

*На правах рукописи*  
*Муркамилов*

**Муркамилов Илхам Торбекович**

**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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Кыргызско-Российский славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина

**Научный консультант:**

член-корр. РАН,

доктор медицинских наук, профессор

**Фомин Виктор Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Батюшин Михаил Михайлович** - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2, профессор кафедры

**Прокопенко Елена Ивановна** - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, профессор кафедры

**Стаценко Михаил Евгеньевич** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» июня 2022 г. в 12.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



**Брагина Анна Евгеньевна**

### **Актуальность темы исследования**

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой полиэтиологический синдром, протекающий стадийно и, в конечном итоге, приводящий к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), что потребует проведения дорогостоящих методов лечения (диализ или трансплантация почки) [Мухин Н.А., 2018; Томилина Н.А., 2017; Смирнов А.В., 2012]. Еще в 2005 году экспертами ВОЗ болезни почек признаны глобальным приоритетом в XXI веке. Число больных с ХБП неуклонно растет, а ежегодный прирост новых случаев ее составляет примерно 6 – 10%. Если на начальном этапе ХБП носит чисто медицинский характер, то на стадии ТПН заболевание приобретает еще и социальный характер. Проблема ХБП привлекает внимание исследователей и клиницистов, особенно в последние годы, так как распространенность её стала сопоставимой с ожирением, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также ишемической болезнью сердца (ИБС). Признаки ХБП выявляются у каждого третьего больного с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а в пожилом возрасте частота встречаемости ХБП достигает до 36%. Среди больных с АГ и СД 2-го типа распространенность ХБП составляет 28% и 40%, соответственно. В общей популяции маркеры ХБП обнаруживаются, как минимум, у каждого десятого человека. Очевидно, что распространенность ХБП находится в прямой зависимости от наличия ожирения, АГ, СД 2-го типа и ИБС. К тому же, факторы риска развития и формирования ХБП во многом совпадают с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В свою очередь, ХБП служит фактором риска ССЗ. Большое количество работ продемонстрировало, что лица с ХБП склонны к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) независимо от возраста (Фомин В.В., 2019; Смирнов А.В., 2019; Шилов Е.М., 2019; Бобкова И.Н., 2021). Сведения о распространенности ХБП отличаются в странах с высоким уровнем жизни и качеством оказания медицинской помощи от государств со средним и низким доходом населения.

Число больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) как в России, так и в Кыргызской Республике (КР) неуклонно растет. Только в 2021 году в КР более 1700 больных получили ЗПТ методом программного гемодиализа, и эта цифра продолжает расти. В КР наиболее частой причиной развития и прогрессирования ХБП являются АГ, СД, ИБС, а также первичные иммуновоспалительные заболевания почек (Миррахимов М.М., Калиев Р.Р., 2006). Важно отметить, что анализ факторов риска развития и прогрессирования ССЗ и ХБП, а также борьба с ними значительно снижает число новых случаев ТПН.

### **Степень разработанности темы исследования**

Механизмы, с помощью которых конкретные факторы усиливают или уменьшают риск формирования и прогрессирования ХБП в городской и 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 возрастом, высокая смертность этих больных и дорогостоящие методы терапии определяют актуальность исследований по выявлению группы лиц высокого риска возникновения почечной дисфункции с целью замедления темпов её прогрессирования. В связи с этим, одной из нерешенных задач остаётся выявление потенциальных факторов риска развития и прогрессирования ХБП среди лиц проживающих в городской и сельской местности. Более 38 млн. человек в России и более 4 млн. людей в КР проживает в условиях сельской местности. Нужно отметить, что градиенты распространенности факторов риска развития и прогрессирования ХБП в зависимости от проживания в городской и сельской местности разнонаправлены. По сведениям российских исследователей (Концевая А.В. и соавторы., 2016) низкая физическая активность, высокие уровни общего ХС более свойственны жителям городской местности. Тогда как, распространенность АГ существенно выше среди лиц, проживающих в сельской местности. Понимание особенностей формирования и прогрессирования ХБП и ассоциированных с ними факторов риска почечной недостаточности позволит разработать адресные профилактические меры, направленные на своевременное выявление и удлинение додиализного периода заболевания.

### **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 почечной функции по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови.
2. Провести анализ факторов риска 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 в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

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 в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

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 и функцию почек у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

### **Научная новизна**

Впервые проведён анализ распространённости стадий хронической болезни почек (ХБП) в городской и сельской местности. Установлено, что распространённость ХБП С1 и С2 стадий составила 20,3% в городской местности и 18,6% - в сельской. Впервые на большой выборке пациентов приводятся данные о распространённости стадий ХБП с использованием цистатина С сыворотки крови. Распространённость незначительного и умеренного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) с использованием цистатина С по методике F.J. Ноек составила 47,0 и 17,9%, соответственно. Впервые достоверно показано, что увеличение содержания 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 заболеваний. Впервые продемонстрировано, что у жителей городской местности факторами прогрессирования ХБП оказались избыточная масса тела, анемия, гиперурикемия, гиперхолестеринемия и протеинурия. У жителей сельской местности ХБП достоверно чаще ассоциируется с артериальной гипертензией, ожирением и увеличением частоты сердечных сокращений.

Впервые показано, что у больных ХБП, проживающих в городской местности, содержание цистатина С в сыворотке крови достоверно выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Высокие уровни цистатина С ассоциируются с ростом как периферического артериального, так и центрального аортального давления.

Впервые установлена тесная зависимость между повышением уровня  $\beta_2$ -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в моче со снижением рСКФ. Впервые показано, что гипергомоцистеинемия существенно чаще выявляется среди лиц мужского пола.

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

Впервые показано высокое содержание фактора роста фибробластов-23 в сыворотке крови среди жителей городской местности. При тяжелой почечной недостаточности (С4 стадия) высокие уровни фактора роста фибробластов-23 сыворотки крови ассоциируются с ростом центрального аортального и систолического артериального давления, увеличением индекса массы тела и гиперфосфатемией.

Впервые установлено, что у больных ХБП, проживающих в городской местности наблюдается ухудшение жесткости сосудистой стенки.

Впервые показано, что у жителей сельской местности достоверно чаще выявляются высокие уровни интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа по сравнению с жителями городской местности. Продемонстрирована значимая взаимосвязь жесткости сосудистой стенки с уровнем провоспалительных цитокинов и фактора роста фибробластов-23 крови среди больных ХБП, проживающих в сельской местности.

Впервые продемонстрировано, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов тесно коррелирует с усилением экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой у жителей городской местности.

Впервые установлена достоверная взаимосвязь сниженной рСКФ со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии левого желудочка по концентрическому типу, независимо от наличия традиционных факторов риска. Формирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествовало развитию концентрического типа изменений левого желудочка.

Ассоциация гипертриглицеридемии с ХБП сопровождается прогрессированием почечной недостаточности, с одной стороны, и формированием сердечно-сосудистых осложнений – с другой.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлено, что определение фильтрационной функции почек с помощью цистатина С более информативно на ранних стадиях ХБП. При наличии увеличения содержания цистатина С крови необходимо исследование центральной гемодинамики, параметров жесткости сосудистой стенки и проведение эхокардиографического исследования. В ходе проведения

работы подтверждено, что у жителей городской местности содержание цистатина С крови достоверно выше, а скорость клубочковой фильтрации существенно ниже.

Было продемонстрировано, что доля больных ХБП и увеличением концентрации фактора роста фибробластов-23, а также  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови значительно выше у жителей городской местности. На стадии выраженного снижения фильтрационной функции почек выявлялась тесная взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 с уровнем артериального давления, индексом массы тела и фосфора крови.

Установлено, что среди больных городской местности концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-6 положительно коррелируют с увеличением экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой. Установлена положительная связь концентрации фактора роста фибробластов-23 с уровнем фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-6, а также обратная связь - с интерлейкином-10 среди больных сельской местности КР.

При ХБП достоверно низкие уровни фолиевой кислоты выявлялись на С3«а» стадии. Обнаружена тесная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и содержанием кальция сыворотки крови.

