; n – число больных.

Среди участников исследования у 55 (3,7%) больных выявлялись признаки хронической СН с низкой фракцией выброса ЛЖ. Тогда как, численность больных имеющих хроническую СН с промежуточной фракцией выброса ЛЖ, составила 47 (3,2%). Повышение давления в легочной артерии отмечалась в 21,7% случаев. По результатам УЗДГ сонных артерий признаки

атеросклероза, то есть, локальное утолщение комплекса ТИМ выявлено в 7,4% случаев из 912 обследованных. Число больных, имеющих признаки субклинического атеросклероза, составило 139 (15,2%). По данным нейровизуализации у 417 (28,6%) больных были обнаружены изменения, соответствующие симптомам хронической ишемии головного мозга. При рассмотрении типа перенесенного мозгового инсульта у больных с ХБП, преобладающим оказался ишемический инсульт (69,2%).

На втором этапе исследуемая выборка (n=1453) была уменьшена на 473 человека. Так как, не у всех участников исследования были зафиксированы рост и вес, следовательно, у них провести расчет индекса массы миокарда ЛЖ не удалось. Итак, 980 больных (474 мужчин и 506 женщин) были распределены на две группы: жители городской и сельской местности (рисунок 33).

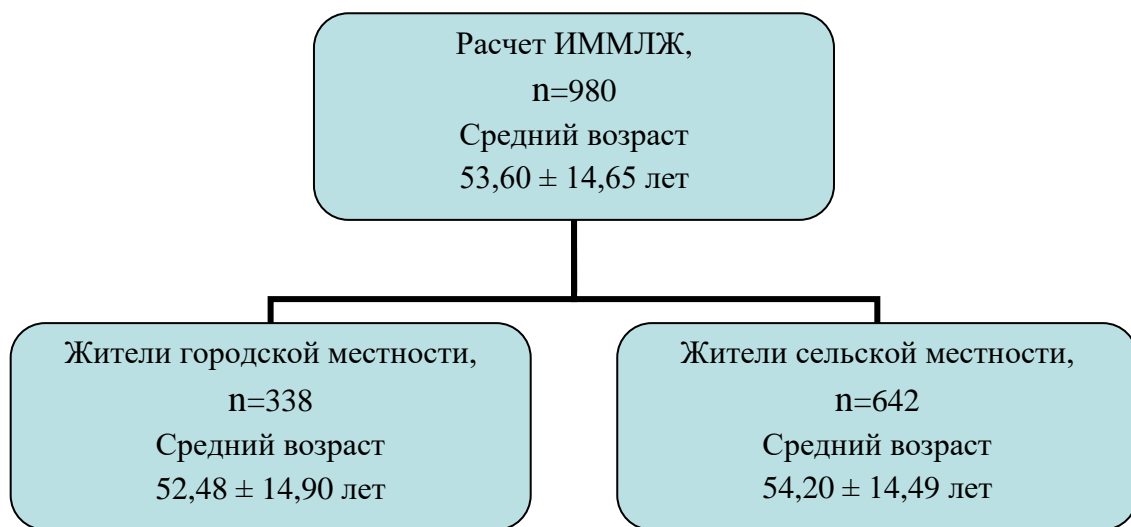


Рисунок 33 - Распределение больных в зависимости от места проживания

Больные из городской и сельской местности по возрасту, ИМТ, уровню АД, а также по лабораторным параметрам существенно не различались (таблица 28). Величина ЦАД у жителей городской и сельской местности составила  $132 \pm 21$  мм рт. ст и  $131 \pm 22$  мм рт.ст., соответственно.

У больных городской местности содержание Hb было достоверно ниже ( $133,21 \pm 25,01$  г/л против  $138,67 \pm 23,24$  г/л;  $p < 0,05$ ), а концентрация креатинина - выше [88,50 (69,60;132,30) мкмоль/л против 81,00 (66,00;109,00) мкмоль/л;  $p < 0,05$ ] по сравнению с пациентами из сельской местности. Разница в величине расчетной СКФ не достигала статистически значимого характера [63,77 (40,82;77,66) мл/мин у жителей городской местности и 64,94 (46,85;81,15) мл/мин у жителей сельской местности,  $p > 0,05$ ].

Таблица 28 - Сравнительная характеристика больных ХБП в зависимости от места проживания

Показатели	Жители городской местности КР, n=338	Жители сельской местности КР, n=642
Возраст, лет	$52,48 \pm 14,90$	$54,20 \pm 14,49$
Мужчины/Женщины	150/188	324/318
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,85 (1,71;1,99)	1,85 (1,71;1,98)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$29,83 \pm 3,40$	$28,16 \pm 6,08$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$134 \pm 21$	$133 \pm 22$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$84 \pm 11$	$85 \pm 11$
Центральное АД, мм рт.ст.	$132 \pm 21$	$131 \pm 22$
ЧСС, ударов в минуту	$79 \pm 12$	$80 \pm 14$
Гемоглобин, г/л	$133,21 \pm 25,01^*$	$138,67 \pm 23,24$
Креатинин, мкмоль/л	88,50 (69,60;132,30)*	81,00 (66,00;109,00)
Цистатин С, мг/мл	1,18 (0,98;1,78)	1,17 (0,95;1,56)
Калий крови, ммоль/л	$4,577 \pm 0,652$	$4,513 \pm 0,751$
Кальций крови, ммоль/л	$2,078 \pm 0,408$	$2,481 \pm 0,500$
Магний крови, ммоль/л	$0,917 \pm 0,114$	$0,909 \pm 0,150$
Натрий крови, ммоль/л	$139,12 \pm 16,24$	$140,99 \pm 5,13$
Фосфор крови, ммоль/л	$1,349 \pm 0,342$	$1,295 \pm 0,338$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,990 \pm 1,468$	$1,848 \pm 1,334$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,148 \pm 0,296$	$1,157 \pm 0,311$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,201 \pm 1,229$	$3,083 \pm 1,159$
Триглицериды, ммоль/л	$1,730 \pm 0,080$	$1,658 \pm 0,060$
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	63,77 (40,82;77,66)	64,94 (46,85;81,15)
Протеинурия, г/л	0,49 (0,78;2,15)	0,3 (0,50;2,05)

n – число больных; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \* -  $p < 0,05$ .

Существенных отличий по биохимическим параметрам сыворотки крови у больных ХБП из городской и сельской местности не выявлено (таблица 28). Значимых различий по показателям ИММЛЖ между жителями городской и сельской местности также получено не было ( $p > 0,05$ ).

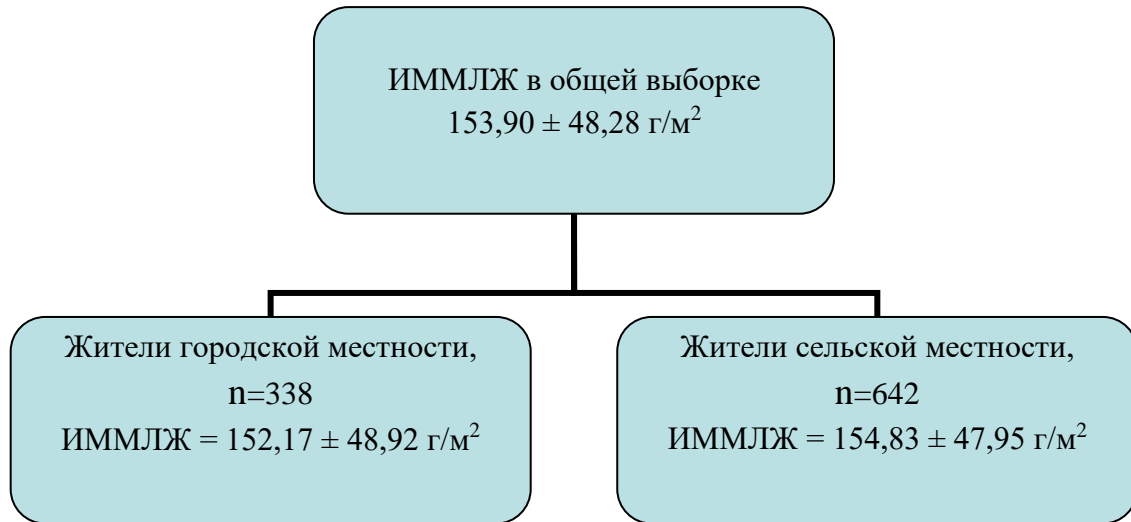


Рисунок 34 - Распределение больных в зависимости от места проживания

Среди обследованных больных с ХБП из городской местности концентрический тип ГЛЖ отмечался у 41 больного (в 12,1% случаев). У больных из городской местности наиболее распространенным типом структурных изменений миокарда оказалась эксцентрическая ГЛЖ, которая выявлялась у 276 обследуемых (в 81,7% случаев). Структурные изменения миокарда ЛЖ отсутствовали всего лишь у 21 больного (6,2%). Распространенность ГЛЖ у жителей сельской местности значительно отличалась от жителей городской местности. Так, среди больных, проживающих в сельской местности, частота встречаемости концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ составила 136 (21%) и 455 (71%), соответственно. У 51 больного, что составляет 8%, не были обнаружены признаки структурной перестройки миокарда ЛЖ. Полученные нами данные подтверждают результаты многих других исследований, в которых показано,

что ХБП является ведущим фактором риска развития и прогрессирования ГЛЖ [270,283].

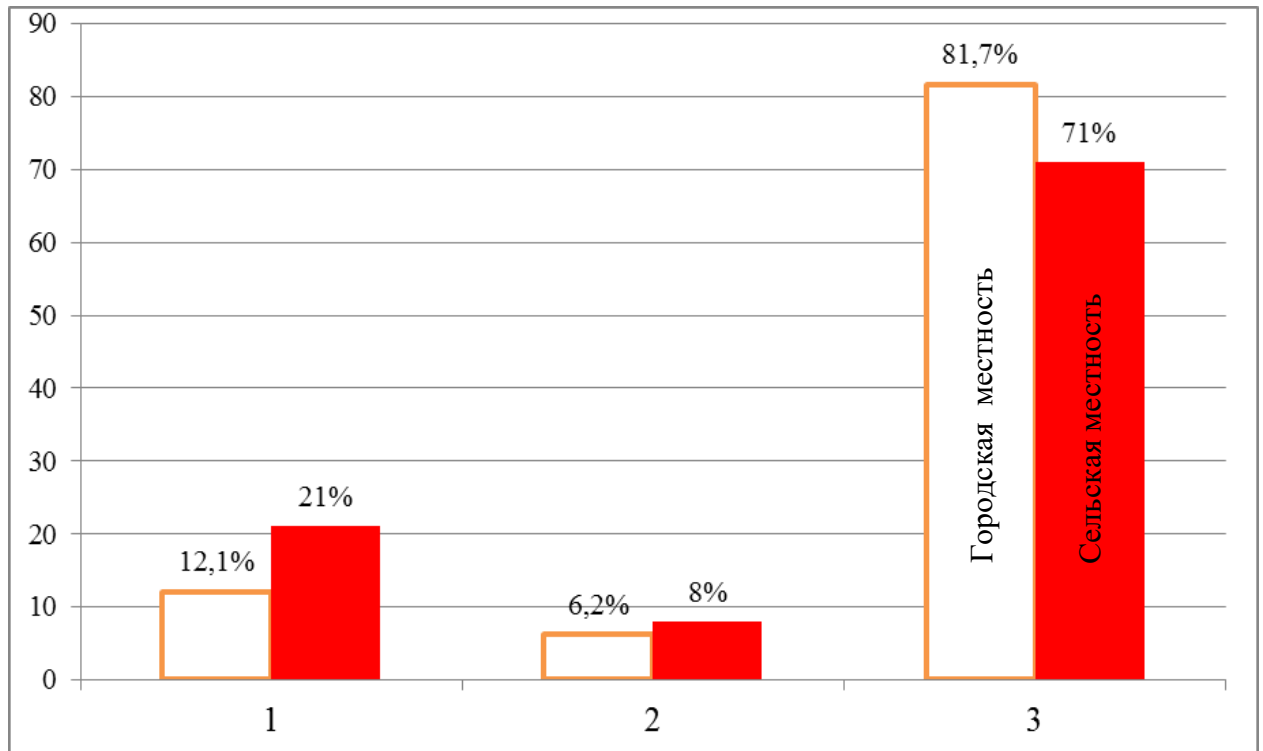


Рисунок 35 - Частота встречаемости структурной модификации ЛЖ больных в зависимости от места проживания

1 – Концентрическая ГЛЖ; 2 – Нормальная геометрия ЛЖ; 3 – Эксцентрическая ГЛЖ.

Исследования соотношения скоростей трансмитрального кровотока (Е/А) по данным ЭхоКГ у обследованных нами больных показало следующее. Значение Е/А ЛЖ и время замедления пика быстрого наполнения ЛЖ в анализируемой когорте существенно не отличались (рисунок 36). При сравнении показателя Е/А правого и левого желудочков в общей выборке различия становились достоверными. Так, уменьшение соотношения скоростей трансмитрального кровотока ЛЖ было более выраженным, чем правого желудочка [0,83 (0,70;1,20) против 0,93 (0,81;1,22),  $p < 0,05$ ]. Медиана и интерквартильный размах времени замедления пика быстрого наполнения

DT были существенно ниже при обследовании правого желудочка по сравнению с ЛЖ [184,0 (171,0;201,0) против 192,0 (171,0;217,0),  $p < 0,05$ ].

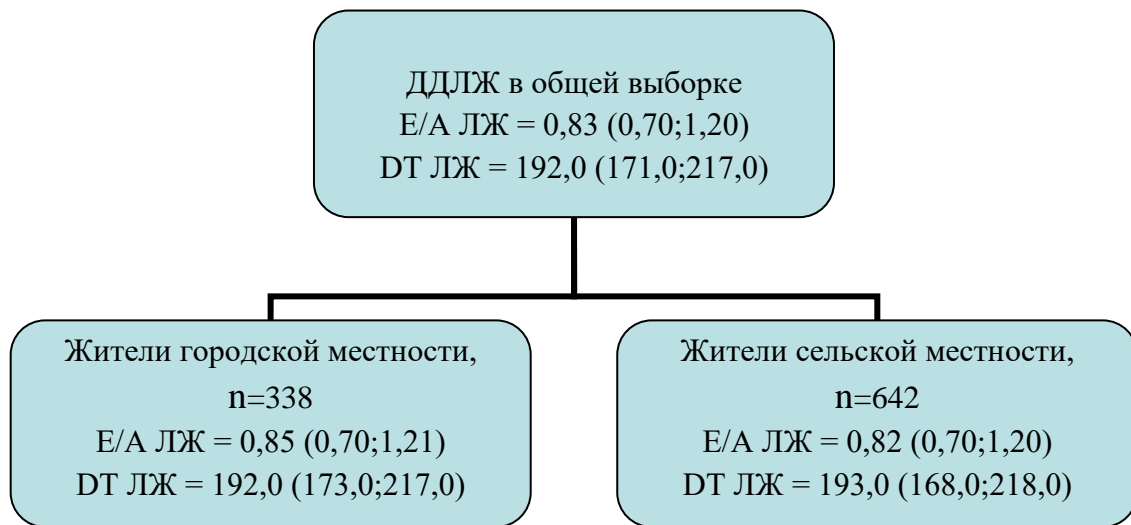


Рисунок 36 - Характеристика диастолической функции ЛЖ у больных ХБП в зависимости от проживания в городской и сельской местности КР

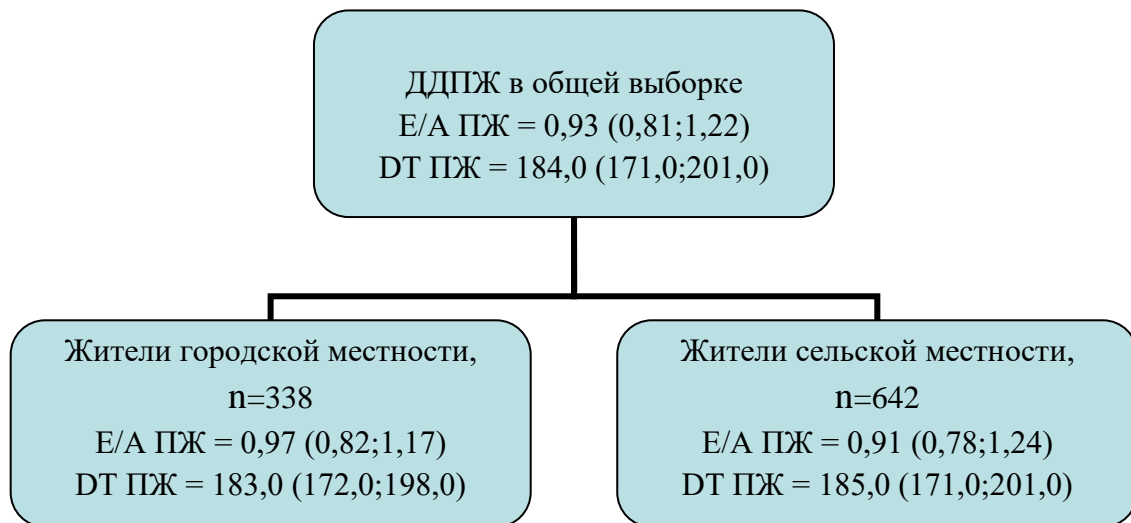


Рисунок 37 - Характеристика диастолической функции правого желудочка у больных ХБП от проживания в городской и сельской местности КР

Была установлена тесная зависимость между снижением расчетной СКФ и уменьшением соотношения скоростей трансмитрального кровотока (E/A) ЛЖ. Причем сила взаимосвязи была более выраженной среди больных городской местности ( $r=0,344$ ;  $p < 0,05$ ). Наблюдалась обратная связь между



расчетной СКФ и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ ( $r = -0,308$ ;  $p < 0,05$ ) в группе больных из городской местности. Как показано в таблице 29, анализ был проведен сначала в общей выборке, а затем - в двух группах в зависимости от места проживания больных. Статистически значимая взаимосвязь между концентрацией цистатина С и величиной Е/А ЛЖ была зарегистрирована только у жителей городской местности ( $r = -0,217$ ;  $p < 0,05$ ). Прямая корреляционная зависимость между уровнем цистатина С в сыворотке крови и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ была отмечена в общей выборке и двух подгруппах. Значимой корреляционной взаимосвязи цистатина С с соотношением скоростей транзитного кровотока (Е/А) ПЖ получено не было. Между величиной расчетной СКФ и временем замедления пика быстрого наполнения правого желудочка выявлялась отрицательная корреляция во всех трех подгруппах.

Таблица 29 - Взаимосвязь между параметрами диастолической функции желудочков и функциональными значениями почек

Параметр	Общая выборка, n=980		Жители городской местности КР, n=338		Жители сельской местности КР, n=642	
	Цистатин С, мг/л	рСКФ, мл/мин	Цистатин С, мг/л	рСКФ, мл/мин	Цистатин С, мг/л	рСКФ, мл/мин
Е/А ЛЖ, ед.	-0,056	0,207*	-0,217*	0,344*	0,036	0,150*
DT ЛЖ, мс	0,167*	-0,227	0,212*	-0,308*	0,136*	-0,185
Е/А ПЖ, ед.	-0,020	0,005	0,038	0,017	0,008	-0,017
DT ПЖ, мс	-0,097	-0,185*	0,065	-0,214*	0,121	-0,167*

КР – Кыргызская Республика; Е/А - соотношения скоростей транзитного кровотока; DT - время замедления пика быстрого наполнения; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; n – число больных; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; \* -  $p < 0,05$ .

Подводя итог можно отметить, что наиболее распространенными вариантами поражения сердечно-сосудистой системы оказались эксцентрическая ГЛЖ с нарушением ее диастолической функции,

субклинический атеросклероз, ишемический инсульт. У жителей городской местности анемия и гиперкреатининемия ассоциируются с ростом частоты эксцентрического типа ГЛЖ. Среди больных сельской местности частота концентрического типа ГЛЖ оказалось значимо выше. При ХБП структурная модификация сердечной мышцы сопровождается ухудшением упруго-эластических свойств преимущественно ЛЖ. Установлено, что значимо тесная связь между снижением рСКФ и структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы не зависит от места проживания.

#### 4.2. Структурно-функциональные изменения сонных артерий и ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек

На третьем этапе численность общей выборки составила 844 человека (428 мужчин и 416 женщин), которым была выполнена ультразвуковая доплерография и эхокардиография. Средний возраст участников исследования равнялся  $53,85 \pm 14,49$  лет (рисунок 38). Сравнительные данные клинико-лабораторного обследования приведены в таблице 30.