Установлена достоверная взаимосвязь сниженной рСКФ со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии левого желудочка по концентрическому типу независимо от наличия традиционных факторов риска. Формирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествует развитию концентрического типа ремоделирования левого желудочка. При ХБП в присутствии гипертриглицеридемии, независимо от проживания в городской или сельской местности, наблюдается прогрессирующее ренальной дисфункции и раннее развитие ССО.

### **Методология и методы исследования**

Проведено открытое одномоментное клиническое исследование. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой полученных данных. Работа была выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 11.12.2017г.).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В ходе проведения исследования отмечалась высокая распространенность незначительного и умеренного снижения рСКФ с использованием цистатина С по методике F.J.Ноек, которая составила - 47,0 и 17,9%, соответственно. Распространенность ХБП С1 и С2 стадии составила 20,3% в городской местности и

18,6% - в сельской. У больных ХБП, проживающих в городской местности КР, содержание цистатина С в сыворотке крови значимо выше, а величина рСКФ - существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности КР.

2. В городской местности КР факторами риска развития и прогрессирования ХБП являлись избыточная масса тела, анемия, гиперхолестеринемия, протеинурия, повышение жесткости сосудистой стенки. У жителей сельской местности КР факторами риска развития и прогрессирования ХБП являются артериальная гипертензия, ожирение, увеличение частоты сердечных сокращений, повышение содержания интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа.
3. У больных городской местности КР наиболее часто встречаются повышенные уровни  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови. Концентрации интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа положительно коррелируют с увеличением экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой.
4. У больных с ХБП гипергомоцистеинемия значимо чаще наблюдается среди лиц мужского пола. Значимо низкие уровни фолиевой кислоты регистрируются на С3«а» стадии ХБП.
5. По мере снижения функции почек содержание фактора роста фибробластов-23 сыворотки крови повышается, а на преддиализной стадии ХБП его высокие уровни ассоциируются с ростом центрального и систолического артериального давления, индекса массы тела и гиперфосфатемией.
6. У жителей городской и сельской местности структурная модификация левого желудочка представлена, в основном, эксцентрическим типом гипертрофии левого желудочка.
7. У больных ХБП обнаружена тесная взаимосвязь сниженной рСКФ (СКД-ЕРІ, F.J.Ноек) со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии левого желудочка по концентрическому типу независимо от наличия известных факторов риска. Формирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествует развитию концентрического типа ремоделирования левого желудочка.
8. У жителей городской и сельской местности КР при сочетании ХБП с гипертриглицеридемией выявляются предикторы прогрессирования дисфункции почек и развития сердечно-сосудистых осложнений.



### **Степень достоверности**

Автором обследованы 1403 больных с хронической болезнью почек, проживающих в городской (n=1082) и сельской (n=321) местности Кыргызской Республики. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на результатах обследования большой выборки. План обследования больных соответствовал цели и задачам исследования. Результаты диссертационной работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Первичная документация (протоколы исследований, компьютерные базы данных, анкеты) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

### **Апробация результатов**

Апробация работы состоялась 14 октября 2021 года на совместном заседании кафедры терапии №1, кафедры терапии №2 медицинского факультета КРСУ имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина и кафедры факультетской терапии 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.), II 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 съезде 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), международной научно-практической конференции “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 автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор больных, создание базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и текста диссертации выполнены автором лично. Вклад Муркамилова И.Т. является определяющим и заключается в непосредственном его участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач - до клинической реализации исследования, анализа результатов, представления их на мероприятиях международного уровня и составления практических рекомендаций.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты, полученные в ходе исследования, используются в работе нефрологического, эндокринологического, кардиологического, пульмонологического и терапевтического отделений Национального Госпиталя Минздрава Кыргызской Республики, в учебном процессе на кафедрах терапии №2 ГОУ ВО Кыргызско-Российского славянского университета имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук соискателя кафедры терапии № 2 ГОУ ВО Кыргызско-Российского славянского университета имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина соответствует 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», «Обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 44 рисунками. Список литературы содержит 335 источников, из которых 165 отечественных и 170 зарубежных.

### **Основное содержание работы**

#### **Определения и термины, используемые в работе**

#### **Материалы и методы исследования**

При распределении обследованных лиц с ХБП на жителей городской и сельской местности КР мы учитывали постоянное проживание участников исследования в городской или сельской среде в течение не менее 10 лет.

Под термином «ХБП» в соответствии с рекомендациями K/DOQI, НОНР понималось значение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение трех и более месяцев с наличием повреждения или без признаков повреждения почек. Протеинурией считали случаи выявления белка в общем анализе мочи свыше 100 мг в образце. В соответствии с классификацией K/DOQI оценивались стадии ХБП. Величина рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рассматривалась как начальная стадия почечной недостаточности. Показатель ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup> считался нормальным. За избыточную массу тела принимались значения ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>. Если показатель ИМТ достигал 30 кг/м<sup>2</sup> и более, такое состояние определялось как ожирение. Частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 80 ударов минуту в покое фиксировали как тахикардию. АГ определялась в соответствии с рекомендациями ЕОК 2018 года как повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. при офисном измерении. Анемия определялась в соответствии с рекомендациями KDIGO, НОНР как

состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 130 г/л и 120 г/л у женщин. Концентрация мочевой кислоты в крови  $> 0,36$  ммоль/л для женщин и  $> 0,42$  ммоль/л у мужчин являлась критерием гиперурикемии. Содержание общего ХС  $> 5,01$  ммоль/л после 12 часового голодания рассматривалось как гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия устанавливалась при содержании триглицеридов в сыворотке крови  $\geq 1,7$  ммоль/л. Содержание СРБ  $> 5$  мг/л рассматривалось как повышенный уровень. Для оценки ГЛЖ рассчитывали ИММЛЖ, его верхнее значение составило для женщин  $95 \text{ г/м}^2$ , для мужчин –  $115 \text{ г/м}^2$ . За увеличение ОТС принимали величину превышающую  $0,42$ . Критериями концентрического и эксцентрического вариантов ГЛЖ считались значения ИММЛЖ больше нормы, ОТС  $> 0,42$  и ИММЛЖ выше нормы, но ОТС  $< 0,42$ . За утолщение сосудов принималось увеличение ТИМ  $> 1,0$  мм, а за атеросклеротическую бляшку — увеличение ТИМ  $> 1,5$  мм или локальное уплотнение на  $0,5$  мм или на  $50\%$ , по сравнению со значением ТИМ в прилежащих участках сонной артерии.

### **Характеристика больных**

В исследование были включены 1403 больных ХБП из городской ( $n=1082$ ) и сельской ( $n=321$ ) местности КР в возрасте 18 лет и старше. Тип проводимого исследования – открытое сравнительное описательное клиническое исследование. Диссертационная работа была выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 11.12.2017г.).

#### Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие признаков патологии почек продолжительностью 3-х и более месяцев, подтвержденного лабораторными и инструментальными методами у мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с АГ, СД, ИБС, избыточной массой тела, ожирением, гломеруло – и тубулоинтерстициальными заболеваниями почек, поликистозом почек, подагрой и гиперурикемией, системными заболеваниями соединительной ткани, необструктивной формой мочекаменной болезни, бронхообструктивным синдромом, синдромом обструктивного апноэ во сне, патологией единственной почки, цереброваскулярной патологией, а также с токсическими нефропатиями.
2. Наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании
3. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше.

#### Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Отсутствие синдрома ХБП;
2. Больные с ХБП 5«Д» стадии;
3. Лица с трансплантированной почкой;
4. Лица младше 18 лет и старше 90 лет;

5. Беременность;
6. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
7. Невыполнение протокола.

В проведенном нами исследовании синдром ХБП ассоциировался с коморбидной патологией (25,7%), АГ (20,1%), ИБС (16,5%), ожирением (15,1%), СД (10,9%), ХОБЛ (6,5%), первичными нефропатиями (3,2%) и прочими заболеваниями внутренних органов (2,0%). Средний возраст участников исследования из городской и сельской местности КР составил  $41,72 \pm 14,93$  и  $43,60 \pm 14,51$  года, соответственно. В таблице 1 представлено, что средний возраст больных из сельской местности с ХБП на С1 стадии был достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Доля лиц мужского пола как среди жителей городской, так и сельской местности достоверно превалировала ( $p < 0,05$ ). Соотношения мужчины/женщины были следующими: 59,5 и 40,5% (городская популяция) и 67,7 и 33,3% (сельская популяция).

Таблица 1 - Возрастная характеристика всех больных из городской и сельской местности КР, включенных в исследование с учетом категории СКФ

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

\* –  $p < 0,05$ .

## Методы исследования

### Лабораторные методы исследования.

Клинический анализ мочи выполнялся на автоматическом аппарате закрытого типа фирмы Sysmex (Япония) с подсчетом микроскопического осадка форменных элементов. Сбор мочи проводился после тщательного туалета наружных половых органов без применения антисептиков. После этого для общего анализа осуществлялся забор утренней мочи в одноразовый аптечный контейнер в количестве не менее 100 мл. После чего, собранную мочу доставляли в лабораторию. Хранили мочу в медицинском контейнере при  $T = +2; +4$  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. Анализ периферической крови проводился на автоматическом анализаторе закрытого типа фирмы Abbott (США) Cell dyne ruby с помощью реагентов фирмы Abbott.

Биохимические показатели крови исследовались на автоматическом анализаторе фирмы Abbott (США) Architect с 4000 с помощью реагентов фирмы Abbott.

**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 в 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 – исключались также физическое и эмоциональное перенапряжения. 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 уровней 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.



Рисунок 1 - Дизайн и этапы исследования

**Интерлейкины и фактор некроза опухоли-альфа** (пг/мл). У 1149 участников 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). Учет результатов исследования проводился на сканере 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. Функциональное состояние почек исследовалось с помощью определения показателей креатинина и цистатина С в сыворотке крови. Расчет СКФ выполнялся по формулам СКД-ЕРІ и F.J. Ноек (2003):  $СКФ [мл/мин/1,73 м^2] = (80,35/цистатин С [мг/мл])$ . Критерии ГЛЖ и типов ремоделирования миокарда ЛЖ определяли в соответствии с рекомендациями ЕОК от 2018 г. Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывали для каждого больного как  $(МЖП + ЗСЛЖ) / КДР ЛЖ$ .

Исследование параметров жесткости сосудов и ЦАД проводилось на аппарате «АнгиоСкан-01», выпущенном компанией «АнгиоСкан-Электроникс» (РФ). 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 (Aix, %); индекс жесткости (SI, %); альтернативный индекс (aSI, %); возраст сосудистой системы (VA, лет); индекс отражения (RI, %); индекс увеличения при частоте пульса (ЧП) 75 в минуту (ЧП=75; A<sub>p</sub>75). На первом этапе участниками исследования служили амбулаторные больные. На втором этапе у 1403 больных изучалась величина ИМТ, уровни систолического, диастолического АД, ЧСС, Hb, общего холестерина, холестерина ЛВП, холестерина ЛНП, триглицеридов, СРБ, мочевой кислоты, калия, кальция, натрия, фосфора, паратиреоидного гормона, щелочной фосфотазы в крови, потери белка в утренней порции мочи, креатинина и цистатина С сыворотки крови с определением расчетной СКФ (рисунок 1). В рамках третьего этапа исследования были проанализированы факторы риска и прогрессирования ХБП в зависимости от места проживания. В рамках четвертого этапа исследования анализировалось состояние жесткости сосудистой стенки и величина центрального АД у больных с ХБП в городской и сельской местности.

### **Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка полученных данных, представленных в работе, проводилась с использованием Statistica версии 10.00, Microsoft Excel for Mac (version 16.45). Количественные показатели описаны в виде  $M \pm Sd [min; max]$ , где M-среднее значение, Sd –стандартное отклонение, [мин; макс] - минимальное и максимальное значения показателя. Кроме того, результаты представлены в виде межквартильного размаха (25-й квартиль; 75-й квартиль) — в случае непараметрического распределения признака. Описательная часть статистического анализа включала в себя определение средних значений переменных со стандартным отклонением, 95% ДИ, расчет абсолютных и относительных частот (в процентах). Для малых выборок вычислялись значения медиан, 25% перцентили и 75% перцентили. Межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, а при наличии признаков с нормальным распределением — t-критерия Стьюдента. Для измерения линейной связи между переменными в зависимости от вида распределения использовался



коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена. При определении взаимовлияния между функциональными показателями почек и исследуемыми параметрами применяли регрессионный анализ. При проверке статистических гипотез уровень значимости принимали равным 5%. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

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

При клинико-эпидемиологическом исследовании были проанализированы данные 1403 больных с ХБП. Возрастная характеристика больных, включенных в исследование с учетом категории рСКФ, показана в таблице 1. СКФ рассчитывалась по формулам: СКД-ЕPI и MDRD. У всех больных дополнительно вычислялся клиренс креатинина по методике Cockcroft-Gault. 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 обследованных жителей сельской местности на С1 стадии ХБП был достоверно выше. Доля лиц мужского пола как среди жителей городской, так и сельской местности достоверно превалировала.

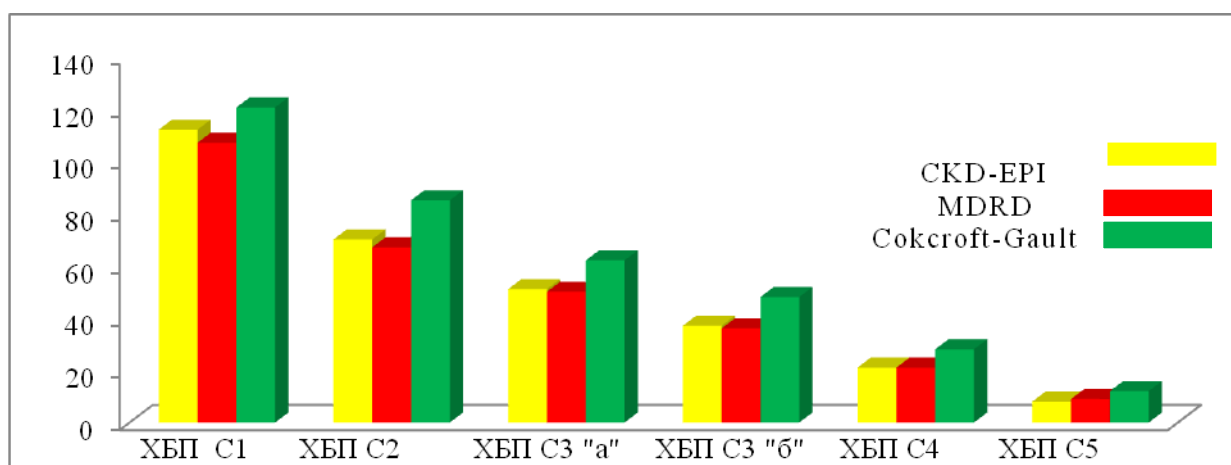


Рисунок 2 - Сравнительная характеристика расчетной СКФ и клиренса креатинина у жителей городской местности КР

Тяжесть ХБП (С5), рассчитанная по уровню креатинина сыворотки крови, была значимо выше среди жителей городов. В анализируемых группах значение клиренса креатинина по Cockcroft-Gault показало более высокие уровни СКФ, особенно на ранних стадиях ХБП как у жителей городской (рисунок 2), так и сельской местности (рисунок 3).