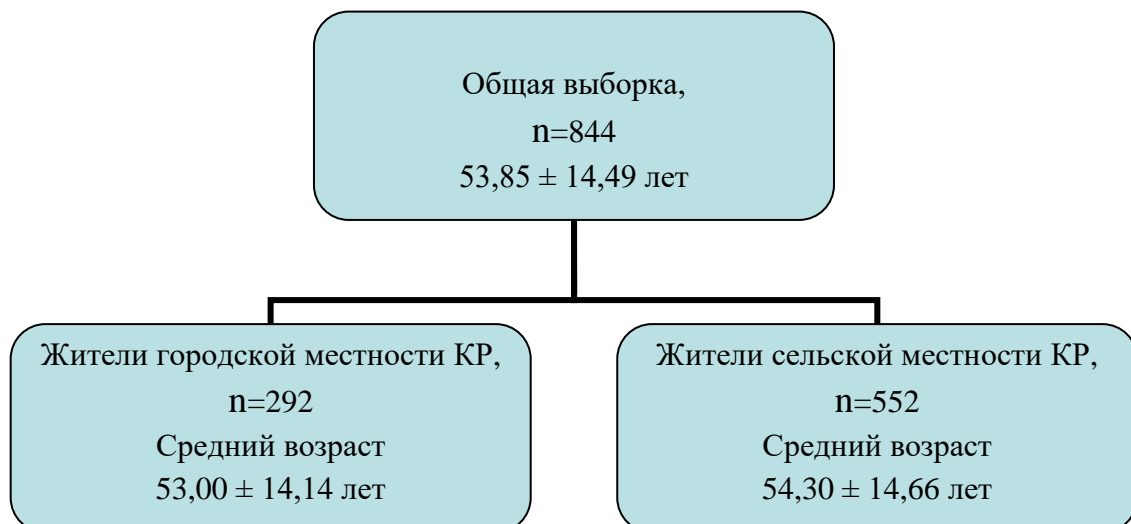


Рисунок 38 - Распределение больных ХБП

Показатели ИМТ и АД в исследуемых когортах больных существенно не различались. У жителей городской местности концентрация Hb ( $133,87 \pm 27,30$  г/л против  $138,74 \pm 23,64$  г/л;  $p < 0,05$ ) и величина рСКФ ( $60,35 \pm 27,00$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против  $64,97 \pm 25,42$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ) оказались значимо ниже, а содержание креатинина крови - существенно выше [86,20 (68,30;121,00) мкмоль/л против 79,00 (64,80;101,90) мкмоль/л;  $p < 0,05$ ] по сравнению с лицами, проживающими в сельской местности. В подгруппе больных сельской местности средние уровни натрия ( $141,4 \pm 4,9$  ммоль/л против  $138,8 \pm 3,19$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и кальция ( $2,10 \pm 0,37$  ммоль/л против  $2,51 \pm 0,59$ ;  $p < 0,05$ ) сыворотки крови оказались значимо выше.

Таблица 30 - Клинико-лабораторные данные обследованных больных ХБП

Показатель	Жители городской местности КР, n=292	Жители сельской местности КР, n=552
Индекс массы тела (=вес (кг) / рост (м) <sup>2</sup> ), кг/м <sup>2</sup>	$24,09 \pm 2,87$	$22,98 \pm 5,0$
Систолическое АД, мм рт. ст.	$137 \pm 22$	$136 \pm 23$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$86 \pm 12$	$85 \pm 11$
Частота сердечных сокращений, в минуту	$81 \pm 14$	$81 \pm 13$
Гемоглобин, г/л	$133,87 \pm 27,30^*$	$138,74 \pm 23,64$
Натрий крови, ммоль/л	$138,8 \pm 3,19$	$141,4 \pm 4,9^*$
Кальций крови, ммоль/л	$2,10 \pm 0,37$	$2,51 \pm 0,59^*$
Калий крови, ммоль/л	$4,58 \pm 0,62$	$4,50 \pm 0,73$
Магний крови, ммоль/л	$0,92 \pm 0,14$	$0,91 \pm 0,15$
Фосфор крови, ммоль/л	$1,34 \pm 0,30$	$128 \pm 0,32$
Общий холестерин крови, ммоль/л	$5,027 \pm 1,222$	$4,887 \pm 1,523$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,118 \pm 0,30$	$1,164 \pm 0,30$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,305 \pm 1,22$	$3,112 \pm 1,09$
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	$86,20 (68,30;121,00)^*$	$79,00 (64,80;101,90)$
Цистатин С, мг/л	$1,17 (0,97;1,68)$	$1,13 (0,95;1,46)$
Триглицериды, ммоль/л	$1,51 (1,10;2,14)$	$1,35 (0,96;1,97)$
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$60,35 \pm 27,00^*$	$64,97 \pm 25,42$

n – число больных; КР – Кыргызская Республика; АД — артериальное давление; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \* -  $p < 0,05$

Существенное увеличение КДО ЛЖ ( $126,76 \pm 32,79$  мл против  $121,99 \pm 27,54$  мл;  $p < 0,05$ ) и толщины передней стенки правого желудочка ( $0,396 \pm 0,09$  см против  $0,381 \pm 0,08$  см;  $p < 0,05$ ) регистрировалось у больных в сельской местности.

Таблица 31 - Эхокардиографические индексы обследованных больных ХБП

Показатель	Жители городской местности КР, n=292	Жители сельской местности КР, n=552
Передне-задний размер ЛП, см	$3,77 \pm 0,55$	$3,79 \pm 0,56$
Конечный систолический размер ЛЖ, см	$3,16 \pm 0,48$	$3,38 \pm 1,40$
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	$5,05 \pm 0,51$	$5,09 \pm 0,53$
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	$41,43 \pm 16,43$	$44,42 \pm 24,71$
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	$121,99 \pm 27,54$	$126,76 \pm 32,79^*$
Толщина МЖП, см	$0,914 \pm 0,167$	$0,912 \pm 0,165$
Толщина ЗСЛЖ, см	$0,909 \pm 0,154$	$0,914 \pm 0,165$
Ударный объем ЛЖ, %	$82,20 \pm 15,80$	$82,03 \pm 17,00$
Фракция ЛЖ, % по Simpson	$57,88 \pm 8,87$	$56,99 \pm 9,11$
Фракция ЛЖ, % по Teicholz	$66,68 \pm 7,61$	$65,85 \pm 8,23$
Правый желудочек, см	$2,15 \pm 0,34$	$2,20 \pm 0,47$
Tricuspid annular plane systolic excursion, см	$2,53 \pm 0,39$	$2,50 \pm 0,47$
ПСПЖ, см	$0,381 \pm 0,08$	$0,396 \pm 0,09^*$

n – число больных; КР – Кыргызская Республика; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка.

Как показано на рисунке 39, средняя ТИМ между исследуемыми когортами достоверно не отличалась.

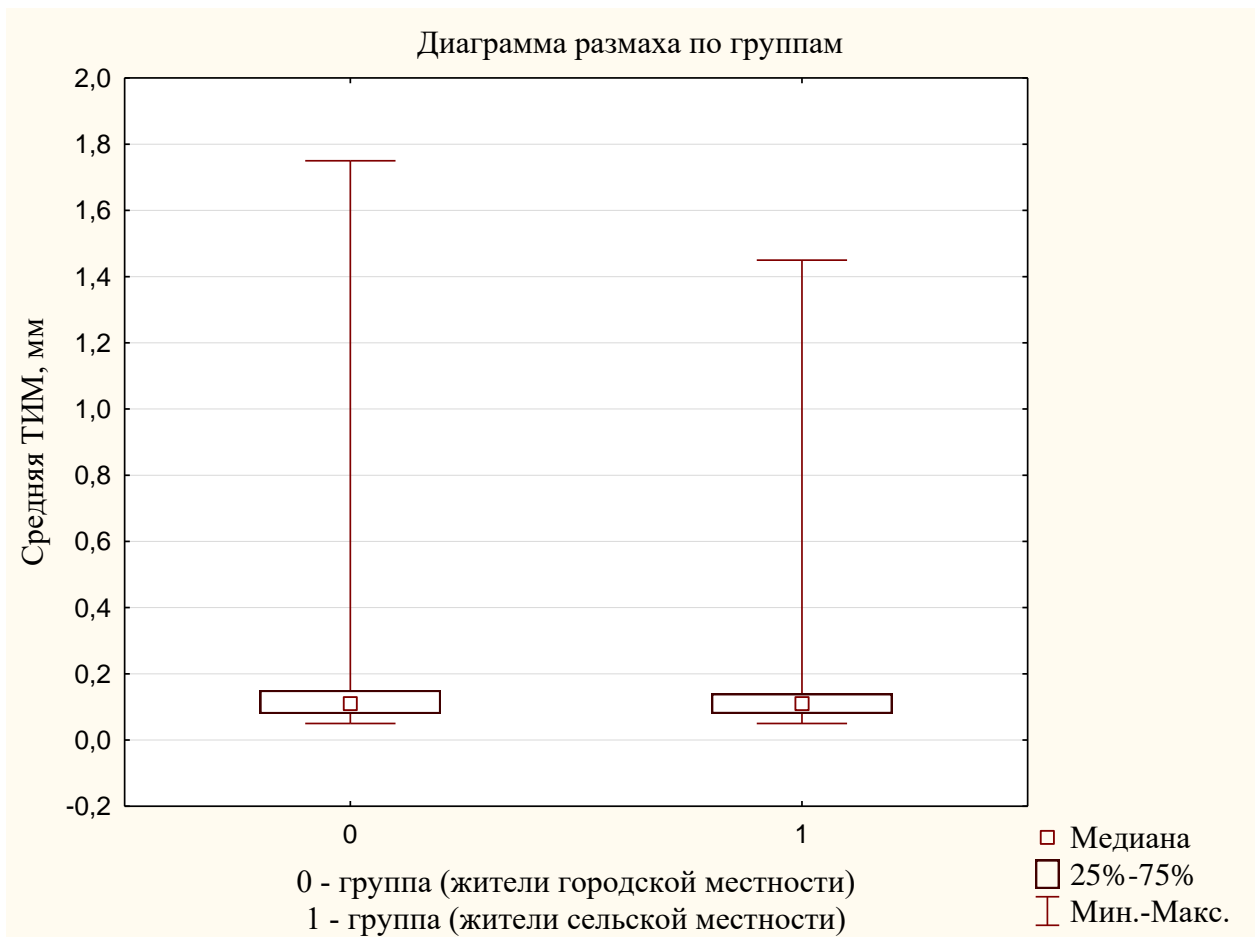


Рисунок 39 - Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий в обследованных подгруппах

Далее нами были изучены клинико-функциональные особенности ремоделирования сонных артерий (СА) и их связь со структурной модификацией ЛЖ у больных ХБП на додиализной стадии заболевания. Всего были проанализированы результаты клинико-лабораторного обследования у 269 больных (189 мужчин и 80 женщин, средний возраст  $40,5 \pm 13,0$  лет). Для изучения взаимосвязи между структурными изменениями СА, ЛЖ и их клинико-функциональными показателями все обследованные лица с ХБП были подразделены на 2 группы: в 1-ю группу были включены больные с ХБП и атеросклерозом СА (n,79); во 2-ю группу – лица с ХБП без атеросклеротического поражения СА (n,190). Как показано на рисунке 40, в исследование вошли лица с ХБП в основном на додиализной стадии заболевания.

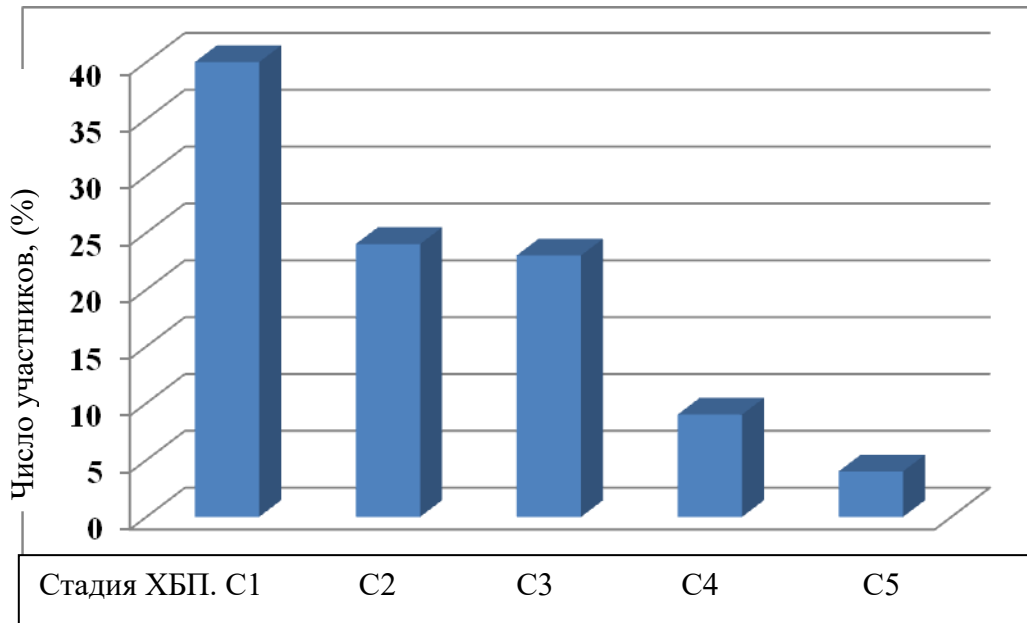


Рисунок 40 - Распределение больных по стадиям хронической болезни почек

Исходно больные обеих групп по полу, длительности заболевания, ЧСС, уровню диастолического АД и параметрам периферической крови не различались (таблице 32). В то же время лица 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы были старше, имели более высокие значения ИМТ и уровней систолического АД (таблица 32). При сравнении биохимических параметров было обнаружено, что повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение рСКФ в группе лиц с ХБП и атеросклерозом СА было более выраженным, чем у больных с ХБП без атеросклероза СА (таблица 33). Примечательно, что исходно в обеих группах показатели липидного состава крови, концентрации фибриногена и общего белка сыворотки были сопоставимыми (таблица 33).

При сравнении параметров ЭхоКГ установлено, что в группе больных с ХБП и атеросклерозом СА регистрируется статистически значимое увеличение размера левого предсердия ( $3,58 \pm 0,46$  см против  $3,41 \pm 0,45$  см;  $p < 0,05$ ), толщины МЖП ( $1,04 \pm 0,23$  см против  $0,94 \pm 0,14$  см;  $p < 0,05$ ) и ЗСЛЖ ( $1,03 \pm 0,22$  см против  $0,92 \pm 0,13$  см;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой ХБП без атеросклероза СА. Соответственно, у больных 1-й группы (ХБП и атеросклероз СА) показатели индекса массы миокарда ЛЖ ( $173,1 \pm 59,8$  г/м<sup>2</sup>

против  $160,2 \pm 40,2$  г/м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ) и ОТС ( $0,40 \pm 0,89$  против  $0,36 \pm 0,53$ ;  $p < 0,05$ ) были существенно выше, чем у лиц 2-й группы.

Таблица 32 - Клинико-лабораторная характеристика больных с наличием и отсутствием атеросклероза сонных артерий [91]

Показатель	ХБП и атеросклероз СА (n=79)	ХБП (n=190)
Возраст, годы	$49,3 \pm 11,0^*$	$36,9 \pm 12,1$
Пол, мужчины/женщины	55/40	134/56
Длительность дисфункции почек, годы	7 (3-8)	6 (4-9)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$28,8 \pm 5,51^*$	$26,9 \pm 7,20$
Частота сердечных сокращений, уд/мин	$75 \pm 10$	$77 \pm 10$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$147 \pm 23^*$	$138 \pm 25$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$91 \pm 12$	$89 \pm 15$
Гемоглобин, г/л	$138,2 \pm 23,2$	$135,1 \pm 24,1$
Гематокрит, %	$41,4 \pm 5,48$	$39,6 \pm 5,69$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$251,7 \pm 31,10$	$241,5 \pm 31,77$

n – число больных; ХБП – хроническая болезнь почек; СА — сонные артерий; АД — артериальное давление; \* -  $p < 0,05$ .

Таблица 33 - Биохимические показатели у больных с наличием и отсутствием атеросклероза сонных артерий [91]

Показатель	ХБП и атеросклероз СА (n=79)	ХБП (n=190)
Общий холестерин крови, ммоль/л	5,8 (4,47;7,44)	5,31 (4,20;6,69)
ХС ЛВП крови, ммоль/л	1,0 (0,80;1,20)	1,0 (0,8;1,30)
ХС ЛНП крови, ммоль/л	4,11 (2,60;5,79)	3,22 (2,85;4,57)
Триглицериды крови, ммоль/л	2,26 (1,43;3,30)	2,01 (1,24;2,68)
Общий белок крови, г/л	$57,09 \pm 14,09$	$56,7 \pm 14,0$
Фибриноген крови, мг/л	5106 (3886;6660)	5328 (3776;7770)
C-реактивный белок крови, п	17 (21,5%)	40 (21,0%)
Кальций крови, ммоль/л	$1,32 \pm 0,55$	$1,34 \pm 0,51$
Креатинин, мкмоль/л	$134,0 (100,0;197,0)^*$	$111,0 (86,0;176,5)$
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$66,0 (39,8;87,7)^*$	$86,4 (48,6;113,2)$

n – число больных; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХБП – хроническая болезнь почек; СА – сонные артерий; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Детальный анализ структурной перестройки миокарда ЛЖ показал (таблица 34), что наиболее распространенными вариантами поражения сердца в группе больных с ХБП и атеросклерозом СА являются эксцентрический и концентрический типы ГЛЖ. Так, при изучении показателей, отражающих тип геометрии ЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ у больных 1-й группы отмечалась в 62,16% случаев, концентрическая ГЛЖ – в 37,84%. В то же время у лиц 2-й группы эксцентрическая ГЛЖ выявлялась в 81,25% случаев, концентрическая ГЛЖ – в 18,75% (таблица 34). Следует отметить, что в изучаемых группах распространенность нормальной геометрии ЛЖ и его концентрических изменений была сопоставимой.

Таблица 34 - Показатели ЭхоКГ у больных с наличием и отсутствием атеросклероза сонных артерий [91]

Показатель	ХБП и атеросклероз сонных артерий (n=79)	ХБП (n=190)
Левое предсердие, см	3,58±0,46*	3,41±0,45
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,15±0,45	5,13±0,47
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,35±0,48	3,34±0,50
Фракция выброса левого желудочка, %	63,24±6,53	63,51±6,49
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,04±0,23*	0,94±0,14
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,03±0,22*	0,92±0,13
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	173,1±59,8*	160,2±40,2
Относительная толщина стенок, ед.	0,40±0,89*	0,36±0,53
Нормальная геометрия ЛЖ	3 (3,94%)	10 (5,26%)
Концентрический ремоделинг	2 (2,63%)	4 (2,22%)
Эксцентрический тип ГЛЖ	46 (62,16%)	143 (81,25%)*
Концентрический тип ГЛЖ	28 (37,84%)	33 (18,75%)*

ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; \* - p<0,05.

В таблице 35 представлены результаты корреляционного анализа. Из нее видно, что увеличение комплекса ТИМ в СА прямо коррелирует с ИМТ ( $r=0,273$ ;  $p<0,05$ ) и обратно – с рСКФ ( $r= - 0,222$ ;  $p<0,05$ ). При этом признаки тесной взаимосвязи между ТИМ и фракциями липидов не были выявлены (таблица 35). В нашем исследовании установлена положительная



взаимосвязь структурных изменений СА с типом ремоделирования ЛЖ, за исключением его нормальной геометрии. Как известно, отрицательное влияние замедления СКФ на геометрию ЛЖ начинает проявляться на начальных этапах ХБП. В связи с этим нами была изучена взаимосвязь снижения СКФ со структурной перестройкой ЛЖ.

Таблица 35 - Корреляция между клинико-лабораторными показателями, структурными изменениями левого желудочка и ТИМ [91]

Показатель	Средняя ТИМ, мм	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	0,273	0,014
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	0,613	0,589
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	0,128	0,256
Гемоглобин крови, г/л	0,053	0,637
Тромбоциты крови, $\times 10^9$ /л	0,044	0,695
Фибриноген крови, г/л	-0,098	0,384
Кальций крови, ммоль/л	0,119	0,096
ОХС крови, ммоль/л	0,129	0,253
ХС липопротеинов высокой плотности крови, ммоль/л	0,108	0,339
ХС липопротеинов низкой плотности крови, ммоль/л	0,122	0,281
Триглицериды крови, ммоль/л	0,085	0,451
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-0,222	0,048
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,250	0,004
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,279	0,003
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	0,204	0,077
Относительная толщина стенок, ед.	0,272	0,006
Нормальная геометрия левого желудочка	0,187	0,148
Концентрический ремоделинг левого желудочка	0,258	0,008
Эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка	0,113	0,014
Концентрический тип гипертрофии левого желудочка	0,289	0,001

ТИМ – толщина интима-медиа; ОХС- общий холестерин.

Как видно из таблицы 36, корреляционный анализ проведен как в 1-й и 2-й, так и в общей группах. При этом важно отметить, что в группе ХБП+атеросклероз СА и общей группе нам удалось выявить отрицательную взаимосвязь между сниженной рСКФ и индексом массы миокарда ЛЖ. В 1-й группе достоверной связи структурных изменений ЛЖ между возрастом и

массой тела больных не обнаружено. Во 2-й и общей группе на показатель ОТС оказывал влияние возраст больных. Между степенью повышения АД и развитием структурных изменений ЛЖ существует сильная связь, что нашло подтверждение и в проведенном нами исследовании (таблица 36).

Таблица 36 - Корреляция между клинико-лабораторными показателями и структурными изменениями левого желудочка [91]

Показатель	ОТС, ед.		Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
1-я группа (хроническая болезнь почек + атеросклероз сонных артерий)				
Возраст, годы	0,071	0,567	0,147	0,233
Масса тела, кг	0,006	0,957	0,888	0,478
Систолическое АД, мм рт.ст.	0,383	0,001	0,458	0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	0,491	0,001	0,442	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-0,046	0,711	-0,206	0,009
2-я группа (хроническая болезнь почек)				
Возраст, годы	0,220	0,005	0,119	0,134
Масса тела, кг	0,068	0,392	0,065	0,412
Систолическое АД, мм рт.ст.	0,255	0,001	0,411	0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	0,250	0,001	0,320	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-0,146	0,064	-0,167	0,176
Общая группа				
Возраст, годы	0,245	0,001	0,109	0,131
Масса тела, кг	0,109	0,131	0,021	0,752
Систолическое АД, мм рт.ст.	0,326	0,001	0,426	0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	0,348	0,001	0,330	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-0,153	0,022	-0,204	0,002

АД – артериальное давление; ОТС - относительная толщина стенок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таким образом, была установлена четкая взаимосвязь сниженной рСКФ со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии ЛЖ концентрического типа, независимо от наличия традиционных

факторов риска. По нашему мнению, формирование атеросклероза СА у лиц с ХБП предшествует развитию концентрического типа изменений ЛЖ. В связи с этим, при разработке терапевтических вмешательств на додиализной стадии ХБП, необходима своевременная идентификация маркеров атеросклероза СА для раннего выявления и начала лечебно-профилактических мероприятий с учетом риска развития ремоделирования ЛЖ.

#### **4.3. Гипертриглицеридемия, как фактор прогрессирования хронической болезни почек и изменения геометрии левого желудочка, у больных с хронической болезнью почек**

Исходя из задач исследования, была проведена оценка взаимосвязи между гипертриглицеридемией и типами ремоделирования ЛЖ у 152 больных ХБП с 1 по 3-ю стадии. Из них 98 – ХБП без гипертриглицеридемии (1-я подгруппа) и 54 – ХБП и гипертриглицеридемия (2-я подгруппа). Всем больным проводилась оценка параметров антропометрии, гемодинамики, липидного спектра, определялось содержание МК, кальция, СРБ и цистатина С сыворотки крови с расчетом СКФ. Были также проанализированы показатели сосудистой жесткости (индекс аугментации –  $Aix$  – и жесткости) и ЭхоКГ.

Клиническая характеристика больных ХБП с и без гипертриглицеридемии представлена в таблице 37. В обследованной нами подгруппе с ХБП и гипертриглицеридемией доля больных, страдающих СД 2-го типа, стабильной формой ИБС, подагрой и их сочетанием с ГБ, а также ЦВБ и гиперурикемией, была достоверно выше по сравнению с больными ХБП без гипертриглицеридемии. Напротив, лица с ХОБЛ и хроническим пиелонефритом существенно чаще встречались в 1-й подгруппе.

Таблица 37 - Клинико-анамнестическая характеристика больных ХБП [105]

Нозологические формы	1-я группа ХБП	2-я группа ХБП и гипертриглицеридемия
Бронхиальная астма	11 (11,2%)	6 (11,1%)
Гипертоническая болезнь	34 (34,6%)	23 (42,5%)
Ишемическая болезнь сердца	16 (16,3%)	18 (33,3%)*
Подагра	2 (1,8%)	2 (3,7%)*
Сахарный диабет 2-го типа	9 (9,1%)	14 (25,9%)*
Сочетание сахарного диабета 2-го типа и гипертонической болезни, ИБС и подагры	27 (27,5%)	45 (83,3%)*
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (7,1%)*	3 (5,5%)
Хронический гломерулонефрит	10 (10,2%)	7 (12,9%)
Хронический пиелонефрит	6 (6,1%)*	2 (3,7%)
Цереброваскулярные болезни	7 (7,1%)	5 (9,2%)*
Гиперурикемия	25 (25,5%)	32 (59,2%)*

ХБП – хроническая болезнь почек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; n-число больных.

При общей характеристике изучаемых подгрупп было отмечено, что исходно больные по возрасту значимо не различались (таблица 38). Соотношение лиц по половым различиям в каждой подгруппе было схожим. Во 2-й группе, то есть, у больных с ХБП и гипертриглицеридемией, показатель ИМТ был существенно выше ( $30,1 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup> против  $28,1 \pm 5,8$  кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,049$ ) по сравнению с больными 1-й подгруппы. Стоит отметить, что каких-либо межгрупповых различий по ЧСС, уровню систолического, диастолического и центрального АД, Аіх и жесткости сосудистой стенки обнаружено не было (таблица 38). По данным ЭхоКГ, показатели диаметра выносящего тракта аорты, конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ, а также продольного размера левого предсердия и фракции выброса ЛЖ существенно не различались. Все обследованные больные в обеих подгруппах имели схожие величины ОТС, Е/А и ДТ ЛЖ. Толщина ЗСЛЖ была достоверно выше у больных с ХБП и гипертриглицеридемией ( $0,95 \pm 0,17$  см против  $0,89 \pm 0,16$  см;  $p=0,040$ ) по сравнению с лицами ХБП без

гипертриглицеридемии (таблица 38). Частота ГЛЖ была существенно выше в подгруппе больных с ХБП и гипертриглицеридемией по сравнению с лицами ХБП без гипертриглицеридемии (51,8% против 26,5%;  $p=0,005$ ), хотя величины ММЛЖ и индексированная масса миокарда ЛЖ значимо не отличались.

Таблица 38 - Клинико – лабораторные параметры больных ХБП [105]

Показатели	1-я группа ХБП (n=98)	2-я группа ХБП и гипертриглицеридемия (n=54)
Возраст, годы	52,9±13,1	52,9±14,5
Пол, мужчины - женщины, %	64,6%-64,4%	35,4% - 35,6%
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,1±5,8	30,1±5,4*
Частота сердечных сокращений, уд/в мин	78±13	82±15
Систолическое АД, мм рт. ст.	132±17	137±16
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82±9	84±9
Центральное АД, мм рт. ст.	130±17	134±18
Индекс аугментации, %	12,8 (-1,50;22,20)	14,3 (-1,90;21,7)
Индекс жесткости, %	7,6 (7,10;8,20)	7,60 (7,30;8,40)
Диаметр аорты, см	3,15±0,32	3,26±0,33
Продольный размер левого предсердия, см	3,68±0,50	3,81±0,44
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,05±0,44	5,11±0,53
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,42±0,5	3,24±0,4
Толщина МЖП, см	0,90±0,18	0,95±0,17
Толщина ЗСЛЖ, см	0,89±0,16	0,95±0,17*
Фракция выброса левого желудочка, %	67±8	66±9
Е/А ЛЖ, м/с	0,93±0,27	0,89±27
DT ЛЖ, мс	192±34	203±38
Относительная толщина стенок, ед.	0,356±0,068	0,378±0,011
Масса миокарда ЛЖ, г	169±55	183±48
Индексированная масса миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	91±26	95±21
Гипертрофия левого желудочка,	26 (26,5%)	28 (51,8%)*
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ,	14 (53,8%)	19 (67,8%)
Концентрическая гипертрофия ЛЖ,	12 (46,2)	9 (32,2%)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ,	2 (2,0%)	7 (12,9%)*

ХБП – хроническая болезнь почек; n – число больных; p – достоверность; АД – артериальное давление; ЛЖ – левый желудочек; DT – время замедления потока.

Частота встречаемости типов структурной перестройки ЛЖ в двух сравниваемых подгруппах показала значимые различия ( $p<0,05$ ). Так, доля больных с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ была существенно

выше у лиц с ХБП и гипертриглицеридемией (12,9% против 2,0%;  $p=0,005$ ), а частота эксцентрического и концентрического типов ремоделирования ЛЖ в обследованных нами подгруппах была схожей.

На следующем этапе исследования были проанализированы биохимические показатели обследованных подгрупп, результаты которых представлены в таблице 39. Как и следовало ожидать, в подгруппе лиц с ХБП и гипертриглицеридемией, медиана и межквартильный диапазон общего ХС, ТГ и ХС ЛНП оказались существенно выше ( $p<0,05$ ). Содержание кальция и цистатина С сыворотки крови в обеих подгруппах было равнозначным ( $p>0,05$ ). Содержание МК сыворотки крови было значимо выше у больных с ХБП и гипертриглицеридемией по сравнению с лицами ХБП без гипертриглицеридемии ( $0,439\pm 0,150$  ммоль/л против  $0,376\pm 0,109$  ммоль/л;  $p=0,005$ ). В подгруппе больных с ХБП и гипертриглицеридемией число лиц с повышенным содержанием СРБ сыворотки крови оказалось существенно больше ( $p<0,05$ ). Статистически значимых различий в показателях азотовыделительной функции почек в исследуемых подгруппах получено не было (таблица 39).

Таблица 39 - Параметры биохимического анализа крови у больных ХБП [105]

Показатели	1-я группа «ХБП» (n=98)	2-я группа «ХБП и гипертриглицеридемия» (n=54)
Общий холестерин крови, ммоль/л	4,77 (4,08;5,35)	5,61 (4,82;6,57)*
ХС ЛВП крови, ммоль/л	1,18 (1,00;1,35)	1,11 (0,96;1,33)
ХС ЛНП крови, ммоль/л	3,13 (2,67;3,86)	3,49 (3,00;4,52)*
Триглицериды крови, ммоль/л	1,08 (0,92;1,34)	2,32 (1,97;2,95)*
Кальций крови, ммоль/л	$2,14\pm 0,35$	$2,21\pm 0,22$
С-реактивный белок крови	23 (23,4%)	29 (53,7%)*
Мочевая кислота крови, ммоль/л	$0,376\pm 0,109$	$0,439\pm 0,150$ *
Цистатин С крови, мг/л	1,12 (0,97;1,30)	1,21 (1,01;1,38)
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67,05 (56,09;78,5)	62,10 (53,90;75,20)

ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; n - число больных.

Для уточнения показателей, оказывающих влияние на величину рСКФ и индекс массы миокарда ЛЖ у больных с ХБП и гипертриглицеридемией, нами был проведен многофакторный регрессионный анализ (таблица 40). При проведении данного анализа, в качестве зависимой переменной были выбраны рСКФ и индекс массы миокарда ЛЖ. В качестве независимых переменных были включены показатели, которые могут оказать значимое влияние на увеличение индекса массы миокарда ЛЖ и снижение рСКФ: систолическое и диастолическое АД,  $A_{ix}$ , содержание МК, ХС ЛНП и ТГ сыворотки крови. Анализ был проведен в каждой подгруппе. В 1-й подгруппе (больные с ХБП без гипертриглицеридемии) факторами, оказывающими влияние на величину рСКФ были уровень систолического ( $R^2=12\%$ ;  $p=0,046$ ) и диастолического АД ( $R^2=12\%$ ;  $p=0,045$ ), концентрация МК ( $R^2=12\%$ ;  $p=0,005$ ) и ХС ЛНП ( $R^2=12\%$ ;  $p=0,006$ ). Тогда как, у больных с ХБП и гипертриглицеридемией (2-я подгруппа) на величину рСКФ существенное влияние оказывали показатель  $A_{ix}$  ( $R^2=37\%$ ;  $p=0,024$ ), концентрации МК ( $R^2=37\%$ ;  $p=0,009$ ), ХС ЛНП ( $R^2=37\%$ ;  $p=0,002$ ) и ТГ ( $R^2=37\%$ ;  $p=0,020$ ), индекс массы миокарда ЛЖ ( $R^2=37\%$ ;  $p=0,005$ ) (таблица 40). На следующем этапе исследования нами была проведена оценка влияния клинико-лабораторных параметров на величину индекса массы миокарда ЛЖ у больных с ХБП при его сочетании с гипертриглицеридемией. В 1-й подгруппе (больные с ХБП без гипертриглицеридемии) факторами, оказывающими влияние на величину индекса массы миокарда ЛЖ были уровни  $A_{ix}$  ( $R^2=19\%$ ;  $p=0,045$ ) и рСКФ ( $R^2=19\%$ ;  $p=0,038$ ). Тогда как, у больных с ХБП и гипертриглицеридемией (2-я подгруппа) на величину индекса массы миокарда ЛЖ оказывали свое влияние уровни систолического ( $R^2=28\%$ ;  $p=0,016$ ) и диастолического АД ( $R^2=28\%$ ;  $p=0,023$ ), индекс аугментации ( $R^2=28\%$ ;  $p=0,041$ ), концентрации МК ( $R^2=28\%$ ;  $p=0,020$ ), ХС ЛНП ( $R^2=28\%$ ;  $p=0,032$ ) и ТГ ( $R^2=28\%$ ;  $p=0,017$ ), а также рСКФ ( $R^2=28\%$ ;  $p=0,007$ ) (таблица 40).

Таблица 40 - Результаты регрессионного анализа, влияющие на величину рСКФ и ИММЛЖ в двух группах [105]

Независимые переменные	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>			
	ХБП (n=98)		ХБП и гипертриглицеридемия (n=54)	
	R <sup>2</sup> =12%		R <sup>2</sup> =37%	
	β	p	β	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	0,17	0,046	-	-
Диастолическое АД, мм рт. ст.	0,12	0,045	-	-
Индекс аугментации, %	-	-	0,37	0,024
Мочевая кислота крови, ммоль/л	0,67	0,005	0,36	0,009
Холестерин ЛНП, ммоль/л	0,20	0,006	0,27	0,002
Триглицериды, ммоль/л	-	-	0,39	0,020
Индексированная масса МЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-	-	0,09	0,005
Независимые переменные	Индекс массы миокарда ЛЖ, гр/м <sup>2</sup>			
	ХБП (n=98)		ХБП + ГТГ (n=54)	
	R <sup>2</sup> =19%		R <sup>2</sup> =28%	
	β	p	β	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	-	-	0,31	0,016
Диастолическое АД, мм рт. ст.	-	-	0,51	0,023
Индекс аугментации, %	0,16	0,045	0,28	0,041
Мочевая кислота крови, ммоль/л	-	-	0,16	0,020
Холестерин ЛНП, ммоль/л	-	-	0,42	0,032
Триглицериды, ммоль/л	-	-	0,29	0,017
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,18	0,038	0,49	0,007

АД – артериальное давление; ЛНП – липопротеинов низкой плотности; n – число больных; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; МЛЖ – миокарда левого желудочка; ХБП – хроническая болезнь почек; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

Таким образом, при ХБП с наличием гипертриглицеридемии значимо чаще встречается концентрический тип ремоделирования ЛЖ. У больных с ХБП и гипертриглицеридемией частота гиперурикемии и повышенного уровня СРБ сыворотки крови была существенно выше. У этой категории больных факторами, влияющими на величину рСКФ, являлись значения АиХ, концентрации МК и холестерина ЛНП сыворотки крови, а также индексированная масса миокарда ЛЖ. У больных ХБП и гипертриглицеридемией на величину индексированной массы миокарда ЛЖ



наибольшее влияние оказывают уровни систолического и диастолического АД, значения  $A_{ix}$ , концентрации МК и холестерина ЛНП.

#### 4.4. Гипертриглицеридемия и ХБП, как факторы прогрессирования структурной перестройки сердечно-сосудистой системы

В рамках субисследования были проанализированы показатели липидограммы у 716 больных с ХБП из городской ( $n=458$ ) и сельской ( $n=258$ ) местности. Средний возраст обследованных больных составлял  $54,81 \pm 14,20$  лет. Как показано на рисунке 41, средний возраст больных, проживающих в сельской местности, был существенно выше ( $55,48 \pm 13,92$  лет против  $53,63 \pm 14,64$  лет;  $p < 0,05$ ).

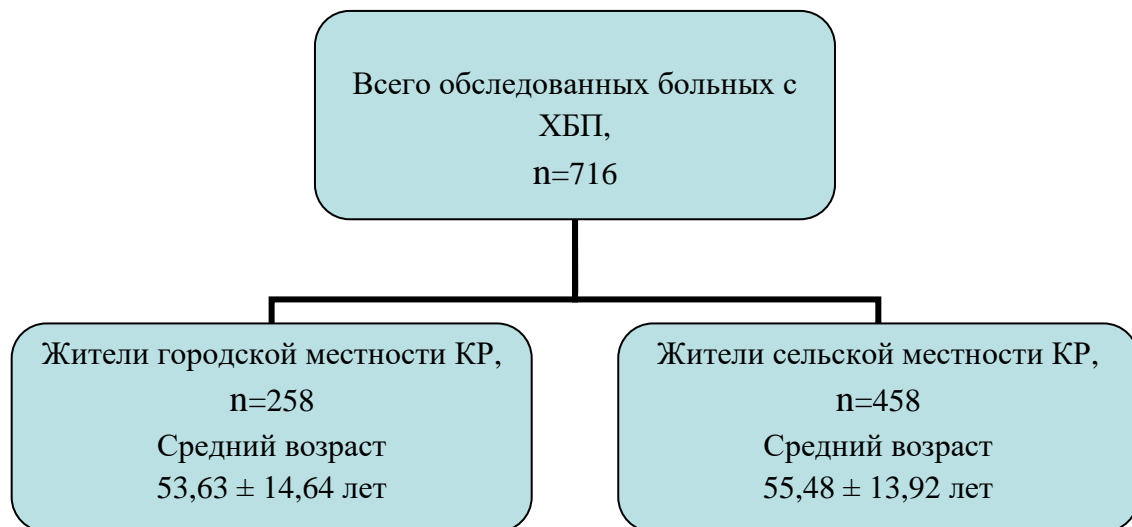


Рисунок 41 - Распределение больных ХБП

Сравнительный анализ показал, что в подгруппе больных из городской местности содержание  $Hb$  было достоверно ниже ( $134,99 \pm 25,38$  г/л против  $138,9 \pm 22,43$  г/л;  $p < 0,05$ ), а концентрация креатинина сыворотки крови – значимо выше [соответственно,  $88,10$  ( $69,00; 119,00$ ) мкмоль/л и  $80,00$  ( $66,30; 108,00$ ) мкмоль/л;  $p < 0,05$ ]. Снижение рСКФ у этой категории больных

было не существенным (соответственно,  $60,27 \pm 26,56$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  и  $63,67 \pm 25,63$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ;  $p > 0,05$ ).

Таблица 41 - Сравнительные результаты клинического и лабораторного исследования

Показатели	Жители городской местности КР, n=258	Жители сельской местности КР, n=458
Мужчины/Женщины	117/141	228/230
Индекс массы тела, кг/ $\text{м}^2$	$25,11 \pm 2,21$	$26,01 \pm 3,91$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$136 \pm 22$	$138 \pm 23$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$85 \pm 11$	$86 \pm 12$
Центральное АД, мм рт.ст.	$134 \pm 22$	$136 \pm 23$
Частота сердечных сокращений, уд/ в мин	$81 \pm 14$	$81 \pm 13$
Гемоглобин, г/л	$134,99 \pm 25,38^*$	$138,9 \pm 22,43$
Калий крови, ммоль/л	$4,554 \pm 0,641$	$4,492 \pm 0,697$
Кальций крови, ммоль/л	$2,092 \pm 0,405$	$2,159 \pm 0,421$
Магний крови, ммоль/л	$0,911 \pm 0,14$	$0,910 \pm 0,14$
Натрий крови, ммоль/л	$138,9 \pm 5,9$	$140,8 \pm 4,38$
Фосфор крови, ммоль/л	$1,349 \pm 0,338$	$1,284 \pm 0,310$
C-реактивный белок крови, мг/л	2,60 (0,80;9,70)	2,30 (0,70;6,90)
Фибриноген крови, г/л	3,74 (3,00;4,83)	3,53 (2,80;4,60)
Креатинин крови, мкмоль/л	88,10 (69,00;119,00)*	80,00 (66,30;108,00)
Цистатин С крови, мг/мл	1,17 (0,97;1,73)	1,17 (0,96;1,53)
Расчетная СКФ, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$60,27 \pm 26,56$	$63,67 \pm 25,63$
Протеинурия, г/л	0,325 (0,085;1,750)	0,300 (0,050;2,105)
Средняя толщина интима-медиа, мм	11,00 (0,8;13,00)	11,00 (0,9;14,00)
Левое предсердие, см	$3,79 \pm 0,54$	$3,80 \pm 0,53$
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	$5,09 \pm 0,53$	$5,05 \pm 0,50$
Конечный систолический размер ЛЖ, см	$3,26 \pm 0,54$	$3,31 \pm 0,50$
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	$42,64 \pm 16,27$	$43,95 \pm 22,37$
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	$123,32 \pm 29,05$	$124,97 \pm 28,53$
Толщина межжелудочковой перегородки, см	$0,94 \pm 0,17$	$0,93 \pm 0,14$
Толщина задней стенки ЛЖ, см	$0,93 \pm 0,21$	$0,92 \pm 0,16$
Фракция выброса левого желудочка, %	$54,43 \pm 12,04$	$57,02 \pm 9,04$
Ударный объем ЛЖ, %	$83,42 \pm 16,75$	$82,25 \pm 30,28$
Правый желудочек, см	$2,20 \pm 0,55$	$2,23 \pm 0,42$
Tricuspid annular plane systolic excursion, см	$2,48 \pm 0,37$	$2,46 \pm 0,40$
Толщина ПСПЖ, см	$0,40 \pm 0,20$	$0,41 \pm 0,25$

КР – Кыргызская Республика; ХБП – хроническая болезнь почек; АД – артериальное давление; ЛЖ – левый желудочек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПСПЖ - передняя стенка правого желудочка; n – число больных.