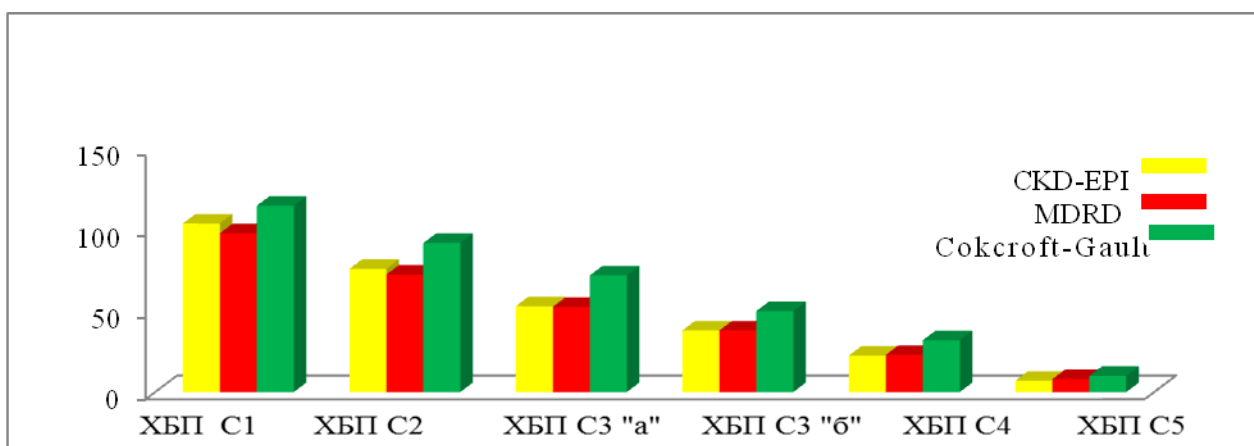


Рисунок 3 - Сравнительная характеристика расчетной СКФ и клиренса креатинина у жителей сельской местности КР

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 (C1 стадии ХБП), анемии, гиперурикемии, ГХС и протеинурии была значимо выше по сравнению с таковыми у жителей сельской местности.

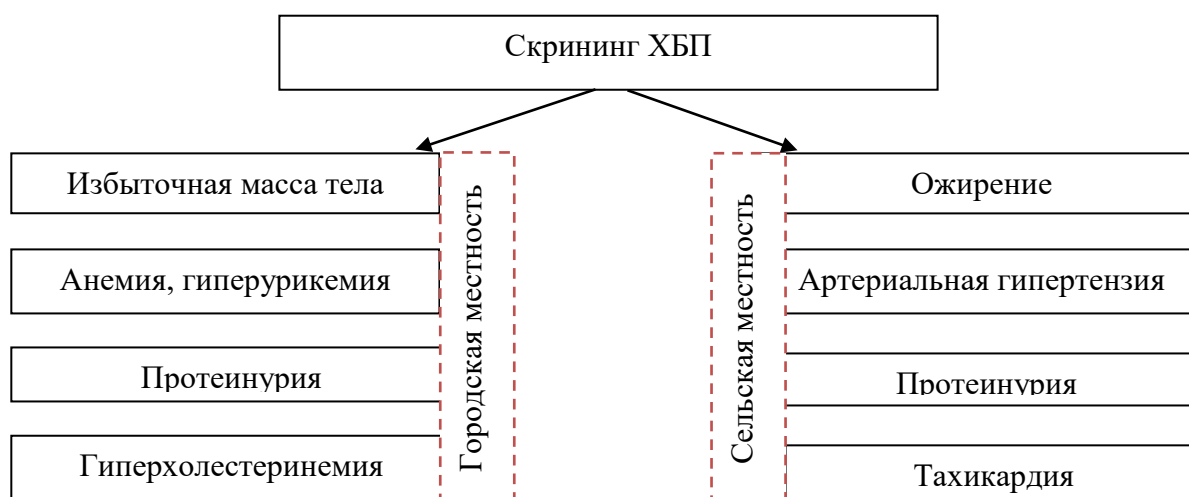


Рисунок 4 - Алгоритм выявления хронической болезни почек в зависимости от места проживания

Что касается жителей сельской местности, то надо отметить, что при ХБП C5 стадии чаще выявлялась АГ, а при ХБП C1 – увеличение ЧСС  $\geq 80$  уд/мин. На рисунке 4 показано, что у жителей городской местности при наличии избыточной массы тела или обнаружении анемии, гиперурикемии, 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 была разработан алгоритм выявления дисфункции почек в зависимости от места и условий проживания больных (рисунок 4). 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 СКD-EPI.

Таким образом, на ранних стадиях ХБП у жителей городской местности распространенность избыточной массы тела, анемии, гиперурикемии и ГХС была значимо 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.

### **Частота встречаемости снижения почечной функции по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови**

При анализе распространенности сниженной СКФ в обследуемой выборке руководствовались рекомендациями KDIGO.

Таблица 2 - Распределение стадии ХБП у больных с заболеваниями внутренних органов по методике F.Ноек, n=1121

| Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин, 1,73м <sup>2</sup> )                    | Обозначение                           | Характеристика                        | Уровень СКФ    | n, %           |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------|----------------|
|  | C1                                    | Высокая или оптимальная               | >90            | 185 (16,5)     |
|  | C2                                    | Незначительно сниженная               | 60-89          | 527 (47,0)     |
|  | C3 «а»                                | Умеренно сниженная                    | 45-59          | 201 (17,9)     |
|  | C3 «б»                                | Существенно сниженная                 | 30-44          | 86 (7,6)       |
|  | C4                                    | Резко сниженная                       | 15-29          | 75 (6,6)       |
|  | C5                                    | Терминальная почечная недостаточность | <15            | 47 (4,1)       |
| <b>Частота встречаемости сниженной СКФ у обследованных больных по полу, n=1121</b> |                                       |                                       |                |                |
|  | Обозначение                           | Характеристика                        | Мужчины, n=515 | Женщины, n=606 |
|  | C1                                    | Высокая или оптимальная               | 39 (7,5)       | 146 (24,0)*    |
|  | C2                                    | Незначительно сниженная               | 249 (48,3)     | 278 (45,8)     |
|  | C3 «а»                                | Умеренно сниженная                    | 114 (22,1)*    | 87 (14,3)      |
|  | C3 «б»                                | Существенно сниженная                 | 46 (8,9)       | 40 (6,6)       |
|  | C4                                    | Резко сниженная                       | 40 (7,7)       | 35 (5,7)       |
| C5   | Терминальная почечная недостаточность | 27 (5,2)                              | 20 (3,3)       |                |

\* - p<0,05.

В исследуемой выборке доля больных с высокой (оптимальной) СКФ по методике F.Ноек составила 16,5%, а с незначительным снижением рСКФ – 47,0% (таблица 2). Среди участников исследования умеренное снижение рСКФ (C3«а») регистрировалось у 17,9%. Количество

больных с выраженным (С3«б») и резко выраженным снижением (С4) рСКФ было схожим, 7,6% и 6,6% соответственно. Более существенное снижение рСКФ (С5), т.е. терминальная почечная недостаточность, наблюдалась у 4,1% (таблица 2). В изученной выборке больных отмечались некоторые различия по частоте встречаемости сниженной СКФ (таблица 2). Так, лица с высокими значениями рСКФ 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 ( $p < 0,05$ ). Различия по полу и частоте встречаемости С2, С3«б», С4 и С5 стадий рСКФ получены не были ( $p > 0,05$ ). В соответствии с целями нашего исследования, был проведен корреляционный анализ между содержанием цистатина С сыворотки крови и рСКФ в каждой подгруппе отдельно (таблица 3). Статистически высокосignифицирующая тесная (отрицательная) корреляционная взаимосвязь отмечалась в 1-4 группах. Однако, сила корреляционной взаимосвязи стала менее тесной в 5-ой группе больных.

Таблица 3 - Характеристика корреляционной взаимосвязи между содержанием цистатина С сыворотки крови и расчетной скоростью клубочковой фильтрации в зависимости от стадии ХБП

| Обследованные группы, n=1121 | Цистатин С крови, мг/л = рСКФ, мл/мин |              |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Общая группа, n =1121        | $r = -0,8299$                         | $p = 0,0001$ |
| С1, 1-я группа, n =185       | $r = -0,9897$                         | $p = 0,0001$ |
| С2, 2-я группа, n =527       | $r = -0,9950$                         | $p = 0,0001$ |
| С3, 3-я группа, n =287       | $r = -0,9852$                         | $p = 0,0001$ |
| С4, 4-я группа, n =75        | $r = -0,9858$                         | $p = 0,0001$ |
| С5, 5-я группа, n =47        | $r = -0,4770$                         | $p = 0,0001$ |

### **Анализ факторов риска и прогрессирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике**

Для проведения анализа факторов риска и прогрессирования ХБП у жителей городской и сельской местности, нами были исследованы 728 человек, страдающих различными социально-значимыми заболеваниями, из них 330 (45,3%) мужчин и 398 (54,7%) женщин в возрасте 16 лет и старше (средний возраст  $50,5 \pm 14,2$  лет). Изучались уровни креатинина и цистатина С в сыворотке крови. Рассчитывали СКФ по формулам: СКD-EPI, MDRD, Cockcroft-Gault и F.J. Ноек. Вся выборка была распределена на 9 подгрупп в зависимости от нозологического типа заболевания (рисунок 5): 1 – ожирение (17%); 2 – ГБ (30%); 3 – ИБС (11%); 4 – СД (6%); 5 – первичные нефропатии (хронические гломерулонефриты и пиелонефриты = 12%); 6 – ХОБЛ (4%); 7 – ЦВБ (8%); 8 – коморбидные заболевания (12%) и 9 – общая группа. Был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости дисфункции почек в зависимости от методики

расчета СКФ. Вычислены медиана и межквартильный диапазон СКФ в зависимости от формулы расчета СКФ в разных клинических подгруппах. Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между СКФ по креатинину и цистатину С сыворотки крови в зависимости от формулы расчета в разных клинических подгруппах. Клиническая характеристика обследованных лиц представлена на рисунке 5. В клинической практике за нормальные показатели функции почек принимается значение рСКФ более 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Среди обследованной нами выборки снижение рСКФ в диапазоне 90 – 60 мл/мин по формуле СКD-EPI отмечалось у 214 (29,3%) больных, по MDRD - у 267 (36,6%), по формуле Сокcroft-Gault - у 177 (24,3%) и по формуле F.J. Ноек - у 519 (71,2%) больных (рисунок 6). Показатели рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлялись у 155 (21,2%) по формуле СКD-EPI, 183 (25,1%) - по MDRD, у 147 (20,1%) – по формуле Сокcroft-Gault и у 351 (48,2%) больных - по формуле F.J. Ноек. Очевидно, что в нашем исследовании с использованием расчетной формулы F.J. Ноек и MDRD признаки ренальной дисфункции выявлялись чаще (рисунок 6). По представленным четырем формулам клинически значимое снижение рСКФ регистрировалось в подгруппе лиц с СД.

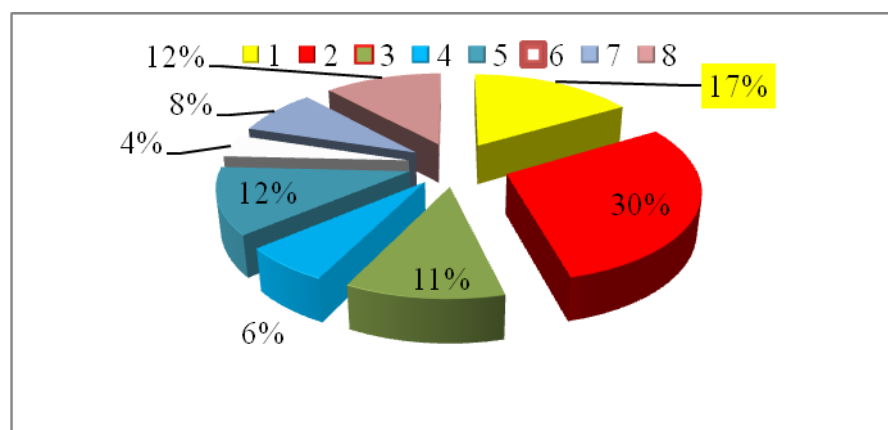


Рисунок 5 - Клиническая характеристика больных с патологиями внутренних органов

Высокая рСКФ отмечалась по формуле Сокcroft-Gault по сравнению с расчетом по формуле СКD-EPI, MDRD и F.J. Ноек. Сниженная рСКФ была получена по F.J. Ноек. СКФ, рассчитанная на основе креатинина сыворотки крови по СКD-EPI, 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 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 Сокcroft-Gault при ИБС оказался не столь сильным ( $R = -0,484$ ;  $p = 0,005$ ).

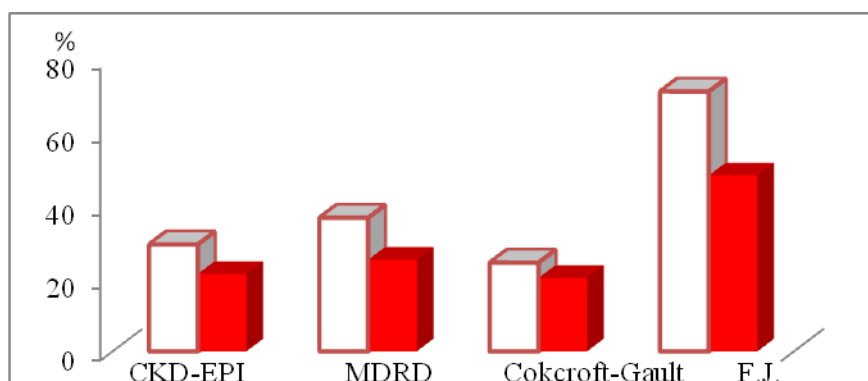


Рисунок 6 - Сравнение расчетных формул СКФ у больных с патологиями внутренних органов

Примечательно, что СКФ, рассчитанная с использованием методики F.J.Ноек во всех представленных подгруппах, выявила сильную корреляционную взаимосвязь (таблица 4). Связь СКФ, рассчитанная по методике F.J. Ноек, оказалась более сильной в подгруппе больных, страдающих ХОБЛ и ХБП ( $r = -0,935$ ;  $p = 0,001$ ).

Таблица 4 - Сравнительный анализ параметров корреляционной взаимосвязи в различных подгруппах

| № | СКД-EPI                   |       | MDRD   |       | Cockcroft-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 – ГБ; 3 – ИБС; 4 – СД; 5 – первичные нефропатии (хронические гломерулонефриты и пиелонефриты); 6 – ХОБЛ; 7 – ЦВБ; 8 – коморбидные заболевания; 9 – общая выборка.

Таким образом, у лиц с социально-значимыми заболеваниями, распространённость снижения рСКФ менее  $90 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  по методике F.J. Ноек составила 71,2% и у 36,6% - по уравнению MDRD. Снижение СКФ менее  $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  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-EPI 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 уровень цистатина С является более чувствительным лабораторным маркером поражения почек при ХОБЛ по сравнению с формулами расчета СКФ по MDRD и Cockcroft-Gault.

## **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 (городской (n=685) и сельской (n=1116) местности КР) на до- и преддиализной стадиях заболевания различной этиологии. Средний возраст включенных в анализ больных составил 51,35 лет (мужчин - 44,75% и женщин - 55,25%). Сравнимые параметры обследованных больных (средний возраст, величина АД, ЧСС) из городской и сельской местности значимо не отличались. При сравнении концентрации цистатина С в сыворотке крови у жителей городской и сельской местности КР отмечались значимые 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> и  $65,77 \pm 25,32$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ , соответственно).

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

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

## **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 из городской (n=68) и сельской (n=85) местности КР. Из них 64 мужчин (41,83%) и 89 женщин (58,17%), средний возраст обследованных лиц составлял 51,69 лет. У всех больных были анализированы концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и его экскреция в утренней порции мочи. Сравнимые группы по возрасту, параметрам центральной гемодинамики, а также величине рСКФ значимо 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 была тесно взаимосвязана с рСКФ по методике F. Ноек.