Для более детального выяснения роли гипертриглицеридемии в прогрессировании ХБП и присоединения ССО нами были сформированы две подгруппы в каждой группе в зависимости от содержания ТГ в сыворотке крови. Среди обследованных больных как городской, так и сельской местности были сформированы: группа А – лица с ХБП; группа Б – больные с ХБП в сочетании с гипертриглицеридемией.

Результаты сравнительного анализа больных с ХБП, а также ее сочетания с гипертриглицеридемией среди лиц городской местности показаны в таблице 42. Из нее видно, что у больных с ХБП в сочетании с гипертриглицеридемией средний возраст ( $54,96 \pm 13,32$  лет против  $52,93 \pm 15,27$  лет;  $p < 0,05$ ), уровень диастолического АД ( $88 \pm 12$  мм рт.ст. против  $85 \pm 11$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$ ), ЧСС ( $85 \pm 13$  ударов в минуту против  $79 \pm 14$  ударов в минуту;  $p < 0,05$ ) были достоверно выше. Содержание Нв в периферической крови было существенно ниже среди больных ХБП и наличием гипертриглицеридемии ( $132,17 \pm 23,61$  г/л против  $140,2 \pm 27,80$  г/л;  $p < 0,05$ ). При изучении параметров биохимического анализа крови уровни калия, кальция, магния, натрия, фосфора, СРБ и фибриногена крови у больных с ХБП, а также ее сочетания с гипертриглицеридемией среди жителей городской местности существенно не отличались (таблица 42). Экскреция белка в утренней порции мочи у больных с ХБП, а также ее сочетания с гипертриглицеридемией среди жителей городской местности составила  $0,325 (0,085; 1,750)$  г/л и  $0,300 (0,050; 2,105)$  г/л, соответственно.

Значимых отличий со стороны параметров ЭхоКГ выявлено не было. Однако, у больных с ХБП и наличием гипертриглицеридемии толщина ЗСЛЖ была существенно больше по сравнению с лицами ХБП, не имеющими высокие уровни триглицеридов ( $0,96 \pm 0,16$  см против  $0,91 \pm 0,14$  см;  $p < 0,05$ ).

Таблица 42 - Характеристика обследованных подгрупп из городской местности КР

Показатели	ХБП, группа А, n=169	ХБП и Гипертриглицеридемия, группа Б, n=89
Возраст, годы	52,93 ± 15,27	54,96 ± 13,32
Мужчины/Женщины	72/97	45/44
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	23,92 ± 1,97	24,18 ± 2,14
Систолическое АД, мм рт.ст.	137 ± 23	140 ± 22
Диастолическое АД, мм рт.ст.	85 ± 11	88 ± 12*
Центральное АД, мм рт.ст.	135 ± 23	137 ± 23
Частота сердечных сокращений, уд/мин	79 ± 14	85 ± 13*
Гемоглобин, г/л	140,2 ± 27,80	132,17 ± 23,61*
Калий крови, ммоль/л	4,513 ± 0,666	4,626 ± 0,593
Кальций крови, ммоль/л	2,070 ± 0,414	2,130 ± 0,390
Магний крови, ммоль/л	0,908 ± 0,15	0,915 ± 0,12
Натрий крови, ммоль/л	139,24 ± 14,27	138,51 ± 18,53
Фосфор крови, ммоль/л	1,340 ± 0,352	1,364 ± 0,315
С-реактивный белок крови, мг/л	2,60 (0,80;9,70)	2,30 (0,70;6,90)
Фибриноген крови, г/л	3,74 (3,00;4,83)	3,53 (2,80;4,60)
Протеинурия, г/л	0,325 (0,085;1,750)	0,300 (0,050;2,105)
Средняя толщина интима-медиа, мм	11,00 (0,8;13,00)	11,00 (0,9;14,00)
Левое предсердие, см	3,78±0,56	3,81±0,49
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,10±0,53	5,07±0,50
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,28±0,59	3,21±0,43
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	42,89±16,40	42,16±16,14
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	121,98±25,52	125,82±34,79
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,92±0,16	0,96±0,17
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,91±0,14	0,96±0,16*
Фракция выброса левого желудочка, %	53,30±12,07	57,00±9,96
Ударный объем ЛЖ, %	83,14±14,23	83,96±20,90
Правый желудочек, см	2,21±0,64	2,28±0,31
Tricuspid annular plane systolic excursion, см	2,47±0,39	2,49±0,32
Толщина ПСПЖ, см	0,40±0,0,6	0,39±0,0,4

КР – Кыргызская Республика; АД – артериальное давление; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛЖ – левый желудочек; ПСПЖ - передняя стенка правого желудочка; n – число больных.

У больных с ХБП и наличием гипертриглицеридемии, проживающих в городской местности, средние значение рСКФ оказались существенно ниже

по сравнению с лицами, не имеющими высокие уровни ТГ в крови (соответственно  $55,40 \pm 22,19$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $63,05 \pm 05$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ).

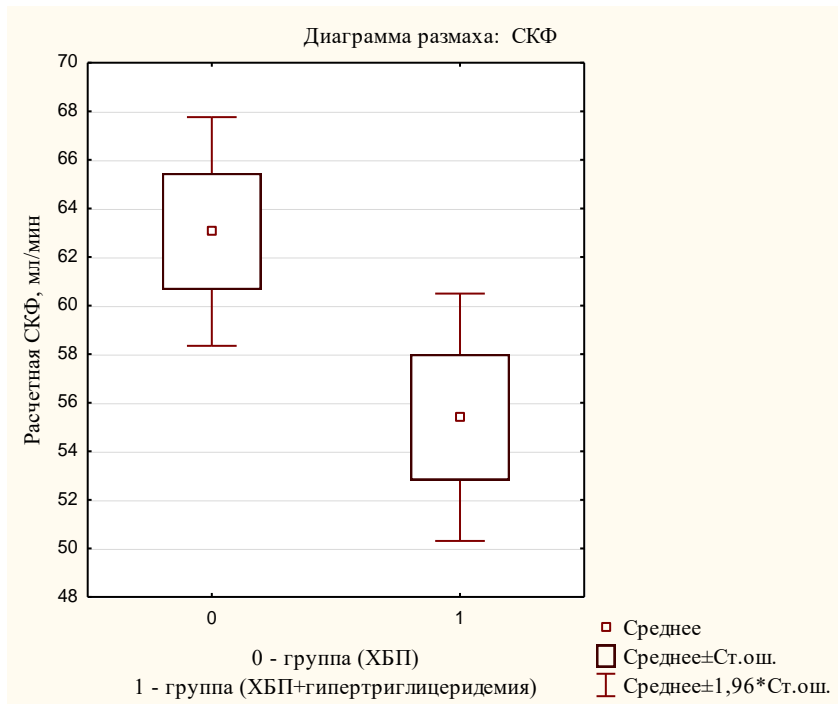


Рисунок 42 - Характеристика функции почек у больных ХБП без и с наличием гипертриглицеридемии из городской местности КР

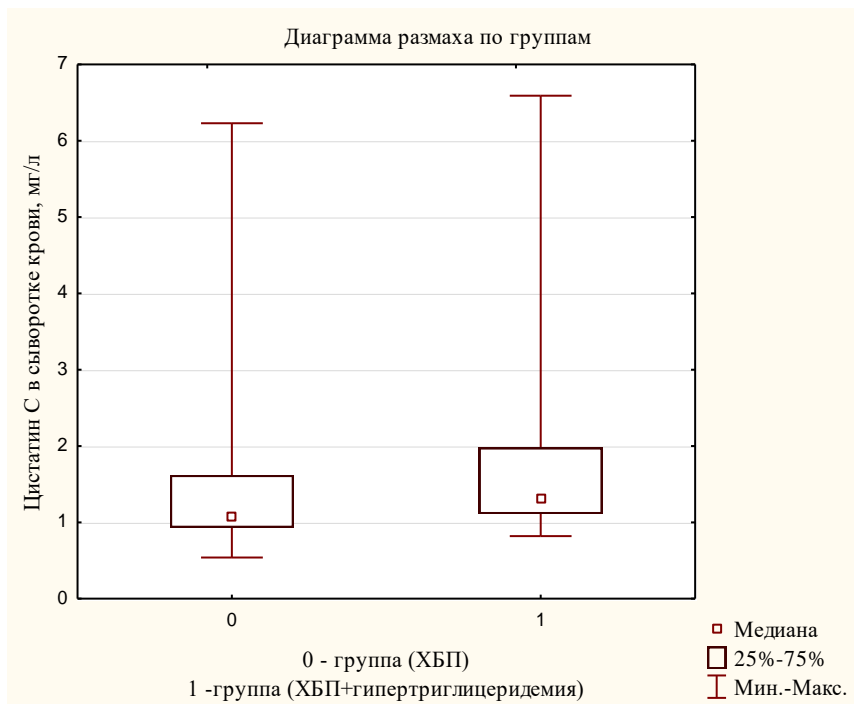


Рисунок 43 - Характеристика функции почек у больных ХБП без и с наличием гипертриглицеридемии из городской местности

Содержание креатинина сыворотки крови в исследуемых подгруппах значимо не различалось [соответственно, 88,50 (73,00;119,00) мкмоль/л; 86,10 (67,30;117,70) мкмоль/л,  $p>0,05$ ]. У больных, проживающих в городской местности, концентрация цистатина С была существенно выше, чем у лиц с ХБП при наличии гипертриглицеридемии [1,30 (1,11;1,98) мг/л и 1,08 (0,93;1,62) мг/л,  $p<0,05$ ].

Экскреция белка в утренней порции мочи составила 0,475 (0,085;1,000) г/л, а при наличии гипертриглицеридемии 0,300 (0,066;3,330) г/л ( $p>0,05$ ).

Существенной разницы в показателях жесткости сосудистой стенки среди обследованных подгрупп получено не было. Стоит отметить, что медиана и интерквартильный размах индекса отражения сосудистой стенки были значимо выше у больных с ХБП и гипертриглицеридемией [8,20 (7,50;8,80) % против (7,70;7,20;8,30) %;  $p=0,050$ ].

Таким образом, у жителей городской местности при сочетании ХБП с гипертриглицеридемией регистрируется:

- повышение уровня диастолического АД;
- увеличение толщины МЖП;
- повышение содержание цистатина С;
- снижение концентрации Hb;
- снижение величины рСКФ;
- увеличение патологической экскреции белка с мочой;
- тенденция ухудшения упруго-эластических свойств сосудистой стенки.

В таблице 43 представлены результаты сравнительного анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных подгрупп А и Б среди жителей из сельской местности. Так, в подгруппе Б, то есть, у больных с ХБП и наличием гипертриглицеридемии регистрировались значимо высокие уровни систолического ( $142 \pm 23$  мм рт.ст. против  $133 \pm 20$  мм рт. ст.;  $p<0,05$ ) и центрального ( $140 \pm 24$  мм рт. ст. против  $131 \pm 21$  мм рт. ст.;  $p<0,05$ ) АД. У этой же группы больных при лабораторном исследовании

показатели содержания калия ( $4,601 \pm 0,805$  ммоль/л против  $4,429 \pm 0,619$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и фосфора сыворотки крови ( $1,341 \pm 0,343$  ммоль/л против  $1,254 \pm 0,287$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) были существенно выше по сравнению с лицами ХБП при отсутствии гипертриглицеридемии.

У больных, проживающих в сельской местности, в подгруппе ХБП и гипертриглицеридемия (рисунок 43) значения рСКФ оказались значимо ниже по сравнению с лицами ХБП, не имеющими высокие уровни ТГ сыворотки крови ( $57,54 \pm 25,50$  мл/мин против  $67,01 \pm 25,13$  мл/мин;  $p < 0,05$ ).

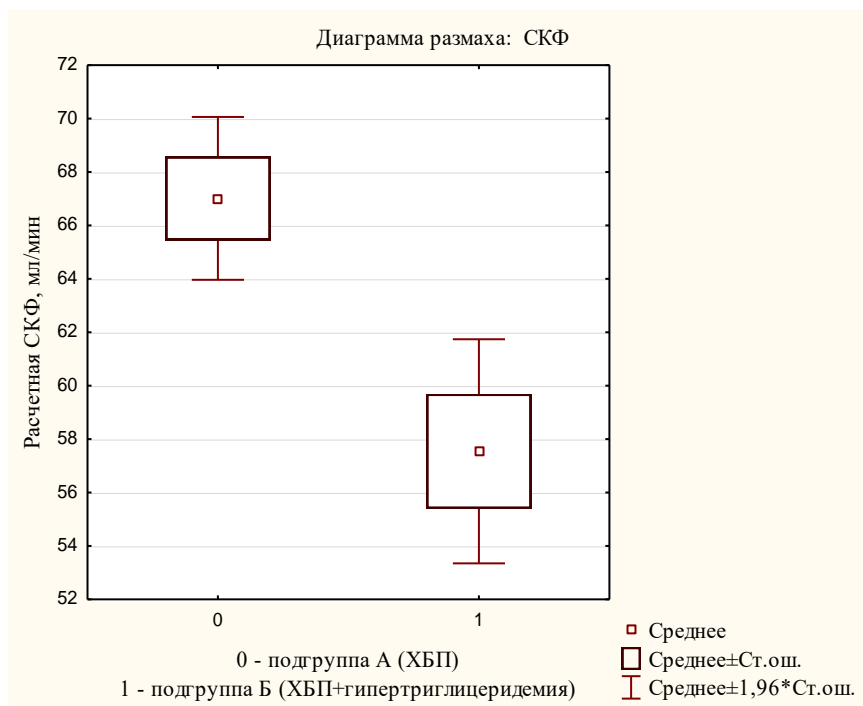


Рисунок 44 - Расчетная СКФ у больных, проживающих в сельской местности КР

Исследуемые подгруппы по размерам левого предсердия, левого и правого желудочков значимо не различались. Индексы, характеризующие насосную функцию желудочков у больных, проживающих в сельских регионах, отличались не существенно. Средний диаметр комплекса ТИМ был достоверно больше среди больных ХБП в сочетании с гипертриглицеридемией [ $11,00$  ( $0,8; 14,00$ ) мм и  $12,00$  ( $0,8; 13,00$ ) мм;  $p < 0,05$ ].

В инструментальной части исследования выявлялись достоверные различия по эхокардиографическим индексам. У больных с ХБП и

гипертриглицеридемией толщина МЖП ( $0,98 \pm 0,18$  см против  $0,91 \pm 0,16$  см;  $p < 0,05$ ) и задней стенки ЛЖ ( $0,96 \pm 0,15$  см против  $0,92 \pm 0,15$  см;  $p < 0,05$ ) оказались существенно больше.

Таблица 43 - Характеристика обследованных подгрупп из сельской местности

Показатели	ХБП, группа А, n=299	ХБП и Гипертриглицеридемия, группа Б, n=159
Возраст, годы	$54,90 \pm 14,87$	$56,57 \pm 11,90$
Мужчины/Женщины	150/149	74/85
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$24,11 \pm 3,61$	$25,95 \pm 5,80$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$133 \pm 20$	$142 \pm 23^*$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$85 \pm 11$	$87 \pm 11$
Центральное АД, мм рт.ст.	$131 \pm 21$	$140 \pm 24^*$
Частота сердечных сокращений, уд/ мин	$81 \pm 13$	$81 \pm 12$
Гемоглобин, г/л	$139,01 \pm 23,11$	$138,86 \pm 23,24$
Калий крови, ммоль/л	$4,429 \pm 0,619$	$4,601 \pm 0,805^*$
Кальций крови, ммоль/л	$2,146 \pm 0,378$	$2,185 \pm 0,496$
Магний крови, ммоль/л	$0,907 \pm 0,115$	$0,917 \pm 0,180$
Натрий крови, ммоль/л	$140,60 \pm 4,69$	$141,27 \pm 5,09$
Фосфор крови, ммоль/л	$1,254 \pm 0,287$	$1,341 \pm 0,343^*$
С-реактивный белок крови, мг/л	2,00 (0,60;6,50)	2,85 (0,95;8,14)
Фибриноген крови, г/л	3,47 (2,70;4,45)	3,70 (3,18;4,87)
Креатинин крови, мкмоль/л	77,70 (65,10;100,01)	86,00 (67,70;127,10)*
Цистатин С крови, мг/л	1,13 (0,94;1,44)	1,25 (1,02;2,01)*
Протеинурия, г/л	0,130 (0,035;1,000)	1,00 (0,02;4,500)*
Средняя ТИМ, мм	11,00 (0,8;14,00)	12,00 (0,8;13,00)*
Левое предсердие, см	$3,78 \pm 0,55$	$3,84 \pm 0,47$

АД – артериальное давление; ХБП – хроническая болезнь почек; ТИМ – толщина интимомедиа; \* -  $p < 0,05$ ; n – число больных.

Итак, у жителей сельской местности ассоциация гипертриглицеридемии с ХБП сопровождается:

- более существенным ростом уровня систолического и центрального АД;



- повышением содержания калия, фосфора, цистатина С и креатинина в сыворотке крови;
- увеличением патологической экскреции белка с мочой;
- замедлением рСКФ;
- увеличением толщины МЖП и ЗСЛЖ;
- утолщением комплекса ТИМ СА.

Таблица 44 - Эхокардиографические индексы у больных с ХБП, жителей сельской местности КР

Показатели	ХБП, группа А, n=299	ХБП и Гипертриглицеридемия, группа Б, n=159
Левое предсердие, см	3,78±0,55	3,84±0,47
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,05±0,52	5,04±0,45
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,35±0,53	3,23±0,42
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	45,14±25,96	41,78±13,40
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	125,31±29,67	124,36 ± 26,43
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,91±0,16	0,98±0,18*
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,92±0,15	0,96±0,15*
Фракция выброса левого желудочка, %	65,46±9,11	64,49±7,09
Ударный объем ЛЖ, %	82,27±35,84	82,23±15,29
Правый желудочек, см	2,237±0,21	2,234±0,36
Tricuspid annular plane systolic excursion, см	2,44±0,44	2,50±0,30
Толщина ПСПЖ, см	0,419±0,0,6	0,417±0,0,4
Средняя толщина интима-медиа, мм	11,00 (0,8;14,00)	12,00 (0,8;13,00)*

ЛЖ – левый желудочек; ХБП – хроническая болезнь почек; ПСПЖ - передняя стенка правого желудочка; n – число больных; \* - p<0,05.

В заключение нужно отметить, что гипертриглицеридемия у больных с ХБП является потенциально модифицирующим фактором риска развития ССО и прогрессирования почечной недостаточности как у жителей городской, так и сельской местности КР. Негативные патофизиологические эффекты гипертриглицеридемии были более выражены у лиц с ХБП, проживающих в сельской местности.

## Глава 5. Обсуждение

ХБП имеет высокую распространенность во всем мире, в том числе и в Кыргызской Республике. Связано это с тем, что увеличение модифицирующих факторов ХБП, таких как, ожирение, АГ, СД 2-го типа, а также нарушения липидного и пуринового обменов, является широко распространенным явлением современности. Работы последних лет показывают, что около 1,2 млн. человек погибло от ХБП и более чем 2 млн. умерло от отсутствия своевременного доступа к диализной терапии [328]. В настоящее время, количество больных с ХБП в мире превысило 843 млн. и примерно 4 млн. получают заместительную почечную терапию (ЗПТ).

По разным оценкам, встречаемость ХБП в общей популяции составляет 10 –18%. Анализируя литературные данные, следует подчеркнуть, что, распространенность ХБП увеличивается с возрастом [85,136,243,244]. Если в более молодом возрасте ХБП встречается значительно реже, то она выявляется примерно у 36% лиц старше 60 лет. У больных с АГ, СД 2-го типа и хронической СН признаки ХБП отмечаются соответственно в 28, 40 и 30% случаев [85]. Проведенное одномоментное исследование в городской местности свидетельствует о том, что распространенность ХБП, особенно на ранних стадиях заболевания, довольно высока [39].

Проспективных клинических исследований, которые бы целенаправленно сравнивали распространенность факторов риска и прогрессирования ХБП в городской и сельской местности, нет. Стоит отметить, что анализ распространенности ХБП во многих странах мира создает определенные трудности. ХБП – это полиэтиологическая и прогрессирующая патология, приводящая, в конечном итоге, к полной потере почечной функции, требующей в дальнейшем дорогостоящей ЗПТ — диализа или трансплантации почки.