Таблица 5 - Сравнительная клиничко-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                            |
| Креатинин крови, 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)                   |
| $\beta_2$ -микроглобулин в крови, мг/л    | 2,893 (2,107;4,589)                 | 2,432 (1,914;4,843)                |
| $\beta_2$ -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                      |

Значимых связей между уровнем систолического, диастолического и центрального 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 ( $r = - 0,2053$ ;  $p < 0,05$ ). Существование в нашем исследовании тесной взаимосвязи между ЧСС и экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой подтверждает концепцию «кардиоренальных взаимоотношений». ЧСС в покое  $\geq 80$  уд/мин рассматривается рядом исследователей как один из компонентов прогрессирования кардиоренального синдрома. Повышенный уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови отмечался у 54% больных из городской местности и 42% - из сельской местности ( $p < 0,05$ ). Патологическая экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина в утренней порции мочи была обнаружена у 46% лиц из городской местности и 43% - из сельской местности. Как изображено на рисунке 7, при



проведении однофакторного анализа связь между  $\beta_2$ -микроглобулином в крови с рСКФ 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.

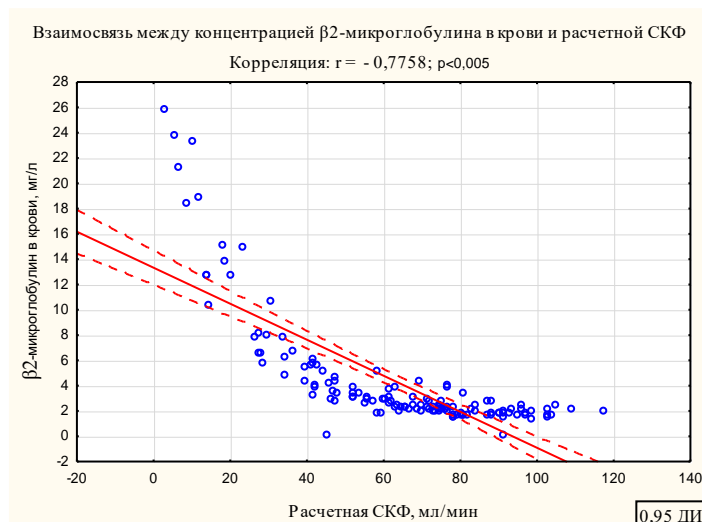


Рисунок 7 - Корреляционная связь между  $\beta_2$ -микроглобулином в крови и рСКФ по методике Ф. Ноек

Следует помнить, что при ренопаренхиматозных заболеваниях, вне зависимости от характера патологического процесса, скорость снижения почечной фильтрации связана с выраженностью тубулоинтерстициального фиброза. Диагностике тубулоинтерстициального повреждения в последнее время также уделяется большое внимание. На рисунке 8 представлены результаты корреляционного анализа экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой и рСКФ ( $r = -0,2942$ ;  $p < 0,05$ ). Очевидно, что увеличение выделения  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой сигнализирует о степени тяжести повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек.

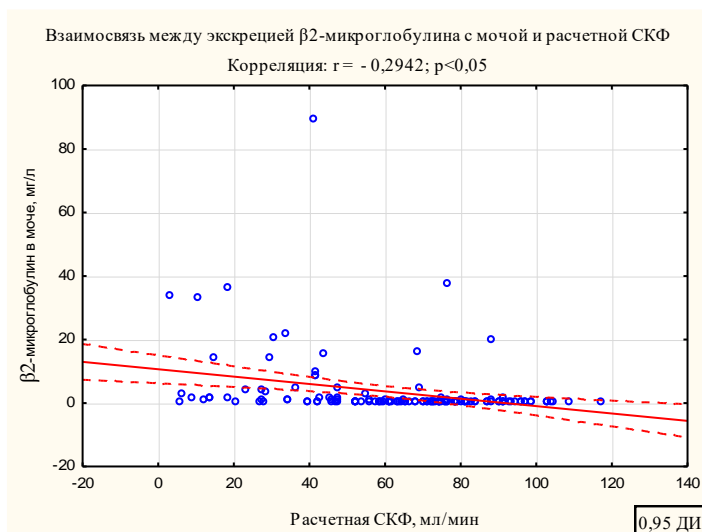


Рисунок 8 - Корреляционная связь между экскрецией  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой и рСКФ по методике Ф. Ноек

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 станет необходимой частью прогноза кардиоренального синдрома.

### 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.

Таблица 6 - Клинико-лабораторная характеристика больных с ХБП и без ХБП на содержание гомоцистеина и фолиевой кислоты в крови, n=388

| Показатель                           | Основная группа, ХБП n=216 | Контрольная группа, n=172 |
|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Возраст, годы                        | 51,8 ± 16,5                | 50,1 ± 17,9               |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 25,8 ± 2,4                 | 23,9 ± 3,7                |
| Систолическое АД, мм рт. ст.         | 135 ± 29                   | 125 ± 18                  |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.        | 85 ± 15                    | 82 ± 4                    |
| Число сердечных сокращений, в минуту | 89 ± 27                    | 76 ± 7                    |
| Натрий крови, ммоль/л                | 140,0 ± 3,48               | 139,8 ± 2,87              |
| Кальций крови, ммоль/л               | 2,105 ± 0,348*             | 2,313 ± 0,360             |
| Общий холестерин крови, ммоль/л      | 5,027 ± 1,222              | 4,887 ± 1,523             |
| Артериальная гипертензия             | 138 (63,8%)*               | 82 (47,6%)                |
| Сахарный диабет 2-го типа            | 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%)                   | -                         |

\* - p<0,05.

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. У всех участников исследования анализировали концентрации гомоцистеина, фолиевой кислоты, общего холестерина, натрия, кальция и креатинина сыворотки крови.

Функцию почек исследовали по СКФ, используя формулу F. Ноек. Референтными уровнями гомоцистеина считались 4,44 – 13,56 мкмоль/л, а для фолиевой кислоты - 3,1 – 20,5 нг/мл. Для определения наличия гипергомоцистеинемии (ГГЦ) 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 6). Содержание натрия и общего холестерина сыворотки крови также значимо не отличались. В подгруппе больных с ХБП концентрация кальция сыворотки крови была существенно ниже по сравнению с лицами контрольной группы (соответственно,  $2,105 \pm 0,348$  ммоль/л и  $2,313 \pm 0,360$  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 контрольной группой. В основной группе доля больных с хроническим гломерулонефритом, хроническим пиелонефритом и мочекаменной болезнью составила соответственно 7,8%, 12,9% и 3,7%, (таблица 5).

Среди всех участников ( $n=388$ ) исследования, ГГЦ была выявлена у 196 (50,5%) человек. К тому же, концентрации гомоцистеина в сыворотке крови оказались существенно выше у больных с ХБП. Частота ГГЦ среди обследованных больных с ХБП составила 175 (81,0%), а в контрольной группе 21 (12,2%). Причем ГГЦ наиболее часто выявлялась среди мужчин с ХБП ( $n=58$ , 58,5%). 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 ( $r=0,6267$ ;  $p < 0,005$ , рисунок 11) и отрицательная взаимосвязь – со СКФ ( $r = - 0,5963$ ;  $p < 0,05$ ) и содержанием кальция сыворотки крови ( $r = - 0,2094$ ;  $p < 0,05$ , рисунок 10). 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 значимо не различались (таблица 7). У больных ХБП с С3«б», С4 и С5 медиана и межквартильные уровни гомоцистеина были существенно выше по сравнению с лицами ХБП С3«а».

Таблица 7 - Показатели гомоцистеина и фолиевой кислоты в зависимости от тяжести ХБП

| Исследуемые подгруппы                              | Расчетная СКФ,<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | Гомоцистеин<br>крови, мкмоль/л | Фолиевая кислота<br>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)                    |

\* - p<0,05.

Что касается фолиевой кислоты, то ее концентрация была значимо ниже среди лиц ХБП с С3«а» категорией. Медиана и межквартильные показатели гомоцистеина сыворотки крови были существенно выше у больных с ХБП. Примечательно, что снижение рСКФ было тесно связано с ростом уровня гомоцистеина в сыворотке крови (рисунок 9).

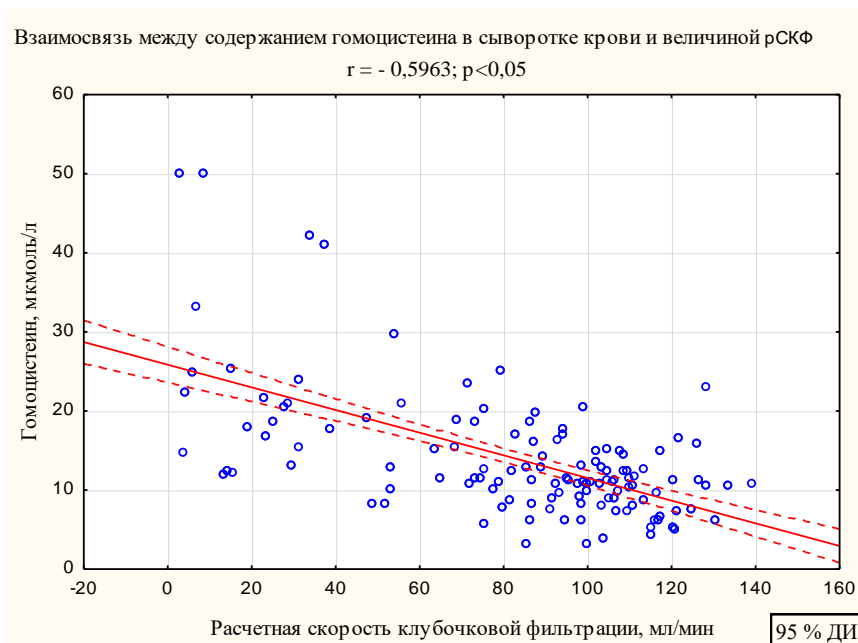


Рисунок 9 - Корреляция между гомоцистеином сыворотки крови и рСКФ в общей выборке больных с ХБП

Таким образом, у больных с ХБП вне зависимости от места проживания при снижении функции почек отмечались достоверно высокие концентрации гомоцистеина сыворотки крови. ГГЦ существенно чаще выявлялась среди лиц с ХБП мужского пола. Снижение содержания фолиевой кислоты отмечалось среди лиц ХБП с С3«а» стадией заболевания.

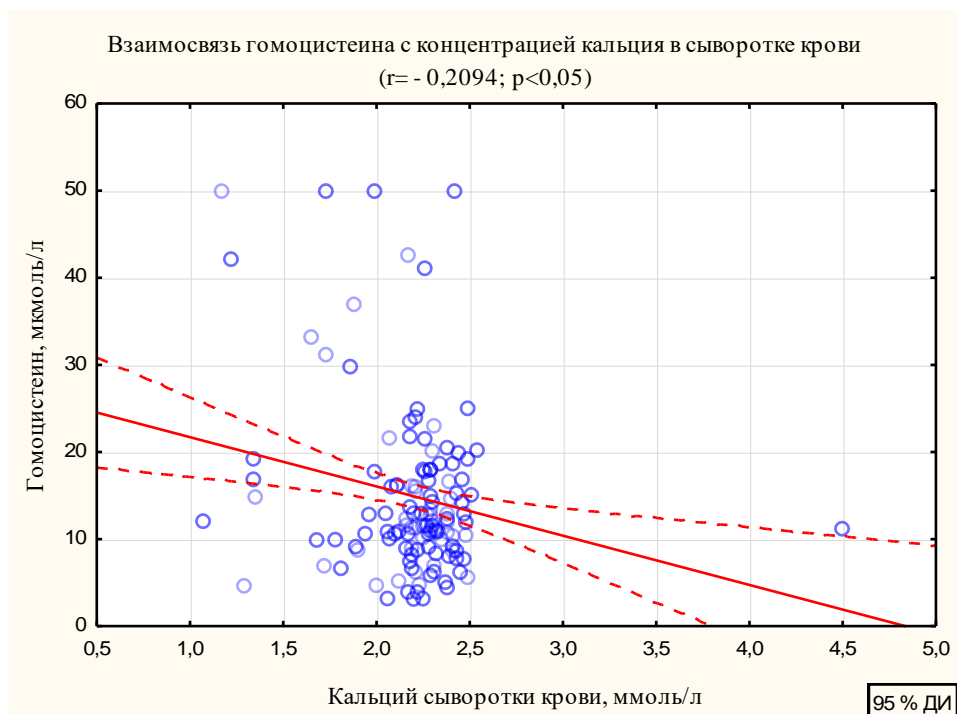


Рисунок 10 - Корреляция между уровнями гомоцистеина и кальция сыворотки крови у больных ХБП

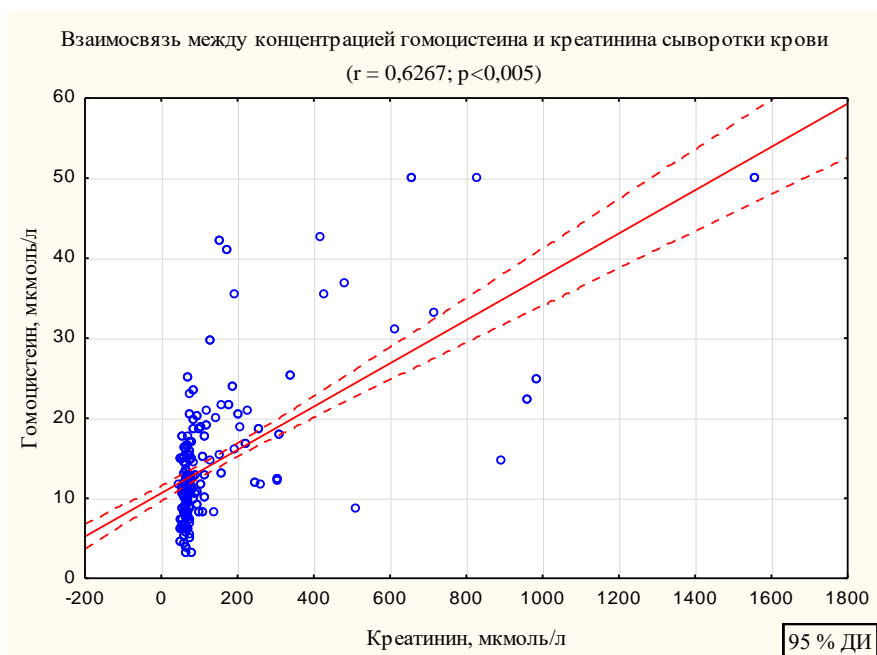


Рисунок 11 - Корреляция между уровнями гомоцистеина и креатинина сыворотки крови у больных ХБП

### **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%), женщин - 140 (53,2%). В подгруппу больных, проживающих в городской местности, вошли 118 человек, 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;  $p > 0,05$ ). Жители как городской, так и сельской местности по полу, параметрам центральной гемодинамики, а также по уровню расчетной СКФ значимо не различались ( $p > 0,05$ ). 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 8 видно, что больные ХБП, С4 стадии были более старшего возраста ( $68,9 \pm 8,9$  лет) по сравнению с лицами ХБП с С3«а» стадией ( $46,8 \pm 13,3$  лет) ( $p < 0,05$ ).