В проведенном исследовании были обследованы представительные выборки взрослого населения в возрасте 18 лет и старше из 7 областей КР - мужчин и женщин, проживающих в городской и сельской местности КР. Расчеты по формуле СКД-ЕПІ позволяют выявить в разы больше больных, требующих целенаправленного обследования, коррекции терапии и динамического наблюдения. Среди 1403 больных ХБП (жителей городской местности  $n=1082$  и сельской местности  $n=321$ ) проводился анализ различий снижения функции почек посредством оценки рСКФ тремя методами. Примечательно, что у обследованных жителей городской и сельской местности значимой разницы в показателях СКФ, рассчитанных по формулам СКД-ЕПІ [244] и MDRD [242] выявлено не было. Нужно отметить, что анализ клиренса креатинина по Cockcroft-Gault [194] показал более высокие значения СКФ, особенно на начальных стадиях ХБП, в обеих популяциях. Содержание креатинина оказалось существенно выше у жителей городской местности на 5 стадии ХБП ( $p<0,05$ ). Начиная с 1 по 3 стадии ХБП показатели креатинина сыворотки крови в обеих группах значимо не отличались. К тому же, разница в содержании креатинина сыворотки крови при ХБП 4 стадии у обеих групп не достигала статистически значимого порога. По-видимому, это могло быть связано с миграцией больных ХБП из сельской в городскую местность, где, как правило, медико-социальная помощь лицам, страдающим ЗПТ, осуществляется в полном объеме. Исходя из полученных данных, расчет СКФ по формуле СКД-ЕПІ [244] у больных с социально-значимыми заболеваниями предпочтителен, так как выявляемость поражения почек будет выше, чем при расчете по формуле MDRD [242] и клиренсу креатинина по методу Cockcroft-Gault [194]. Следует заметить, что СКФ, рассчитанная на основе креатинина сыворотки крови по СКД-ЕПІ, показала статистически высокосвязную связь в подгруппе лиц, страдающих первичными нефропатиями ( $r= - 0,781$ ;  $p=0,001$ ) и ХОБЛ ( $r= - 0,756$ ;  $p=0,001$ ). Выявленные нами закономерности указывают на необходимость оценки

СКФ у больных ХОБЛ, при этом особого внимания специалистов требуют лица с коморбидной патологией.

При рассмотрении факторов риска и прогрессирования ХБП было установлено, что среди жителей городской местности распространенность избыточной массы тела на 1 стадии ХБП оказалась значимо выше. Тогда как, среди сельчан чаще встречалась избыточная масса тела на 4 стадии ХБП. Что касается ожирения, то ее частота была выше на 1 и 2 стадиях ХБП. Анализ параметров гемодинамики показал, что различий по частоте встречаемости АГ в исследуемых группах отмечено не было, однако, выявлялось заметное превалирование лиц с ХБП 1 стадии с тахикардией у жителей сельской местности. По мнению некоторых исследователей, существуют географические различия в распространенности ХБП, которые варьируют в зависимости от места проживания [39,181,182]. В целом, среди 1403 больных с ХБП распространенность 1 и 2 стадии составила 20,3% и 18,6%, соответственно. ХБП, как синдром, сопровождает течение многих социально-значимых заболеваний. Следовательно, частота встречаемости ХБП находится в тесной связи с распространенностью социально-значимых заболеваний. Важно отметить, что в странах с низким и средним уровнем дохода регистрируется более быстрый рост АГ, СД 2-го типа и факторов риска ССЗ, чем в развитых странах [328]. В нашем исследовании, у больных ХБП распространенность таких факторов риска, как избыточная масса тела, анемия, ГХС и протеинурия среди жителей городской местности была значимо выше по сравнению с жителями сельской местности. Высокая распространенность ГХС у жителей городской местности отмечена и в других одномоментных исследованиях [21,65]. Данные о высокой распространенности АГ среди сельского населения в РФ были получены в рамках межрегионального исследования ЭССЕ-РФ [43, 118, 121]. В рамках исследования ХРОНОГРАФ среди больных АГ и СД 2-го типа (n=1600) наличие признаков ХБП отмечалось в 49,4% случаев [62].

Среди жителей сельской местности ХБП значимо чаще ассоциировалась с ожирением. По данным отдельных работ, среди жителей сел ожирение встречается довольно часто [132]. Протеинурия, как кардинальный лабораторный признак и фактор прогрессирования дисфункции почек, существенно чаще выявлялась у жителей сельской местности на 3 «б» стадии ХБП. Среди лиц, проживающих в городской местности, анемический синдром, ГХС, протеинурия и гиперурикемия значимо чаще выявлялись при ХБП 5 стадии. Полученные нами данные диктуют необходимость проведения активной профилактической помощи жителям городской и сельской местности с учетом распространенности факторов риска развития и прогрессирования ХБП. По литературным сведениям, появление новых случаев ТСХБП увеличивается ежегодно [251]. В упомянутом исследовании снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлена у 34,8% больных, а альбуминурия с уровнем выше 30 мг/г – у 32,6% больных [240].

Общеизвестным лабораторным признаком и фактором прогрессирования ХБП является протеинурия. В проведенном исследовании у жителей городской местности распространенность протеинурии была значимо выше по сравнению с таковой у жителей сельской местности.

Анализ функционального состояния почек, основанный на исследовании концентрации креатинина сыворотки крови, безусловно, дает ценную информацию о качестве полноценно функционирующих нефронов. Между тем, фильтрационная функция почек может оказаться сниженной более чем на 50% к тому моменту, когда уровень креатинина только превысит верхнюю границу нормы [199,209,236]. Поэтому повышение уровня цистатина С, в отличие от креатинина, является весьма информативным уже на ранних стадиях нарушения функции почек и, чем тяжелее процесс, тем выше его концентрация в крови. С другой стороны, современные биологические маркеры ХБП открывают новые перспективы для диагностики, лечения и прогнозирования исхода начальных снижений

функции почек, а также возможность развития ССО. В проведенном исследовании у 1121 больного с высоким риском развития и прогрессирования ХБП было изучено содержание цистатина С в сыворотке крови. При анализе распространенности сниженной СКФ в обследуемой выборке доля больных с высокой (оптимальной) СКФ составила 16,5%, а с незначительным снижением СКФ – 47,0%. Среди участников исследования умеренное снижение СКФ (С3«а») регистрировалось у 17,9% человек. Количество больных с выраженным (С3«б») и резко выраженным снижением (С4) СКФ было схожим, 7,6% и 6,6%, соответственно. Более существенное снижение СКФ (С5), то есть, терминальная почечная недостаточность, наблюдалась у 4,1%. Необходимо отметить, что в изученной выборке больных лица с высокими значениями СКФ значимо преобладали среди женщин по сравнению с мужчинами (соответственно, 24,0% и 7,5%,  $p < 0,05$ ). Напротив, высокая распространенность умеренно сниженной функции почек (С3«а») наблюдалась у мужчин. По мере нарастания уровня АД, у больных ХБП отмечалось повышение содержания цистатина С сыворотки крови с значимым снижением рСКФ по методике F.J.Ноек. На каждой стадии ХБП регистрировалась статистически высокозначимая тесная (отрицательная) корреляционная взаимосвязь между содержанием цистатина С сыворотки крови и СКФ. В рамках проведенного исследования было установлено, что распространенность незначительного и умеренного снижения СКФ, рассчитанная на основе цистатина С, составила 47,0% и 17,9%, соответственно. Практическая ценность определения содержания цистатина С сыворотки крови у больных социально-значимыми заболеваниями заключается в том, что его уровень не зависит от характера питания, пола, возраста, массы тела [199,209,236,281]. Кроме того, у больных с ХБП высокие уровни цистатина С предсказывают риск развития ССО. Анализ СКФ, рассчитанный с использованием цистатина С по методике F.J.Ноек у больных с социально-значимыми заболеваниями, выявил значимую корреляционную взаимосвязь. Причем, связь оказалась более сильной в

подгруппе больных, страдающих ХОБЛ и ХБП ( $r = -0,935$ ;  $p = 0,001$ ). Имеются свидетельства, что при расчете СКФ по креатинину частота больных ХОБЛ с нормальным уровнем СКФ, то есть, более 90 мл/мин оказывается значимо выше, чем по цистатину С [11]. Полученные нами данные свидетельствуют, что наличие ХБП у больных ХОБЛ можно считать значимым, если на протяжении трех и более месяцев отмечалось стойкое снижение СКФ по цистатину С. Данный факт в клинической практике позволяет установить диагноз ХБП без каких-либо дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования.

Концентрации цистатина С в сыворотке крови у больных из городской и сельской местности значимо отличались [соответственно, 1,130 (0,940;1,650) мг/л,  $\min$  0,530 мг/л и  $\max$  7,400 мг/л) и 1,110 (0,930;1,435) мг/л,  $\min$  0,540 мг/л и  $\max$  6,920 мг/л,  $p < 0,05$ ]. Следовательно, у больных, проживающих в городской местности, величина расчетной СКФ была существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности (соответственно,  $62,80 \pm 26,63$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $65,77 \pm 25,32$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ). Высокие уровни цистатина С ассоциируются с ростом как периферического, так и центрального АД.

В настоящее время в литературе обсуждается роль  $\beta_2$ -микроглобулина при ХБП [221,257,330]. В проведенном исследовании было установлено, что частота встречаемости повышенного уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови у больных из городской местности равнялась 54% и 42% – из сельской местности, различия оказались достоверными ( $p < 0,05$ ). Патологическая экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина в утренней порции мочи была обнаружена у 46% среди лиц городской местности и 43% – из сельской местности. Была установлена тесная взаимосвязь между повышением содержания  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови, увеличением ее экскреции с мочой и снижением фильтрационной функции почек. В последние годы появились доказательства того, что дисфункция почек представляет собой не только

снижение СКФ, но и тубулоинтерстициального аппарата [153]. Схожие данные были получены в ранее проведенных российских исследованиях, где на разных стадиях ХБП в моче изменяется экспрессия определенных белков, которые могут служить потенциальными маркерами прогнозирования снижения фильтрационной функции почек [11,164].

Опираясь на результаты клиничко-лабораторных отечественных и зарубежных исследований, можно отметить, что при ХБП уровень гомоцистеина в сыворотке крови не только определяет тяжесть почечной недостаточности, но и риск ССО [68,135,169,226,238].

Среди обследованных нами больных из городской и сельской местности значимых различий по уровню гомоцистеина крови выявлено не было. В целом, среди участников исследования гипергомоцистеинемия была выявлена у 196 (50,5%) человек. Концентрации гомоцистеина в сыворотке крови оказались существенно выше у лиц с ХБП. По мере снижения фильтрационной функции почек уровень гомоцистеина в сыворотке крови значимо повышался. Частота гипергомоцистеинемии среди обследованных больных с ХБП составила 81,0%, а в контрольной группе 12,2%. Причем гипергомоцистеинемия наиболее часто выявлялась у лиц с ХБП мужского пола (n=58, 58,5%). Среди обследованных больных ХБП снижение концентрации фолиевой кислоты ниже оптимального уровня было выявлено у 67 больных (31,0%). Значимо низкие уровни фолиевой кислоты регистрировались именно на С3«а» подстадии заболевания. Была установлена положительная тесная корреляционная связь уровня гомоцистеина с креатинином ( $r=0,6267$ ;  $p<0,005$ ) и отрицательная взаимосвязь – со СКФ ( $r= - 0,5963$ ;  $p<0,05$ ) и содержанием кальция сыворотки крови ( $r= - 0,2094$ ;  $p<0,05$ ). Можно утверждать, что при ХБП повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови свидетельствует о тяжести снижения функции почек и риске ССО – с одной стороны, и минерально-костных нарушениях – с другой.

Говоря о ССО у больных с ХБП, следует подчеркнуть важную роль



ФРФ-23, белка, известного как фосфатурический гормон, продуцируемый остеоцитами [26,37,254]. По мере прогрессирования почечной недостаточности содержание ФРФ-23 повышается и риск ССО становится выраженным [218,263]. Этот факт нашел подтверждение и в нашем исследовании, где, по мере снижения фильтрационной функции почек, медиана концентрации ФРФ-23 крови ощутимо повышалась и оказалась значимо выше при ХБП С4 и С5 стадиях. Изучение содержания ФРФ-23 в сыворотке крови у обследованных нами лиц показало следующее. У больных, проживающих в городской местности повышенные уровни ФРФ-23 были выявлены у 68 человек, что составило 57,6% случаев. Медиана и интерквартильный размах (Q1-Q3) показателя ФРФ-23 равнялся 1,367 (0,420;3,590) пмоль/л. Среди больных, проживающих в сельской местности, высокие уровни ФРФ-23 отмечались у 73 человек (в 50,3 % случаев), а медиана и интерквартильный размах ФРФ-23 оказались в диапазоне 0,972 (0,380;3,543) пмоль/л. Очевидно, что медиана уровня ФРФ-23 была значимо выше у больных, проживающих в городской местности. Наличие двусторонних взаимоотношений между концентрацией ФРФ-23 и показателями центральной гемодинамики подтверждает роль этого белка в возникновении ССО. В исследовании между концентрацией ФРФ-23 сыворотки крови и уровнем ЦАД ( $r=0,3405$ ;  $p<0,05$ ), а также систолического АД ( $r=0,4074$ ;  $p<0,05$ ) была зафиксирована прямая корреляционная взаимосвязь. Роль повышения центрального АД в прогрессировании ХБП и развитии ССО подтверждается многими исследованиями [259,249,325].

В результате проведенного исследования была выявлена значимая взаимосвязь между концентрациями фосфора ( $r=0,4683$ ;  $p<0,05$ ), креатинина ( $r=0,6367$ ;  $p<0,05$ ) и ФРФ-23 в сыворотке крови. У обследованных нами больных выявлялась отрицательная корреляция между снижением расчетной СКФ и ростом концентрации ФРФ-23 в крови ( $r= - 0,6416$ ;  $p<0,05$ ). Было показано существование статистически значимой положительной взаимосвязи между концентрацией ФРФ-23 и уровнем ФНО-альфа ( $r=0,309$ ;

$p < 0,05$ ) и IL-6 ( $r = 0,370$ ;  $p < 0,05$ ), а также обратной связи - с IL-10 ( $r = - 0,176$ ;  $p < 0,05$ ) среди больных сельской местности. Полученные нами данные свидетельствуют, что на додиализных стадиях ХБП высокие уровни ФРФ-23 в сыворотке крови сопровождаются снижением функции почек и ростом уровня АД. В результате нарушения минерально-костного баланса ухудшается жесткость сосудистой стенки, что приводит к ускоренному развитию ССО при ХБП [254].

В рамках исследования было изучено состояние жесткости сосудистой стенки, а также цитокиновый профиль при ХБП. Так, у больных с ХБП, проживающих в городской местности, параметры, характеризующие жесткость сосудов (индекс жесткости, индекс отражения, возраст сосудистой стенки,  $A_{ix}$  и индекс увеличения сосудистой стенки при ЧП=75) были существенно выше по сравнению с жителями сельской местности. У жителей городской местности повышение жесткости сосудистой стенки ассоциировалось с ощутимым снижением функции почек. К настоящему времени было установлено, что почечная недостаточность рассматривается как универсальный фактор «старения» сосудов [85,136].

Анализ распространенности гиперцитокинемии среди обследованных больных с ХБП показал, что в сельской местности у 54,7% больных выявлялись высокие уровни IL-6 по сравнению с жителями городской местности (34,1%). У жителей сельской местности концентрация ФНО-альфа была достоверно выше (у 28,9%), чем из городской (12,1%) - ( $p < 0,05$ ). Повышенные уровни противовоспалительного цитокина IL-10 у обследованных подгрупп были не существенными. Каких-либо статистически значимых связей между индексами жесткости сосудистой стенки и наличием гиперцитокинемии среди жителей городской местности выявлено не было. У больных с ХБП, проживающих в сельской местности, регистрировались достоверные взаимосвязи между показателям  $A_{ix}$  и IL-6, а также  $A_{ix}$  и IL-10. Прирост альтернативного индекса жесткости сосудистой стенки был тесно связан с концентрацией IL-6 и IL-10. Отдельно следует

подчеркнуть, что у больных из сельской местности показатель индекса отражения сосудистой стенки тесно коррелировал с уровнем IL-6. Воспалительные цитокины вызывают структурно-функциональную перестройку почечной паренхимы и, тем самым, провоцируют прогрессирование ХБП. По результатам корреляционного анализа было установлено, что имеется тесная взаимосвязь уровней ФНО-альфа ( $r=0,356$ ;  $p<0,05$ ) и IL-6 ( $r= - 0,610$ ;  $p<0,05$ ) с экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой у больных, проживающих в городской местности. Выявленные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что для больных ХБП, проживающих в городской местности КР, характерно значимое повышение жесткости сосудистой стенки, снижение рСКФ. У жителей сельской местности при ХБП наиболее часто отмечаются высокие уровни воспалительных цитокинов. Имеется тесная взаимосвязь роста концентрации IL-6 в сыворотке крови с увеличением сосудистой жесткости среди больных, проживающих в сельской местности, а у жителей городской местности – с патологической экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой. Установлено, что подъем концентрации ФРФ-23 сопровождается усилением синтеза воспалительных и противовоспалительных цитокинов среди жителей сельской местности. Показано, что у больных с ХБП, независимо от места проживания, существует значимая зависимость повышения продукции ФНО-альфа и IL-6 со снижением рСКФ.

В результате прогрессирования ХБП создаются предпосылки для развития ССО. Как показано в исследованиях российских и зарубежных авторов, ССО при ХБП берут начало со структурно-функциональной перестройки ЛЖ [56,85,136,325]. У больных из городской местности наиболее распространенным типом структурных изменений миокарда оказалась эксцентрическая ГЛЖ у 276 человек (в 81,7% случаев). А концентрический тип ГЛЖ отмечался всего лишь у 41 больного (в 12,1% случаев). У 21 больного (6,2%) структурные изменения миокарда ЛЖ отсутствовали. У жителей сельской местности частота встречаемости

концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ составила 136 (21%) и 455 (71%), соответственно. У 51 больного (8%) не были обнаружены признаки структурной перестройки миокарда ЛЖ. У больных ХБП в результате структурной перестройки ЛЖ развивается нарушение ее диастолической функции [165]. Уменьшение соотношения скоростей трансмитрального потока крови ЛЖ в нашем исследовании было более выраженным, чем правого желудочка. Время замедления пика быстрого наполнения (DT) было существенно ниже при обследовании правого желудочка по сравнению с ЛЖ. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют, что имеется тесная зависимость между снижением рСКФ и уменьшением соотношения скоростей трансмитрального кровотока (Е/А) ЛЖ. Причем сила взаимосвязи была более выраженной среди больных городской местности ( $r=0,344$ ;  $p<0,05$ ). В ходе исследования была отмечена обратная связь между расчетной СКФ и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ ( $r= - 0,308$ ;  $p<0,05$ ) в группе больных из городской местности. Величина рСКФ и время замедления пика быстрого наполнения правого желудочка отрицательно коррелировали как у больных городской, так и сельской местности.

Статистически значимая взаимосвязь между концентрацией цистатина С и величиной Е/А ЛЖ была зарегистрирована только у жителей городской местности ( $r= - 0,217$ ;  $p<0,05$ ). Прямая корреляционная зависимость была отмечена между уровнем цистатина С в сыворотке крови и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ у больных с ХБП в городской и сельской местности. Существенное увеличение КДО ЛЖ и толщины передней стенки правого желудочка регистрировалось у больных в сельской местности. Различия в показателях средней ТИМ между исследуемыми когортами не были существенными. Была выявлена отрицательная взаимосвязь увеличения ТИМ и индекса массы миокарда ЛЖ со снижением рСКФ. У обследованных больных с ХБП и атеросклерозом СА отмечалось статистически значимое увеличение размера левого предсердия, толщины МЖП и ЗСЛЖ по сравнению с группой с ХБП без атеросклероза СА.

Соответственно, у больных с ХБП и атеросклерозом СА показатели индекса массы миокарда ЛЖ и ОТС были существенно выше, чем у лиц с ХБП без атеросклероза СА. При ХБП и наличии атеросклероза СА наиболее распространенными вариантами поражения сердца являются эксцентрический и концентрический типы ГЛЖ. По нашему мнению, формирование атеросклероза СА у лиц с ХБП предшествует развитию концентрического типа изменений ЛЖ, так как при ХБП с наличием гипертриглицеридемии достоверно чаще встречается концентрический тип ремоделирования ЛЖ. У больных с ХБП и гипертриглицеридемией частота гиперурикемии и повышения СРБ сыворотки крови была существенно выше. У этой категории больных факторами, влияющими на величину рСКФ, являлись значения  $A_{1\alpha}$ , концентрации МК, холестерина ЛНП сыворотки крови и показатель индексированной массы миокарда ЛЖ. У больных ХБП и гипертриглицеридемией на величину индексированной массы миокарда ЛЖ наибольшее влияние оказывают уровень систолического и диастолического АД, значения  $A_{1\alpha}$ , концентрация МК и холестерина ЛНП. У жителей сельской местности ассоциация гипертриглицеридемии с ХБП сопровождается более существенным ростом уровня систолического и центрального АД; повышением содержания калия, фосфора, цистатина С и креатинина в сыворотке крови; увеличением патологической экскреции белка с мочой; снижением рСКФ, а также увеличением толщины МЖП, ЗСЛЖ и утолщением комплекса ТИМ СА.

У жителей городской местности анемия и гиперкреатининемия ассоциируются с ростом частоты эксцентрического типа ГЛЖ. Среди больных сельской местности частота концентрического типа ГЛЖ оказалась значимо выше. При ХБП структурная модификация сердечной мышцы сопровождается ухудшением упруго-эластических свойств преимущественно ЛЖ. Установлено, что значимо тесная связь между снижением рСКФ и структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы не зависит от места проживания. По литературным данным, прогностически

неблагоприятным типом структурной перестройки ЛЖ считается концентрическая ГЛЖ, где вероятность развития ССО в течение десяти лет составляет 30% [58,270,266,325]. Важные основания при ХБП включают наличие симптомов и потенциальную возможность развития СН, ассоциированной с ГЛЖ, с ведущим значением именно структурного поражения сердца. По результатам нашего исследования было выявлено, что структурное изменение сердца, определяемое как ГЛЖ, ассоциировано со снижением фильтрационной функции почек, оцененной по содержанию цистатина С в крови.

Таким образом, результаты проведенного исследования расширяют и углубляют существующие представления о клинико-патогенетических аспектах ХБП на современном уровне с акцентом на место проживания больного.

## Выводы

1. Распространенность незначительной и умеренно сниженной расчетной СКФ (СКД-ЕРІ) в популяции жителей Кыргызской Республики составила 20,3% в городской местности и 18,6% – в сельской, а среди больных терапевтического профиля (F.J. Ноек) - 47,0 и 17,9%, соответственно.
2. Развитие и прогрессирование ХБП у жителей городской местности КР значимо чаще ассоциируются с избыточной массой тела (27,5%), гиперхолестеринемией (63,1%), анемией (84,0%), гиперурикемией (76,9%) и протеинурией (44,2%). У жителей сельской местности при ХБП С5 стадии чаще выявляются артериальная гипертензия (83,8%), ожирение (С1 24,5%) и (С2 48,1%), а также увеличение ЧСС >80 уд/мин (31,1%).
3. У больных ХБП, проживающих в городской местности, содержание цистатина С в сыворотке крови значимо выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Высокие уровни цистатина С ассоциируются с ростом периферического и центрального АД.
4. Среди жителей городской местности, в отличие от сельчан, наиболее часто встречается повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови. Установлена тесная зависимость повышения уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и в моче со снижением СКФ.
5. Гипергомоцистеинемия значимо чаще встречается у лиц мужского пола. Выявлена положительная взаимосвязь уровня гомоцистеина с показателем креатинина сыворотки крови и отрицательная взаимосвязь – со СКФ, а также с содержанием кальция сыворотки крови. Более низкие уровни фолиевой кислоты регистрируются при ХБП С3«а» стадии заболевания.
6. По мере снижения фильтрационной функции почек отмечается значительное повышение концентрации фактора роста фибробластов-23 сыворотки крови, которое ассоциируется с ростом центрального и систолического АД, ИМТ и гиперфосфатемией.

7. У больных с ХБП, проживающих в городской местности КР, отмечается существенное ухудшение жесткости сосудистой стенки. При этом, концентрации ФНО-альфа и IL-6 положительно связаны с увеличением экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой и не коррелируют с показателями ригидности сосудов. Установлена положительная связь концентрации ФНО-альфа и IL-6 с уровнем фактора роста фибробластов-23, а также обратная связь IL-10 с фактором роста фибробластов-23 среди больных сельской местности.

8. У жителей городской и сельской местности при нормальном содержании цистатина С структурная модификация ЛЖ представлена, в основном, эксцентрическим типом ГЛЖ (81,7% и 71%, соответственно). В то же время, при повышенном содержании цистатина С и сниженной СКФ регистрируется существенное ухудшение диастолической функции ЛЖ, изменение её геометрии (преимущественно представлена концентрическим типом ГЛЖ) и ускорение атеросклероза сонных артерий.



## Практические рекомендации

1. При разработке медико-социальных мероприятий по борьбе с ХБП необходимо учитывать место проживания больного.
2. С целью своевременного выявления дисфункции почек, а также стратификации сердечно-сосудистого риска, при расчете СКФ, наряду с определением креатинина сыворотки крови, целесообразно исследование уровня цистатина С в сыворотке крови.
3. У больных ХБП 3-5 стадий для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и нарушений минерально-костного баланса необходимо исследовать концентрации гомоцистеина и фолиевой кислоты в сыворотке крови.
4. На преддиализной стадии ХБП, с целью своевременного выявления структурно-функциональных изменений сосудов, необходимо провести исследование уровня фактора роста фибробластов-23 и параметров центральной гемодинамики.
5. Жителям городской местности для оценки риска прогрессирования ХБП целесообразно мониторировать концентрации гемоглобина, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, а также цистатина С крови и индексов жесткости сосудистой стенки.
6. У больных ХБП на ранних стадиях заболевания и независимо от места проживания при выявлении гипертриглицеридемии необходимо проведение ЭхоКГ и ультразвуковой доплерографии сонных артерий.

## Заключение

Ранняя диагностика ХБП и профилактика сердечно-сосудистых осложнений являются краеугольным камнем современной медицины. С этой целью рекомендуется оценить суммарную функцию почек с помощью определения уровня цистатина С в сыворотке крови, который значимо коррелирует со СКФ, особенно на ранних стадиях ХБП и служит маркером не только ренальной дисфункции, но и коморбидных заболеваний. Вместе с тем, повышение концентрации цистатина С в сыворотке крови ассоциируется с ростом как периферического, так и центрального АД, а также с ухудшением упруго-эластических свойств ЛЖ. В случаях избыточной массы тела, ожирения, АГ, анемии, ГХС, гипертриглицеридемии и гиперурикемии рекомендуется исследовать фильтрационную функцию почек с использованием креатинина и цистатина С сыворотки крови.

В проведенном исследовании показано, что у больных ХБП, проживающих в городской местности, содержание цистатина С в сыворотке крови значимо выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Одновременно у больных с ХБП, проживающих в городской среде, регистрировалось значимое ухудшение жесткости сосудистой стенки по сравнению с жителями сельской местности.

Наряду с этим, среди жителей городской местности наиболее часто зафиксировано повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови. Примечательно, что существует тесная зависимость между повышением уровня  $\beta_2$ -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в моче со снижением расчетной СКФ. Гипергомоцистеинемия существенно чаще встречается среди лиц с ХБП мужского пола. Существует взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина и кальцием сыворотки крови. При ХБП СЗ«а» стадии обнаружены значимо низкие уровни фолиевой кислоты. По мере снижения фильтрационной функции почек значимо повышалось содержание

ФРФ-23 сыворотки крови. На преддиализной стадии ХБП содержание ФРФ-23 сыворотки крови ассоциируется с ростом центрального и систолического АД, ИМТ и гиперфосфатемией. У жителей сельской местности значимо чаще выявляются высокие уровни IL-6 и ФНО-альфа по сравнению с жителями городской местности. У жителей городской и сельской местности структурная модификация ЛЖ представлена, в основном, эксцентрическим типом ГЛЖ. Представленные цитокиновые и сосудистые механизмы, участвующие в прогрессировании ХБП и формировании ССО позволяют определить ориентиры в разработке терапевтических возможностей лечения ХБП. Полученные данные обобщают существующие положения о факторах риска развития и прогрессирования ХБП с учетом места проживания больных. Выявленные взаимосвязи клинико-лабораторных показателей ХБП с учетом места жительства больных позволяют обобщить и разработать новые методы профилактики и/или лечения ХБП на уровне практического здравоохранения.

### Список сокращений и условных обозначений

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГГЦ – гипергомоцистеинемия  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ГМК - гладкомышечные клетки сосудов  
ГХС – гиперхолестеринемия  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДН – диабетическая нефропатия  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ИМТ – индекс массы тела  
КДР – конечно-диастолический размер  
КР – Кыргызская Республика  
КСР – конечно-систолический размер  
ЛЖ – левый желудочек  
МК – мочевая кислота  
ММП - матричные металлопротеиназы  
НОНР – научное общество нефрологов России  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ОТС – относительная толщина стенки  
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РФ – Российская Федерация  
СА – сонные артерий  
САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
СНС – симпатическая нервная система  
СПВ – скорость пульсовой волны  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ТИМ – толщина интима-медиа  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ТСХБП – терминальная стадия хронической болезни почек  
ФВ – фракция выброса  
ФНО – фактор некроза опухоли-альфа  
ФРФ – 23 фактор роста фибробластов-23  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХС – холестерин  
ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности  
ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности  
ЦАД – центральное аортальное давление  
ЦВБ – цереброваскулярные болезни  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭхоКГ – эхокардиография  
Aix – индекс аугментации  
ARIC – The Atherosclerosis Risk in Communities  
ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial  
AUSDIAB – Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study  
СКД-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration  
DT – время замедления раннего диастолического потока  
ECST – European carotid surgery trial

Hb – гемоглобин

IL – интерлейкины

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

NKF – National Kidney Foundation

RENAAL – The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II

Receptor Antagonist Losartan

SHS - Strong Heart Study

VCAM-1 – Vascular Cell Adhesion Molecule-1

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MCP-1 – Monocytic Chemotactic Protein-1

### Список литературы

1. Агранович Н.В., Пилипович Л.А. Возможности ранней диагностики хронической болезни почек у больных с хронической обструктивной болезнью легких //Наука России: Цели и задачи. – 2021. – С. 6-10.
2. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и соавт. Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия // Клиническая медицина. 2018;4(96):314-320.
3. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и соавт. Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии // Нефрология. 2021;2(25):35-42.
4. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Гиполипидемическая терапия при хронической болезни почек: влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и дисфункцию почек // Кардиология. 2019;2(59):79-87.
5. Акопян А.С., Корякин М.В. Артериальная гипертензия и заболевания почек: фактор врача и фактор социума // Качественная Клиническая Практика. 2008;(3):116-126.
6. Александрова Л.А., Субботина Т.Ф., Жлоба А.А. Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2020;26(6):656-664.
7. Аметов А. С., Пьяных О. П., Дэпюи Т. И. Управление кардиоренальными рисками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – №. 2 (35). – С. 105-111.
8. Андрусев А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии

- Российского диализного общества // Нефрология и диализ. 2020. 22(1):10-130.
9. Антощенко П.А. Особенности изменения скорости клубочковой фильтрации у лиц старшего возраста с физиологическим и патологическим типом старения // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6.
  10. Архангельская А.Н., Бурдюкова Е.В., Ивкина М.В. и соавт. Ожирение как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний у лиц опасных профессий // Современные проблемы науки и образования. 2015.5.
  11. Бакина А.А., Павленко В.И. Скорость клубочковой фильтрации у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020;(75):53-59.
  12. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.В. и соавт. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. 2014;5:6-10.
  13. Батюшин М.М., Брновицкая Н.А., Гасанов М.З., Сарвилина И.В. Протеомный спектр мочи при нефропатиях различного генеза // Клиническая нефрология. 2014;1:52-54.
  14. Есяян А.М., Арутюнов Г.П., Мелихов О.Г. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Результаты проспективного наблюдательного исследования в 12 регионах России // Клиническая нефрология. 2021;3:6-16.
  15. Батюшин М.М., Разина А.В., Кастанаян А.А., Воробьев Б.И. Влияние резистина на эффективность терапии хронического гломерулонефрита // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(2):334-338.



16. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. // Нефрология и диализ. 2014;1(16):11–117
17. Блинова Н. В., Чазова И. Е. Гиперурикемия и артериальная гипертензия: взаимосвязи и риски // Лечебное дело. 2021;1:45-50.
18. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. и соавт. Исследование сывороточного уровня резистина у пациентов с морбидным ожирением // Клин фармакол тер. 2019;28(4):24-29.
19. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Повреждение подоцитов при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2014;3:39–50.
20. Богданова Е.О., Галкина О.В., Зубина И.М., Добронравов В.А. Протеины мочи и фибропластические изменения компартментов почки при иммунных гломерулопатиях // Нефрология. 2017;21(6):54-59.
21. Болотова Е.В., Самородская И.В., Комиссарова И.М. Гендерно-возрастные особенности распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в сельской популяции Краснодарского края // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;1:47-52.
22. Бондаренко Н.Б., Гасанов М.З., Батюшин М.М. Влияние системной гипоксии на развитие белково-энергетической недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии // Всероссийская научно-практическая конференция молодых учёных с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии" Завадские чтения". 2019;33-34.
23. Василькова О. Н., Пчелин И. Ю., Науменко Е. П. и соавт. Значимость цистатина С в ранней диагностике диабетической нефропатии // Проблемы здоровья и экологии. 2021;18:2:79-85.
24. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Шаронова Л.А. Резистин: биологические и патофизиологические эффекты // Клин. мед. 2017;95(4):322-327.
25. Визир ВА, Демиденко АВ, Садовов АС, и др. Хроническая болезнь почек. Заместительная почечная терапия: учебное пособие для аудиторной и

- внеаудиторной работы студентов 5 курсов медицинских факультетов // Запорожье: ЗГМУ, 2019. 88 с.
26. Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Котенко О.Н. Рецептор витамина D: новая терапевтическая мишень при заболевании почек // Нефрология и диализ. 2021. 23(3):255-436.
27. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В., Бикбов Б.Т. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2. №4. – С.252-259.
28. Воронина Н. В., Гельмутдинов Д. Д., Маркина О. И. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов-ингибиторов и неингибиторов ЦОГ-на состояние почек у больных оксалатной нефропатией, коморбидных по остеоартрозу // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – №. 1. – С. 14-19.
29. Воронина Н.В., Грибовская Н.В., Евсеев А.Н. Оксалатная нефропатия: клинико-морфологические исследования // Хабаровск: Изд-во ДВГМУ. 2014. 136 с
30. Гасанов М.З., Коломыйцева М.Н., Батюшин М.М. Роль уремической интоксикации в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с хронической болезнью почек 3А-5Д стадий // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11. – №. 5. – С. 370-379.
31. Гельмутдинов Д.Д., Воронина Н.В. Динамика состояния почек при назначении диклофенака и целекоксиба у больных оксалатной нефропатией // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017;(2):50- 52.
32. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Ханюков А.А. Подагра, кардиоваскулярные риски и сердечно-сосудистые заболевания: кристаллическая неразбериха // Артериальная гипертензия.-2019;2(64):5-19.
33. Гусева В.М., Захарова Н.О., Курмаев Д.П. Характеристика жёсткости магистральных артерий у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Успехи геронтологии.-2013.-Т.2.-С.320-325.

34. Дедов И.И., Шестакова М.В., Вагодин В.А. и др. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа // Терапевтический архив. – 2006. – № 5. – С. 60–64.
35. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С.144–159.
36. Джумагулова А.С., Романова Т.А., Полупанов А.Г. Распространенность и эффективность контроля артериальной гипертензии в Кыргызской Республике (по данным международного исследования “ИнтерЭпид”) // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2014. – Т. 14. – №. 4. – С. 63-66.
37. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г., Икоева З.Р. Обновленные механизмы кальцификации сердечно-сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек // Нефрология. 2020;24(5):18-28.
38. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Безруких А. М., Быстрова Н.Н., Дроздова Ю.В., Орлова С. А. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска // Нефрология. – 2006. – Т. 10. – №. 3. – С. 7-13.
39. Дудко М.Ю., Котенко О.Н., Шутов Е.В., Васина Н.В. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы // Клиническая нефрология. 2019;3(11):37-41.
40. Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Артамонова Н. Г., Червякова Г.А., & Вечорко В. И. Характер и частота диагностики различных форм гломерулонефрита как причины развития и прогрессирования хронической болезни почек в различных регионах мира, по данным клинико-морфологических исследований с проведением биопсии почек // Медицинский алфавит. – 2021. – №. 17. – С. 43-50.

41. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии // Современная ревматология. 2018;12(1):60-65.
42. Елисеева М.Е., Елисеев М.С. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции // Доктор. Ру. 2019;2(157):47–54.
43. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И., Конради А.О., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики // Кардиология. 2019;59(6):5-11.
44. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Подусов А.С., Маркевич М.П. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2020. 22(2):151-251.
45. Жилинская Т.Р., Столяревич Е.С., Томилина Н.А. Поражение почек при сахарном диабете 2 типа: клиничко-морфологические корреляции и показания к биопсии // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18. – №. 3. – С. 273-281.
46. Жээналиев М. Клиничко-функциональные особенности гломерулонефритов в горных условиях // Бишкек. 1996. 25 с.
47. Зайкова Н.М., Длин В.В., Сеницына Л.А., и др. Микроальбуминурия и  $\beta_2$ -микроглобулинурия у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;5:69–76.
48. Заклякова Л.В., Овсянникова Е.Г., Левитан Б.Н., Шамгунова Б.А., Петелина И.Ю., Болгова М.Ю., Вознюк М. А. Белок Klotho в клинической практике // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – Т. 16. – №. 2. – С. 26-36.
49. Закроева А.Г., Андриянова О.В., Солодовников А.Г., Лесняк О.М. Сравнительный анализ распространенности некоторых хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска в сельской и

- городской популяциях Среднего Урала // Профилактическая медицина. 2013;16(6):94-102.
50. Захарова Е.В., Скробова А.Н. Изучение особенностей кардиоваскулярных факторов риска у населения некоторых районов Карагандинской области. Молодежь и наука: новые взгляды и решения // Материалы республиканской студенческой научно-практической конференции, посвященной 65-летию Карагандинского государственного медицинского университета. 2015;75-77.
51. Зуева Т.В., Жданова Т. В. Артериальная гипертензия при хронической болезни почек: современное состояние проблемы // Лечащий врач. 2020.- 9.-С.11-14.
52. Зуева Т.В., Уразлина С.Е., Жданова Т.В. Белково-энергетическая недостаточность при хронической болезни почек // Врач. – 2021. – Т. 32. – №. 1. – С. 29-36.
53. Ильичева О.Е., Харламова У., Нездоймина Н., и др. Гипергомоцистеинемия у больных хронической болезнью почек // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2010;24:75-79.
54. Ильясов Ш., Забенко О., Гайдамак Н., Кириленко А., Мырсалиев Н., Шевченко В., Пенкина Л. Климатический профиль Кыргызской Республики // Бишкек. 2013. 99 с.
55. Иманов Б.Ж., Туменбаева Д.А., Калиев К.Р., Калиев Р.Р., Сарыбаев А.Ш. Кардиоренальный синдром тип 4 // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2017. №4. С.50-53.
56. Казакова И. А., Иевлев Е. Н., Глушков И.А., Гиязов М.И. Структурно-функциональное состояние миокарда и взаимосвязь с метаболическими нарушениями у пациентов с хронической болезнью почек. Клиническая медицина // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 96. – №. 7. – С. 522-528.

57. Калиев Р.Р. Клинико-функциональные особенности хронического гломерулонефрита у этнических кыргызов в горных условиях // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2009. №1. С.172-178.
58. Калиев Р.Р., Байкелова М.Р., Будаичиева А.Б., Абдиев Б.А., Рахматуллаева Н.Т. Ремоделирование сердца у диализных больных // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2009. №1. С.167-171.
59. Калиев Р.Р., Бейшенкулов М.Т., Иманов Б.Ж., Калиев К.Р. Кардиоренальный синдром 1 типа // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2017. №1. С.36-41.
60. Калиев Р.Р., Будаичиева А.Б., Муркамилов И.Т. Влияние ренальной анемии на функцию почек и выживаемость больных хроническим гломерулонефритом // Клиническая нефрология. 2010. №1. С.41-43.
61. Калиев Р.Р., Миррахимов М.М. Проблемы нефрологической службы в Кыргызской Республике в начале XXI века // ЦАМЖ. 2008. XIV (6): 458-464.
62. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Багманова Н.Х., Батюшин М.М., Орлова Г.М. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 2. – С. 91-101.
63. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Боровкова Н.Ю. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ // Кардиология. 2017;57(10):39–44.
64. Колина И.Б., Ставровская Е.В. Эффективность и безопасность гиполипидемической терапии при хронической болезни почек // Терапевтический архив.-2013.-6.-С.73-77.
65. Константинов В.В., Ерченкова В.Е, Тимофеева Т.Н., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Лельчук И.Н., Деев А.Д., Колтунов И.Е.

- Распространенность факторов риска, определяющих суммарный сердечно-сосудистый риск у больных артериальной гипертонией, проживающих в Брянской области // Профилактическая медицина. 2011;14(4):11-15.
66. Корбут А.И., Орлов Н.Б. Иммуновоспалительные факторы у больных сахарным диабетом 2 типа с различными вариантами течения хронической болезни почек // Сахарный диабет-2021: от мониторинга к управлению. – 2021. – С. 63-67.
67. Крю Д., Белло А., Саади Г. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи // Нефрология. 2019;23(2):9-17.
68. Кудина Е.В., Ларина В.Н., Шерегова Е.Н. Хроническая болезнь почек в структуре сердечно-сосудистой коморбидности: в помощь врачу первичного звена // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 9. – №. 29. – С. 27-37.
69. Кузнецова Т.Е., Боровкова Н.Ю. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью в клинической практике // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – №. 6. – С. 38-41.
70. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Бучнева Н.В. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертонии // Нефрология. 2008;12(2):39-46.
71. Куницкая Н.А., Андрианова М.А., Джалалова И.Л. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания (обзор) // Вестник СПбГУ. 2012;11(2):33-38.
72. Курумшиева А.Ш. Спектральный состав ритмики парциальных функций почек у больных хроническим гломерулонефритом в динамике развития почечной недостаточности // Рук. деп. в ВИНТИ. 1985. Д9191. 34 с.
73. Кутырина И.М., Мартынов С.А., Швецов М.Ю. и др. Артериальная гипертония при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения // Терапевтический архив. 2004; 9: 10–5.

74. Куценко Л.В., Зорин И.В., Вялкова А.А. Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1-го типа // Лечащий врач. – 2018. – № 6. – С. 58–61.
75. Левицкая Е.С., Батюшин М. М., Синельник Е.А., Багмет А.Д., Мокрушин А. А., Черкашина М. Д., Нажева М.И. Прогнозирование ремоделирования артерий почек малого диаметра у пациентов с хроническим гломерулонефритом // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2. – №. 2. – С. 44-55.
76. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения // Вестник ВГМУ. 2017;16:6:7-22.
77. Мартынов С.А., Шестакова М.В., Шилов Е.М., Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Сухарева О.Ю., Дедов И.И. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №. 5. – С. 318-328.
78. Медико-демографические показатели Российской Федерации 2013 год // Статистические материалы. М., 2013
79. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Козлова Т.А. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6. №1. – С.54-58.
80. Мильчаков К.С., Габаев М.И., Шилов Е.М. Профилактическая помощь больным хронической болезнью почек в Российской Федерации: аналитический обзор распространенности и существующих программ // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15. – №. 1. – С. 24-28.
81. Минасян А.М., Хрипунова Г.И. Прогностическая значимость определения  $\beta$ -2 микроглобулина в крови и моче беременных с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии // Международный журнал экспериментального образования. 2015;2- 1:39-40.



82. Миронова С.А., Звартау Н.Э., Конради А.О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? // Артериальная гипертензия. 2016;22(6):536-550.
83. Миррахимов М.М., Агаджанян Н.А. Человек и окружающая среда // Фрунзе, 1974.-с. 152- 163.
84. Миррахимов М.М., Джээналиев М.Д. Изменения функций почек у здоровых людей в процессе кратковременной адаптации к высокогорью (Туя-Ашуу, 3200 м) // VI Всесоюзн. конф. по физиол. почек и водно-солевого обмена. Новосибирск, 1981.-е. 190.
85. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Клиническая нефрология. 2014;2:4–29.
86. Мураталиев Т.М., Звенцова В.К., Раджапова З.Т., Калиничева И.В., Жанышбекова Н.Ж., Султан у.Э., Мухтаренко С.Ю. Возрастная и гендерная характеристика распространенности дислипидемии среди жителей г. Бишкек // Клиницист. 2018;12(3-4):37-44.
87. Муркамилов И., Айтбаев К., Фомин В., Райимжанов З., Реджапова Н., Юсупов Ф., Айдаров З. Гендерные особенности структурно-функциональных изменений миокарда у больных хроническим гломерулонефритом на додиализной стадии заболевания // Врач. 2018;1(29):9-13.
88. Муркамилов И., Сабилов И., Айтбаев К., Фомин В. Роль провоспалительных цитокинов в развитии почечной дисфункции // Врач. 2020;2(31):33-37.
89. Муркамилов И.Т. Взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с хронической болезнью почек // Клиническая нефрология. 2020;1:33-38.
90. Муркамилов И.Т. Распространенность, клинико-функциональная характеристика хронической болезни почек у жителей городской и

- сельской местности в Кыргызской Республике // Клиническая нефрология. 2019;4:5-10.
91. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сарыбаев А.Ш., Фомин В.В., Гордеев И.Г., Райимжанов З.Р., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А. Взаимосвязь ремоделирования сонных артерий и геометрии левого желудочка у вольных с хроническим гломерулонефритом // Кардиология. 2018;4(58):45-52.
92. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. Гендерные особенности кардиоренальных взаимоотношений и цитокинового статуса у больных хронической болезнью почек // Клиническая нефрология. 2019;2:20-26.
93. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. Лечение минеральностных нарушений при хронической болезни почек // Клиническая фармакология и терапия. 2020;4(29):85-90.
94. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. Половые особенности сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническим гломерулонефритом на преддиализной стадии заболевания // Терапевтический архив. 2017;6(89):56-61.
95. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021;1(77):3-11.
96. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Райимжанов З.Р., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А. Гендерные особенности нарушений состава липидов сыворотки крови у больных с хронической патологией почек // Клиническая лабораторная диагностика. 2018;3(63):152-158.
97. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С., Райимжанов З.Р., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А. Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек:

- в фокусе интерлейкин-6 // Архивъ внутренней медицины. 2019;6(50):428-433.
98. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С. Содержание цистатина С плазмы крови и его взаимосвязь с аугментационным индексом и центральным артериальным давлением у пациентов терапевтического профиля // Клиническая нефрология. 2018;3:31-40.
99. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С. Цитокины и артериальная жесткость на ранней стадии хронической болезни почек: взаимосвязь и прогностическая роль // Клиническая нефрология. 2018;4:25-32.
100. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А., Счастливленко А.И. Двухнаправленность факторов сердечно-сосудистого риска при мочекаменной болезни: современное состояние проблемы // Урология. 2021;4:132-137.
101. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А., Кудайбергенова И.О. Гомоцистеин и фолиевая кислота при хронической болезни почек: клинико-прогностическая значимость // Клиническая нефрология. 2021;3:49-56.
102. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А., Райимжанов З.Р., Счастливленко А.И. Факторы риска развития инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек: современное состояние проблемы // Казанский медицинский журнал. 2020;6(101):825-833.
103. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А. Цистатин С как маркер хронической болезни почек // Терапия. 2019;4(30):57-62.
104. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Юсупов Ф.А. Скорость распространения пульсовой волны как новый фактор риска

- прогрессирования хронической болезни почек // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;4(16):83-87.
105. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек // Терапевтический архив. 2019;6(91):93-99.
106. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А., Райимжанов З.Р., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А. Двусторонние кардиоренальные взаимоотношения в организме пациентов при нефротическом синдроме // Клиническая лабораторная диагностика. 2019;4(64):196-203.
107. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Айтбаев К.А., Счастливленко А.И., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов с болезнями органов дыхания // Пульмонология. 2021;4(31):407-417.
108. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А. Изучение возможностей использования расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации в зависимости от нозологического типа социальнозначимых заболеваний // Клиническая нефрология. 2019;1:32-41.
109. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Айтбаев К.А., Райимжанов З.Р. Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;9(118):10-16.
110. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Взаимосвязь фактора некроза опухоли-а и интерлейкина-10 с ремоделированием левого желудочка при почечной недостаточности // Клиническая нефрология. 2021;1(13):56-62.
111. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабирова А.И., Цой Л.Г., Айтбаев К.А., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А.

- Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;6(119):65-71.
112. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А., Райимжанов З.Р. Современные методы замедления прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете II типа // Вестник современной клинической медицины. 2020;4(13):76-85.
113. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Дисфункция эндотелия и жесткость артериальной стенки: новые мишени при диабетической нефропатии // Терапевтический архив. 2017; 10(89):87-94.
114. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Фомин В.В., Киякбаев Г.Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №. 6. – С. 4-8.
115. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Фомин В.В., Стахова Т.Ю., Лебедева М.В., Балкаров И.М. Биомаркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией с гиперурикемией: персонифицированный подход к оценке прогноза // Клиническая нефрология.-2014;4:16-20.
116. Мухин Н.А., Фомин В.В., Дамулин И.В., Рогова И.В. Хроническая болезнь почек и сосудистая деменция // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №. 6. – С. 7-10.
117. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Герасимов А.Н., Журавлева Е.А., Шилов Е. М. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения // Альманах клинической медицины. – 2016. – №. 30. – С. 37-45.
118. Неупокоева Р.В., Осипова И.В., Шальнова С.А., Елыкомов В.А., Старков А.И. Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний среди сельского населения Алтайского края (в рамках исследования

- ЭССЕ) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.2014;3:67.
119. Никитенко Л.В., Кожанова С.А. Сахарный диабет в сочетании с ишемической болезнью сердца // The Scientific Heritage. – 2021. – №. 69-2. – С. 30-35.
120. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Особенности костного метаболизма при сахарном диабете // Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):82-89.
121. Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Бойцов С. А. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Системные гипертензии. 2015;3(12):19–24.
122. Пилотович В.С, Сердюченко Н.С, Аринчин В.Н., Перепеча Е.А. Бета-2-микроглобулин и его роль в диагностике нефрологических заболеваний. Минск // Медицинский журнал. 2011. № 1 (35). С. 80-83.
123. Подзолков В.И., Брагина А.Е. Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины // Терапевтический архив.2018;6(90):121-129.
124. Полупанов А.Г., Концевая А.В., Халматов А.Н., Алтымышева А.Т., Суворова Е.И., Романова Т.А., Худяков М.Б., Шальнова С.А., Джумагулова А.С. Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики: этнические особенности (по данным международного исследования “ИНТЕРЭПИД”) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2013;12(6):4-8.
125. Полупанов А.Г., Мамасаидов Ж.А., Гелесханова Ю.Н., Алимбекова Д.Б., Ческидова Н.Б., Романова Т.А., Джумагулова А.С. Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной

- гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21. – №. 6. – С. 577-586.
126. Полякова И.В., Боровкова Н.Ю., Туличев А.А., Маслова Т.И., Линева Н. Ю., Зубова С.Ю., Максимова И.Ю. Суточные показатели центрального и периферического артериального давления у пациентов с хроническим гломерулонефритом и артериальной гипертензией на разных стадиях хронической болезни почек // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100. – №. 4. – С. 571-577.
127. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Лекарственные поражения почек // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – №. 4. – С. 167-173.
128. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных с хроническим гломерулонефритом. сообщение II. Роль интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита. Нефрология. 1998; 2(1): 30-6.
129. Рубцов Ю.Е., Крюков Е.В., Халимов Ю.Ш. Сосудистое старение и сахарный диабет 2 типа // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – №. 1 (34). – С. 52-61.
130. Руина О.В., Хазов М.В., Борисов В.И., Коньшкина Т.М., Жукова О.В., Зайцева Е.И., Козлова Е. А. Взаимосвязь структуры назначаемых препаратов с коморбидностью у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на госпитальном этапе // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 31.
131. Сагинова Е.А., Галлямов М.Г., Северова М.М., Суркова О.А., Фомин В. В., Ермаков Н. В., Мухин Н.А. Роль лептина, адипонектина и маркеров инсулинорезистентности в развитии ранних стадий хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных с ожирением // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83. – №. 6. – С. 47-53.

132. Самородская И.В., Болотова Е.В., Тимофеева Ю.К. Распространенность факторов риска и программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди сельского населения // Профилактическая медицина. 2016; 19(6): 21-25.
133. Семешина О.В., Лучанинова В.Н., Ни А., Маркелова Е.В., Горелик Н.В., Крутова А.С., Быкова О.Г. Диагностическая значимость цитокинового профиля сыворотки крови при хронической болезни почек у детей // Нефрология. 2018;22(4):81-89.
134. Смирнов А. В. Клиническое и прогностическое значение дислипидемий у больных ХГН. Дис. ... д.м.н. СПб, 1997. 244 с.
135. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Голубев Р.В., Трофименко И.И., Панина И.Ю., Жлоба А.А., Блашко Э. Л. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек // Нефрология. 2005;9:2:48-52.
136. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И. Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Шутов А.М. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Клиническая нефрология. – 2012. – №. 4. – С. 4-26.
137. Смирнова Е.Г., Дроздова Е.А., Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Состояние сосудистой жесткости на фоне комплексной терапии артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. S5. – С. 58-58.
138. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Нефропатия ожирения в педиатрии // Нефрология. 2013;17:6:37-45.
139. Соловьянова Е.Н., Носов В.П., Королева Л.Ю., Волкова С.А., Князева Е.Н., Пасхина И.А., Безделев А.В. Венозные тромботические осложнения мембранозной нефропатии с нефротическим синдромом // Медицинский альманах. – 2021. – №. 2 (67). – С. 79-82.
140. Спасов С.А. Определение  $\beta$ 2-микроглобулина в крови и моче при аномалиях почек // Радиология-практика. 2005;1:18-21.



141. Стародубова А.В. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска неалкогольной жировой болезни печени // Архивъ внутренней медицины. 2014;(5):10-20.
142. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Шилина Н.Н., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Функциональное состояние почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением // Нефрология. 2016;20(5):43-49.
143. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Диабетическая нефропатия: вопросы диагностики, особенности использования лекарственных препаратов // Лекарственный вестник. – 2006. – № 7. – С. 10–17.
144. Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний // Эффективная фармакотерапия. 2019;15(18):68– 77.
145. Траилин А.В., Плетень М.В., Никоненко А.С., Ефименко Н.Ф., Остапенко Т.И. Диагностическая ценность бета-2-микроглобулина, энзимов, интерлейкинов сыворотки и мочи при хронической дисфункции почечного аллотрансплантата // Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(11):31–37.
146. Федорова Е.Ю., Краснова Е.А., Шестакова М.В. Ожирение и почки: механизмы повреждения почек при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2006;1:22-28.
147. Федорова Е.Ю., Кутырина И.М. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006;2(8):102-111.
148. Фомин В.В. Подагрическая (уратная) нефропатия // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – №. 1. – С. 11-14.
149. Фомин В.В., Шилов Е.М., Свистунов А.А., Милованов Ю.С. Связывающие фосфаты препараты при хронической болезни почек: позиции севеламера // Терапевтический архив. 2013;85(6):96-99.

150. Халфина Т. Н., Максудова А. Н., Абдракипов Р. З. Современный взгляд на патогенетические механизмы гиперурикемии // Практическая медицина. – 2012. – Т. 1. – №. 8 (64).
151. Халфина Т.Н, Максудова А.Н. Клиническая взаимосвязь артериальной гипертензии и подагры // Клиническая нефрология.2011;6:42-44.
152. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., Маркова Т.Н., Мазурина Н.В., Ежов М.В., Подзолков В.И. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17. – №. 1. – С. 7-45.
153. Чернявина А.И., Козиолова Н.А. Взаимосвязь гипертрофии левого желудочка с нарушениями фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у пациентов с гипертонической болезнью. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.2020;4:1:861–866.
154. Чучелина О.А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек // Міжнародний медичний журнал.2015;21:2:24-28.
155. Шальнова С.А., Деев А. Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 1998; 3: 9-11
156. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке // Терапевтический архив. – 2016. – № 6. – С. 84–88.
157. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Ильин А.В. Князева А.П., Шамхалова М.Ш., Трубицына И.П. Анемия при диабетической нефропатии: распространенность, клинические и патогенетические аспекты // Терапевтический архив. 2008; 60:6: 41- 47.

158. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Кутырина И.М. и соавт. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек // Терапевтический архив. 2012;10: 9-13.
159. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Ассоциированный с диализом бета-2-микроглобулиновый амилоидоз // Нефрология и диализ. 2003;5:46–52.
160. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Добронравов В.А., Лысенко К.Л., Ермоленко В.М., Шостка Г.Д. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18. – №. 1. – С. 19-34.
161. Шилов Е.М., Котенко О.Н., Шилова М.М., Мильчаков К.С., Габаев М. А., Хальфин Р.А. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в Российской Федерации в период с 2015 по 2019 г // Клиническая нефрология. – 2020. – Т. 12. – №. 1. – С. 6-17.
162. Шустов С.Б., Барсуков А.В. Артериальная гипертензия в таблицах и схемах. Диагностика и лечение. 2-е издание. СПб.: изд. «Элби - СПб». 2004. 128 с.
163. Щуцкая Ж.В. Клинико-эпидемиологические и метаболические факторы риска развития диабетической нефропатии у детей и подростков // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 123–127.
164. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Викулова О.К., Зураева З.Т., Михалева О.В. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом // Терапевтический архив. – 2015. – № 10. – С. 62–66.
165. Якухная Е.В., Соляник Е.В., Хитрина В.В., Шевченко Е.И., Абросимова Т.Е., Шувалова Е.Л. Ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – №. 2. – С. 52-56.
166. Abdelnabi AM, Sadek AM. Role of interleukin 6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy // Egypt J Intern Med. 2018;30(3): 103-9.

167. Afifa K, Belguith Asma S, Nabil H, et al. Screening for nephropathy in diabetes mellitus: Is micral-test valid among all diabetics? // *International journal of chronic diseases*. – 2016. – Vol. 2016.
168. Akchurin O, Akchurin O, Patino E, et al. Interleukin-6 Contributes to the Development of Anemia in Juvenile CKD // *Kidney International Reports*. – 2019; 4(3):470-83.
169. Al Yazeedi B. The Importance of Obesity as a Risk Factor for Hyperhomocysteinemia: An Overview // *Nutritional Management and Metabolic Aspects of Hyperhomocysteinemia*. –2021.C.173.
170. Al-Barshomy SM, Kamal NM, Sayed ME, Amr GE. Study of plasma Osteoprotegerin level and arterial stiffness in chronic kidney disease and hemodialysis patients // *Int. J. Adv. Res*. –2016. V. 4(5). P. 739-746.
171. Alesutan I, Luong TT, Schelski N, et al. Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signalling // *Cardiovascular research*. – 2021. – T. 117. – №. 3. – C. 930-941.
172. Alwahaibi NY, Alissaei HK, Alshihi SA, et al. Serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 in haemodialysis and renal transplant patients and in healthy subjects // *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*. – 2016. – T. 30. – №. 3. – C. 194-198.
173. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2016. V. 11(9). P. 1546-1556.
174. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease // *Kidney Int Suppl*. –2005.T.94.S.14-S18.
175. Barcellos FC, Del Vecchio FB, Reges A, et al. Exercise in Patients With Hypertension and Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial // *J Hum Hypertens*. –2018; 32 (6): 397–407.
176. Bello AK, McIsaac M, Okpechi IG, et al. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services

- for the management of kidney failure in North America and the Caribbean // *Kidney international supplements*. – 2021. – T. 11. – №. 2. – C. e66-e76.
177. Benoit SW, Ciccia EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2020. – T. 20. – №. 10. – C. 1019-1026.
178. Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight  $\beta$ 2microglobulin occurring in human biological fluids // *J. Biol. Chem.* – 1968;243:15:4095–4103.
179. Bevc S, Hojs R, Ekart R, et al. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease // *Exp. Diabet. Res.* –2012;2012:8.
180. Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, et al. Protective importance of the myogenic response in the renal circulation // *Hypertension*. –2009. V. 54. P. 393–398.
181. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. – 2020. – T. 395. – №. 10225. – C. 709-733.
182. Bonney A, Mayne DJ, Jones BD, et al. Area-level socioeconomic gradients in overweight and obesity in a community-derived cohort of health service users—a cross-sectional study // *PloS one*. –2015;10:8.Ce0137261.
183. Boswell RN, Yard BA, Schrama E, et al. Interleukin 6 production by human proximal tubular epithelial cells in vitro: analysis of the effects of interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) and other cytokines // *Nephrology Dialysis Transplantation*. –1994; 9:6: 599-606.
184. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, et al. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. –2011. V. 34. P. 2570–2575.
185. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. EXPLOR Trialist Group. Amlodipine valsartan combination decreases central systolic blood pressure

- more effectively than the amlodipineatenolol combination: the EXPLOR study // *Hypertension*. – 2010; 55: 1314–22.
186. Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications // *Clin.Sci. (Lond.)*. –2012. V. 123. P. 399–416.
187. Cantinotti M, Giordano R, Scalese M, et al. Diagnostic accuracy and prognostic valued of plasmatic Cystatin-C in children undergoing pediatric cardiac surgery // *Clinica Chimica Acta*. – 2017. – T. 471. – C. 113-118.
188. Capelli I, Gasperoni L, Ruggeri M, et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure // *J Nephrol*. –2020 Feb;33(1):37-48.
189. Chang FC, Chiang WC, Tsai MH, et al. Angiotensin-2-induced arterial stiffness in CKD // *J. Am. Soc.Nephrol*. 2014. V. 2. P. 1198–1209.
190. Chen H, Li H. Clinical Implication of Cystatin C and  $\beta$ 2-Microglobulin in Early Detection of Diabetic Nephropathy // *Clinical laboratory*. – 2017;63:2:241–247.
191. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, et al. CRIC Investigators. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease // *JAMA cardiology*. – 2017. – T. 2. – №. 6. – C. 635-643.
192. Chen SC, Chang JM, Liu WC, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and rate of renal function decline and mortality in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2011. V. 6. P. 724–732.
193. Chowienczyk P. Pulse wave analysis, What do the Numbers Mean? // *Hypertension*. –2011; 57: 1051–2.
194. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron*. –1976;16(1):31–41.
195. Cohen E, Cohen E, Margalit I, et al. Markers of Chronic Inflammation in Overweight and Obese Individuals and the Role of Gender: A Cross-Sectional

- Study of a Large Cohort // *Journal of Inflammation Research*. – 2021. – T. 14. – C. 567-573.
196. Coyne DW, Fleming R. Will Targeting Interleukin-6 in the Anemia of CKD Change Our Treatment Paradigm? // *J Am Soc Nephrol*. –2021 Jan;32(1):6-8.
197. Denton KM, Shweta A, Anderson WP. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia // *J Am Soc Nephrol*.-2002; 13: (1): 27-34.
198. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method // *Circulation*. – 1977;55(4):613-8. PMID: 138494
199. Diao JA, Powe NR, Manrai AK. Race-Free Equations for eGFR: Comparing Effects on CKD Classification // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2021. – T. 32. – №. 8. – C. 1868-1870.
200. Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, et al. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular // *Hypertension*. –2009;54:3:619-624.
201. Elbossaty WF. Compatibility Between Hyperuricemia, Hypertension, Diabetes Mellitus, and Hyperlipidemia-Study Case // *Ann Clin Med Case Rep*. – 2021. – T. 6. – №. 11. – C. 1-3.
202. Elhefnawy KA, Elsayed AM. Prevalence of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Egypt J Intern Med*. – 2019. – Vol. 31, no. 2. – P. 149–154.
203. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // *Lancet*. –1998; 9(351): 1379-1387.
204. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey // *MH JAMA*. – 2000;283:18:2404-2410.

205. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis // *Nat Genet.* 1996;13(4):399-408.
206. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation // *Nat. Med.* –2006. V. 12. P. 235–239.
207. Friedman AN, Kaplan LM, le Roux CW, Schauer PR. Management of Obesity in Adults with CKD // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2021. – T. 32. – №. 4. – C. 777-790.
208. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet.* –2016;8:388(10053):1459-1544.
209. George JA, Gounden V. Novel glomerular filtration markers // *Adv Clin Chem.* –2019;88:91-119.
210. Gragnano F, Calabrò P. Do We Need a Redefinition of the Cardiovascular Risk Categories Used in the 2019 ESC/EAS Guidelines on Dyslipidaemias? // *European heart journal.* – 2020. – T. 41. – №. 24. – C. 2332.
211. Gubina N, Kupnovytska I, Mishchuk V, Hladka N. The role of resistin and its relation to other pathogenetic factors of the chronic kidney disease development // *Pharmacia.* – 2021. – T. 68. – C. 693.
212. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD // *Am J Kidney Dis.* 2017 Jun;69(6):815-826.
213. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease // *Adv Exp Med Biol.* –2017; 956: 307-325.
214. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease // *The Lancet.* –1999;354:9176:407–413.



215. Hassan MO, Duarte R, Dickens C, et al. Interleukin-6 gene polymorphisms and interleukin-6 levels are associated with atherosclerosis in CKD patients // *Clin Nephrol.* –2020 Supplement-Jan;93(1):82-86.
216. Hazin MAA. Anemia in chronic kidney disease // *Revista da Associação Médica Brasileira.* – 2020. – T. 66. – C. s55-s58.
217. Hénaut L, Massy ZA. New insights into the key role of interleukin 6 in vascular calcification of chronic kidney disease // *Nephrology Dialysis Transplantation.* –2018; 33:4:543–48.
218. Ho BB, Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology // *J Mol Endocrinol.* – 2021 Feb;66(2):R23-R32.
219. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003;18(10):2024–2031.
220. Iglay K, Hannachi H, Engel SS, et al. Comorbidities in type 2 diabetes patients with and without atherosclerotic cardiovascular disease: a retrospective database analysis // *Current Medical Research and Opinion.* – 2021. – T. 37. – №. 5. – C. 743-751.
221. Inker LA, Couture SJ, Tighiouart H, et al. CKD-EPI GFR Collaborators. A New Panel-Estimated GFR, Including  $\beta$ 2-Microglobulin and  $\beta$ -Trace Protein and Not Including Race, Developed in a Diverse Population // *Am J Kidney Dis.* – 2021 May;77(5):673-683.e1.
222. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* – 7th ed. – 2015.
223. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening // *Kidney Int.* – 1996.T.49.№.3.C.800-805.
224. Jalal DI, Chonchol M, Chen W. et al. Uric acid as a target of therapy in CKD // *Am. J. Kidney Dis.*2013;61:1:134-146.

225. Jitraknatee J, Ruengorn C, Nochaiwong S. Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in Primary Care Practice // *Sci Rep.* – 2020.
226. Kai W, Kun L, Lin X, et al. Mechanism of hyperhomocysteinemia induced renal injury in Cbs+/-mice // *Chinese Journal of Tissue Engineering Research.* – 2021;25:11:1728-1732.
227. Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease // *Curr Hypertens Rep.* – 2018; 20 (8): 64.
228. Kang YE, Kim JM, Joung KH, et al. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction // *PLoS One.* –2016;21:11-15.
229. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease // *International Journal of Molecular Sciences.* –2019;20(23):6008.
230. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function // *Hypertens Res.* 2013;36(3):232–9.
231. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study // *Kidney Int.*-2003; 63: (4): 1499-1507.
232. Khoury CC, Chen S, Ziyadeh FN. Pathophysiology of Diabetic Nephropathy // *Chronic Renal Disease.* Academic Press. – 2020. – P. 279–296. – URL:
233. Kim CS, Kim HY, Kang YU, et al. Association of pulse wave velocity and pulse pressure with decline in kidney function // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* –2014. V. 16. P. 372–377.
234. Kittiskulnam P, Thokanit NS, Katavetin P, et al. The magnitude of obesity and metabolic syndrome among diabetic chronic kidney disease population: A nationwide study // *PloS one.* – 2018. – Vol. 13, no. 5. – P. e0196332.
235. Ko GJ, Ahn SY, Kim JE, et al. Clinical Predictors Implicated in the Incidence of Acute Pyelonephritis during the Antepartum Period: A Population-

- Based Cohort Study // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2020. – T. 45. – №. 2. – C. 297-306.
236. Ko HY, Kim J, Geum M, Kim HJ. Cystatin C and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as Early Biomarkers for Chronic Kidney Disease in Dogs // *Topics in Companion Animal Medicine*. – 2021. – T. 45. – C. 100580.
237. Krairitichai U, Potisat S, Jongsareejit A, Sattaputh C. Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy among Thai patients with type 2 diabetes mellitus // *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*. – 2011. – Vol. 94. – P. S1–5.
238. Lai SH, Tsai YW, Chen YC, Chang SS. Obesity, hyperhomocysteinaemia and risk of chronic kidney disease: a population-based study // *Fam Pract*. – 2018 May 23;35(3):259-265.
239. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur Heart J*. – 2006. V. 27. P. 2588–2605.
240. Lee TH, Chen JJ, Wu CY, Yang CW, Yang HY. Hyperuricemia and Progression of Chronic Kidney Disease: A Review from Physiology and Pathogenesis to the Role of Urate-Lowering Therapy // *Diagnostics*. – 2021. – T. 11. – №. 9. – C. 1674.
241. Leonq PK, Yanq LE, Landon CS, et al. Phenol injury induced hypertension stimulates proximal tubule Na<sup>+</sup>/ H<sup>+</sup> exchanger activity // *Am J Physiol Renal Physiology*. – 2006; 290 (6): F1543-F1550
242. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med*. – 1999;130(6):461–470.
243. Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2002. – T. 39. – №. 2 SUPPL. 1. – C. i-ii+ S1-S266.

244. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney international supplements*. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 1-150.
245. Li J, Zhang H, Yan L, et al. Fracture is additionally attributed to hyperhomocysteinemia in men and premenopausal women with type 2 diabetes // *J Diabetes Investig*. – 2014;5(2):236-241.
246. Li Y, Spence JD, Wang X, et al. Effect of Vitamin B12 Levels on the Association Between Folic Acid Treatment and CKD Progression: A Post Hoc Analysis of a Folic Acid Interventional Trial // *Am J Kidney Dis*. – 2020 Mar;75(3):325-332.
247. London GM. Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease // *Blood Purif*. –2018;45(1-3):154-158.
248. Long Y, Nie J. Homocysteine in Renal Injury // *Kidney Dis (Basel)*. 2016-2(2):80-7.
249. Loutzenhiser R, Griffin KA, Bidani AK. Systolic blood pressure as the trigger for the renal myogenic response: protective or autoregulatory? // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2006; 15: 41–9.
250. Luttkien C, Wegenka U M, Yuan J, et al. Association of transcription factor APRF and protein kinase Jak 1 with the interleukin-6 signal transducer gp130 // *Science*. –1994; 263: 5143: 89-92.
251. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease // *Adv Exp Med Biol*. –2019;1165:3-15.
252. Lv W, Booz GW, Wang Y, Fan F, Roman RJ. Inflammation and renal fibrosis: Recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets // *Eur J Pharmacol*. – 2018.-T.5.-820.-C.65-76.
253. Macciò A, Madeddu C, Management of anemia of inflammation in the elderly // *Anemia*. – 2012. – T. –2012. – C. 563251-563251.

254. Mace ML, Olgaard K, Lewin E. New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis // *Int J Mol Sci.* –2020 Nov 20;21(22):8810.
255. Madero M, Peralta C, Katz R, et al. Association of arterial rigidity with incident kidney disease and kidney function decline: the Health ABC study // *Clin. J. Am. Soc.Nephrol.* –2013. V. 8. P. 424–433.
256. Madero M, Wassel CL, Peralta CA, et al. Cystatin C associates with arterial stiffness in older adults // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2009. – T. 20. – №. 5. – C. 1086-1093.
257. Maity S, Ghosh S, Bhuyan T, et al. Microfluidic Immunosensor for Point-of-Care-Testing of Beta-2-Microglobulin in Tear // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering.* –2020;8:25:9268-9276.
258. Martin-Taboada M, Vila-Bedmar R, Medina-Gómez G. From Obesity to Chronic Kidney Disease: How Can Adipose Tissue Affect Renal Function? // *Nephron.* – 2021. – C. 1-5.
259. Masajtis-Zagajewska A, Pawłowicz E, Nowicki M. Effect of Short-Term Cold Exposure on Central Aortic Blood Pressure in Patients with CKD // *Nephron.* –2021;145(1):20-26.
260. Memmos E, Papagianni A. New insights into the role of FGF-23 and Klotho in cardiovascular disease in chronic kidney disease patients // *Current vascular pharmacology.* –2021;19:1:55-62.
261. Mok Y, Lee SJ, Kim MS, et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study // *Nephrol. Dial. Transplant.* –2012;27(5):1831–1835.
262. Müller-Newen G, Küster A, Hemmann U, et al. Soluble IL-6 receptor potentiates the antagonistic activity of soluble gp130 on IL-6 responses // *J Immunol.* –1998; 161:11:6347-6355.
263. Musgrove J, Wolf M. Regulation and Effects of FGF23 in Chronic Kidney Disease // *Annu Rev Physiol.* –2020 Feb 10;82:365-390.

264. Myers MGJr, Munzberg H, Leininger GM, Leshan RL. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC // *Cell Metab.* – 2009;9(2):117-123.
265. Nanayakkara PW, Le Poole CY, Fouque D, et al. Plasma adiponectin concentration has an inverse and a non linear association with estimated glomerular filtration rate in patients with K/DOQI 3-5 chronic kidney disease // *Clin. Nephrol.* –2009;72(1).21.
266. Nardi E, Mulè G, Giammanco A, et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease: A diagnostic criteria comparison // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* – 2021. – T. 31. – №. 1. – C. 137-144.
267. Ng K, Hildreth CM, Avolio AP, Phillips JK. Angiotensin-converting enzyme inhibitor limits pulse-wave velocity and aortic calcification in a rat model of cystic renal disease // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* –2011. V. 301. P. F959–F966.
268. Ng K, Hildreth CM, Phillips JK, Avolio AP. Aortic stiffness is associated with vascular calcification and remodeling in a chronic kidney disease rat model // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* –2011. V. 300. P. F1431–F1436.
269. Ng LF, Chow A, Sun YJ, et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity // *PloS one.* – 2009. – T. 4. – №. 1. – C. e4261.
270. Nitta K, Iimuro S, Imai E, et al. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: findings from the CKD-JAC study // *Clin Exp Nephrol.* –2019-23(1):85-98.
271. O'Rourke MF, Safar ME, Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy // *Hypertension.* –2005; 46 (1): 200–4.
272. Oh MY, Lee H, Kim JS, et al. Cystatin C, a novel indicator of renal function, reflects severity of cerebral microbleeds // *BMC neurology.* – 2014. – T. 14. – №. 1. – C. 1-12.

273. Okpechi IG, Tinwala MM, Muneer S, et al. Prevalence of polypharmacy and associated adverse health outcomes in adult patients with chronic kidney disease: protocol for a systematic review and meta-analysis // *Systematic reviews*. – 2021. – T. 10. – №. 1. – C. 1-7.
274. Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia // *Korean J Intern Med*. – 2020-35(6):1291-1304.
275. Pateinakis P, Papagianni A, Douma S, et al. Associations of fetuin-A and osteoprotegerin with arterial stiffness and early atherosclerosis in chronic hemodialysis patients // *BMC Nephrol*. – 2013. V. 14. P.122.
276. Perna AF, Ingrosso D Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative // *Journal of Nephrology*. –2019;32:5:673-675.
277. Pickup L, Radhakrishnan A, Townend JN, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: a modifiable cardiovascular risk factor? // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2019-28(6):527-536.
278. Pietri P, Georgiopoulos G, Tsiachris D, et al. Triglycerides are related to left ventricular mass in hypertensive patients independently of other cardiometabolic risk factors: the effect of gender // *Scientific Reports*. – 2020. – T. 10. – №. 1. – C. 1-7.
279. Pinzon RT, Sanyasi RDLR, Pramudita EA. The proportion hyperhomocysteinemia in chronic kidney disease patients // *Asian Journal of Medical Sciences*. –2020;11:2:14-17.
280. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – T. 8. – C. 328.
281. Potok OA, Ix JH, Shlipak MG, et al. The Difference Between Cystatin C- and Creatinine-Based Estimated GFR and Associations With Frailty and Adverse Outcomes: A Cohort Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) // *Am J Kidney Dis*. – 2020 Dec;76(6):765-774.

282. Puthumana J, Thiessen-Philbrook H, Xu L, et al. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression // *J Clin Invest.* – 2021 Feb 1;131(3):e139927.
283. Rahman M, Hsu JY, Desai N, et al. CRIC Study Investigators. Central Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2018-6;13(4):585-595.
284. Raichoudhury R, Spinowitz BS. Treatment of anemia in difficult-to-manage patients with chronic kidney disease // *Kidney International Supplements.* – 2021. – T. 11. – №. 1. – C. 26-34.
285. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, et al. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies // *Atherosclerosis.* –2018 Nov;278:49-59.
286. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006; 21; 260– 263.
287. Roman MJ, Devereux RB. Association of Central and Peripheral Blood Pressures With Intermediate Cardiovascular Phenotypes // *Hypertension.* – 2014; 63: 1148–53.
288. Rose-John S., Heinrich P.C. Soluble receptors for cytokines and growth factors: generation and biological function // *Biochem J.* –1994;300(Pt2):281–90.
289. Ruderman I, Hewitson TD, Smith ER, et al. Vascular calcification in skin and subcutaneous tissue in patients with chronic and end-stage kidney disease // *BMC Nephrol.* –2020 Jul 16;21(1):279.
290. Safar ME, Nilsson PM, Blacher J, Mimran A. Pulse pressure, arterial stiffness, and end-organ damage // *Curr.Hypertens.Rep.* – 2012. V. 14. P. 339–344.
291. Saito I, Saruta T, Kondon K, et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1978;26:6:241-247.



292. Saldanha CL, Ara S, Parvez T. The role of cystatin c in the prediction of outcome in hypertensive disorders of pregnancy // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – T 6. – №5 – C. 1826.
293. Sarafidis PA, Ruilope LM, Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? // *Kidney Int*. –2014. V. 85. P. 536–546.
294. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – T.40 – №1.– C.27-33.
295. Scarpioni R, Obici L. Renal involvement in autoinflammatory diseases and inflammasome-mediated chronic kidney damage // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 2018; 36:54-60
296. Schaeffner ES, Kurth T, Bowman TS, et al. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2008.– T. 23 – №. 4 – C.1246-1251.
297. Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, et al. Arterial stiffness and decline in kidney function // *Clin J. Am. Soc. Nephrol*. –2015. V.10. P. 2190–2197.
298. Selby NM, Taal MW, An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2020.– Vol. 22. – P.3–15.
299. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function // *The Lancet* –1974;304:7880:556-560.
300. Sheen YJ, Lin JL, Li TC, Bau CT, Sheu WHH. Peripheral arterial stiffness is independently associated with a rapid decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes // *Biomed. Res. Int*. 2013.-V–2013.-P.294-309.

301. Shiomi K, Saito C, Nagai K, et al. Ratio of serum creatinine to cystatin C is related to leg strength in predialysis CKD patients // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2021. – C. 1-8.
302. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function // *New England Journal of Medicine* – 2013. – T.369.– №.10 – C 932-943.
303. Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease // *World J Transplant*. – 2013, vol, 3, no 4, P, 91-98.
304. Silswal N, Touchberry CD, Daniel DR, et al. FGF23 directly impairs endothelium-dependent vasorelaxation by increasing superoxide levels and reducing nitric oxide bioavailability // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2014. V. 30. P. E426–E436.
305. Sjerblad E, Fored CM, Lindbald P. Obesity and risk for chronic renal failure // *J. Am, Soc, Nephrol*. –2006;17:1695-702.
306. Sonalker PA, Jackson EK. Norepinephrine, via padrenoceptors, regulates bumetanide-sensitive cotransporter type 1 in thick ascending limb cells // *Hypertension*. – 2007; 49 (6): 1351-1357
307. Su H, Lei C.T, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front // Immunol*. – 2017; 8:405.
308. Su HM, Lin TH, Hsu PC. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and systolic time intervals in risk stratification for progression of renal function decline // *Am. J. Hypertens*. –2012. V. 25. P. 1002–1010.
309. Suggs SV, Wallace RB, Hirose T, et al. Use of synthetic oligonucleotides as hybridization probes: isolation of cloned cDNA sequences for human beta 2-microglobulin // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1981;78:11:6613-6617.
310. Suresh S, Waly MI. Metabolic Role of Hyperhomocysteinemia in the Etiology of Chronic Diseases // *Nutritional Management and Metabolic Aspects of Hyperhomocysteinemia*. –2021.C.51.

311. Takase H, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population // *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(6): e511.
312. Tinsley JH, South S, Chiasson VL, et al. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* –2010;298:3:713-719.
313. Tomiyama H, Tanaka H, Hashimoto H, et al. Arterial stiffness and declines in individuals with normal renal function/early chronic kidney disease // *Atherosclerosis*. – 2010. V. 212. P. 345–350.
314. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, et al Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study // *Am J. Hypertens.* – 2010. V. 23. P. 282–289.
315. Townsend RR. Arterial Stiffness in CKD: A Review // *Am J Kidney Dis.* – 2019-73(2):240-247.
316. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero Kh, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference // *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(2):18-40.
317. Turgunova L, Laryushina E, Amirkhanova D, et al. Prevalence of modifiable risk factors of chronic non infection diseases among urban and rural residents of region // *Georgian Med News.* – 2016; 252:32-36.
318. US Renal Data System. USRD 2005. Annual Data Report.
319. Vart P, Powe NR, McCulloch CE, et al. National Trends in the Prevalence of Chronic Kidney Disease Among Racial/Ethnic and Socioeconomic Status Groups, 1988-2016 // *JAMA Netw Open.*–2020;3(7):e207932.
320. Viegas C, Araújo N, Marreiros C, Simes D. The interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in Chronic Kidney Disease (CKD): challenging old concepts with new facts // *Aging (Albany NY)*. – 2019-26;11(12):4274-4299.

321. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C, Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. V. 55. P. 1318–1327.
322. Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, et al. Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with Emphasis on Diabetic Nephropathy // *Antioxidants.* – 2020. – Vol. 9, №. 10. – P. 925.
323. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient // *Kidney Int* 2014;85(6):1303–1309
324. Weber T, Ammer M, Gündüz D, et al. Association of increased arterial wave reflections with decline in renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4 // *Am. J. Hypertens.* 2011. V. 24. P. 762–769.
325. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J Hypertens.* –2018;36(10):1953-2041.
326. Wong J, Zhang Y, Swift O, et al. Beta-glucans in advanced CKD: role in endotoxaemia and inflammation // *BMC Nephrol.* – 2020 Apr 6;21(1):118.
327. Wu H.P, Lin MJ, Central aortic pressure and long-term outcome in hypertensive patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Sci Rep.* –2020-15;10(1):17420.
328. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016 // *Kidney Int.* 2018;94(3):567–81.

329. Xin-Xin Zhang, Jun Kong, Ke Yun. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies // *Journal of Diabetes Research*. – 2020. – Article ID 2315607. – P. 11.
330. Yue L, Pan B, Shi X, Du X. Comparison between the Beta-2 Microglobulin-Based Equation and the CKD-EPI Equation for Estimating GFR in CKD Patients in China: ES-CKD Study // *Kidney Dis (Basel)*. –2020-6(3):204-214.
331. Zaman SB, Karim MA, Hossain N, et al. Plasma triglycerides as a risk factor for chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus: Evidence from northeastern Thailand // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2018. – Vol. 138. – P. 238–245.
332. Zhang J-Y, Ye P, Wang X-N, et al. The association of renal function with arterial stiffness // *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2016. V. 9 (7). P. 14722-14727.
333. Zhang S, Bai YY, Luo LM, et al. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study // *Journal of geriatric cardiology: JGC*.-2014.-11(1).-32.
334. Zhang WR, Craven TE, Malhotra R, et al. SPRINT Research Group. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study // *Ann Intern Med*. – 2018.-6.-169(9):610-618.
335. Zou LX, Sun L, Nicholas SB, et al. Comparison of bias and accuracy using cystatin C and creatinine in CKD-EPI equations for GFR estimation // *European Journal of Internal Medicine*. – 2020. – T. 80. – C. 29-34.