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 с 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 8), что средние значения ЧСС ( $84 \pm 13$  ударов в минуту) и диастолического АД ( $93 \pm 9$  мм рт. ст.) оказались значимо выше у лиц ХБП С3«а» стадией. По рекомендациям KDIGO и НОНР больные ХБП с 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 ( $n=263$ ). Среди обследованных лиц 85,7% принимали гипотензивные препараты. Больные, получающие фосфор-связывающие препараты и кетоаналоги исключались из исследования. У больных с С1 и С2 стадиями ХБП концентрация ФРФ-23 сыворотки крови значимо не различалась ( $p > 0,05$ ). По мере снижения фильтрационной функции почек медиана концентрации ФРФ-23 сыворотки крови существенно повышалась и оказалась значимо выше на 4-й стадии ХБП [4,521 (1,394;21,299) пмоль/л] и 5-й [10,918 (3,418;18,979) пмоль/л] (таблица 8). Полученные данные 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 8 - Инструментально-лабораторные показатели у больных ХБП

| Параметры                    | Стадии хронической болезни почек, KDIGO |             |                |                |              |             |
|------------------------------|---|-------------|----------------|----------------|--------------|-------------|
|                              | C1,<br>n=29                             | C2,<br>n=41 | C3«а»,<br>n=65 | C3«б»,<br>n=58 | C4,<br>n=20  | C5,<br>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*  |

\* - показатель значимости различия  $p<0,05$  для сравнения с 1 и 2 стадией ХБП; \*\* - показатель значимости различия  $p<0,05$  для сравнения с 3«а» и 5 стадией ХБП; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения  $M\pm SD$  при параметрическом распределении, в виде медианы и межквартильных интервалов  $Me [Q1; Q3]$  - при непараметрическом распределении.

Схожая взаимосвязь была получена также между концентрациями фосфора ( $r=0,4683; p<0,05$ ), креатинина ( $r=0,6367; p<0,05$ ) и ФРФ-23 сыворотки крови. В обследованной выборке больных с ХБП тесная взаимосвязь концентрации ФРФ-23 с ИМТ, ЧСС, а также уровнем диастолического АД не выявлялась. Среди обследованных больных была установлена отрицательная корреляция между снижением рСКФ (СКД-ЕРІ) и ростом концентрации ФРФ-23 в крови ( $r=-0,6416; p<0,05$ ). Также была 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, повышается его уровень в крови и активируется продукция ФРФ-23. Увеличение секреции ПТГ способствует дальнейшему нарастанию уровня ФРФ-23. Полученные нами данные вместе 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 9 - Тяжесть хронической болезни почек и концентрация ФРФ-23 у больных ХБП

| Стадии ХБП, категории СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | Всего, n=263 | СКД-ЕРІ, мл/мин<br>Me [Q1;Q3] | Креатинин крови, мкмоль/л<br>Me [Q1;Q3] | ФРФ-23 крови, пмоль/л<br>Me [Q1;Q3] |
|---|--------------|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| C1, (>90)   | n=29         | 97,8<br>[94,5;102,1]          | 64,9<br>[58,9;72,1]                     | 0,608<br>[0,257;1,279]              |
| C2, (60–89)   | n=41         | 74,0<br>[61,1;88,1]           | 91,1<br>[75,9;109,7]                    | 0,899<br>[0,296;1,988]              |
| C3«а», (45–59)  | n=65         | 46,1<br>[47,0;52,0]           | 129,8<br>[123,8;137,9]                  | 1,434*<br>[0,792;24,310]            |
| C3«б», (30–44)  | n=58         | 35,9<br>[33,9;39,2]           | 148,0<br>[133,9;149,9]                  | 1,175<br>[0,928;1,297]              |
| C4, (15–29)   | n=20         | 25,9<br>[21,6;27,9]           | 199,9<br>[178,1;219,9]                  | 4,521*<br>[1,394;21,299]            |
| C5, (<15)   | n=50         | 9,9<br>[7,9;14,0]             | 498,9<br>[345,9;591,2]                  | 10,918*<br>[3,418;18,979]           |

\* - показатель значимости 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 Me [Q1;Q3] - при непараметрическом распределении.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, 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, а также гиперфосфатемией. Важность определения ФРФ-23 сыворотки крови на до- и преддиализной стадиях ХБП продиктована необходимостью разработки новых критериев оценки риска для своевременной диагностики и профилактики развития ССО.

### **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;  $p < 0,05$ ).



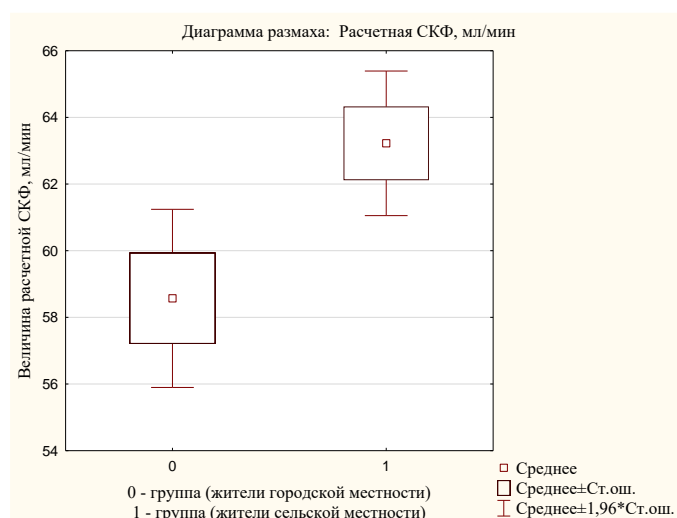


Рисунок 12 - Показатели функции почек у больных ХБП из городской и сельской местности

По уровню рСКФ обследованные лица с ХБП имели существенные различия (рисунок 12). Так, у жителей городской местности величина рСКФ равнялась  $58,56 \pm 27,94$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, а у жителей сельской местности  $63,22 \pm 26,56$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). ЧСС, уровни АД, а также значения ЦАД были сопоставимы в исследуемых выборках. 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)%,  $p < 0,0$ ], Aix [20,70 (7,00;26,30)% против 9,60 (-3,50;22,90)%,  $p < 0,0$ ; рисунок 13] и индекс увеличения сосудистой стенки при ЧСС=75 (Aix 75) [21,30 (10,30;31,50)% против 12,50 (-0,70;23,70)%,  $p < 0,05$ ]. Все вышеперечисленные параметры, характеризующие упруго-эластические свойства сосудов, позволяют говорить о том, что артериальная жесткость, как фактор прогрессирования ХБП, в нашей выборке больных оказала статистически значимое влияние на риск развития ТСХБП среди жителей городской местности.

В сельской местности у 54,7% больных достоверно 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. У больных с ХБП, проживающих в сельской местности, регистрировались значимые взаимосвязи между показателям Aix и IL-6 ( $r = 0,129$ ;  $p < 0,05$ ), а также Aix и IL-10 ( $r = 0,111$ ;  $p < 0,05$ ).

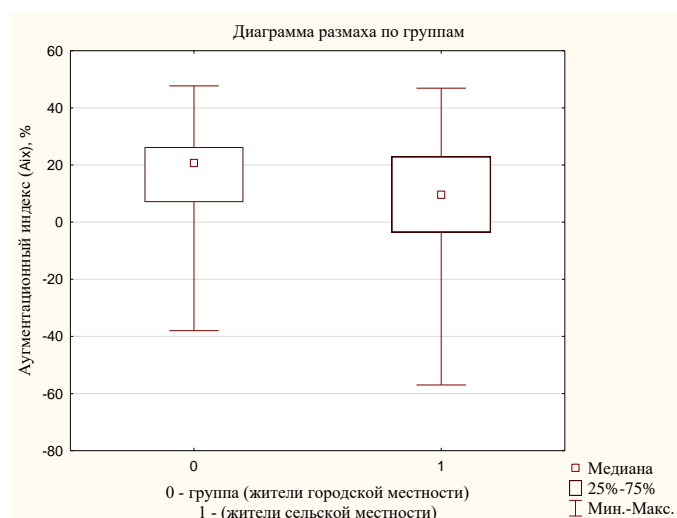


Рисунок 13 - Показатели аугментационного индекса сосудистой стенки

Прирост альтернативного индекса жесткости сосудистой стенки был тесно связан с концентрациями 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 ( $r=0,171$ ;  $p<0,05$ ). Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал существование статистически значимой положительной взаимосвязи концентрации ФРФ-23 с 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. По результатам корреляционного анализа было установлено, что имеется тесная взаимосвязь концентраций 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, что может служить фактором прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза.

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 значимая связь повышения продукции ФНО-альфа и IL-6 со снижением рСКФ.

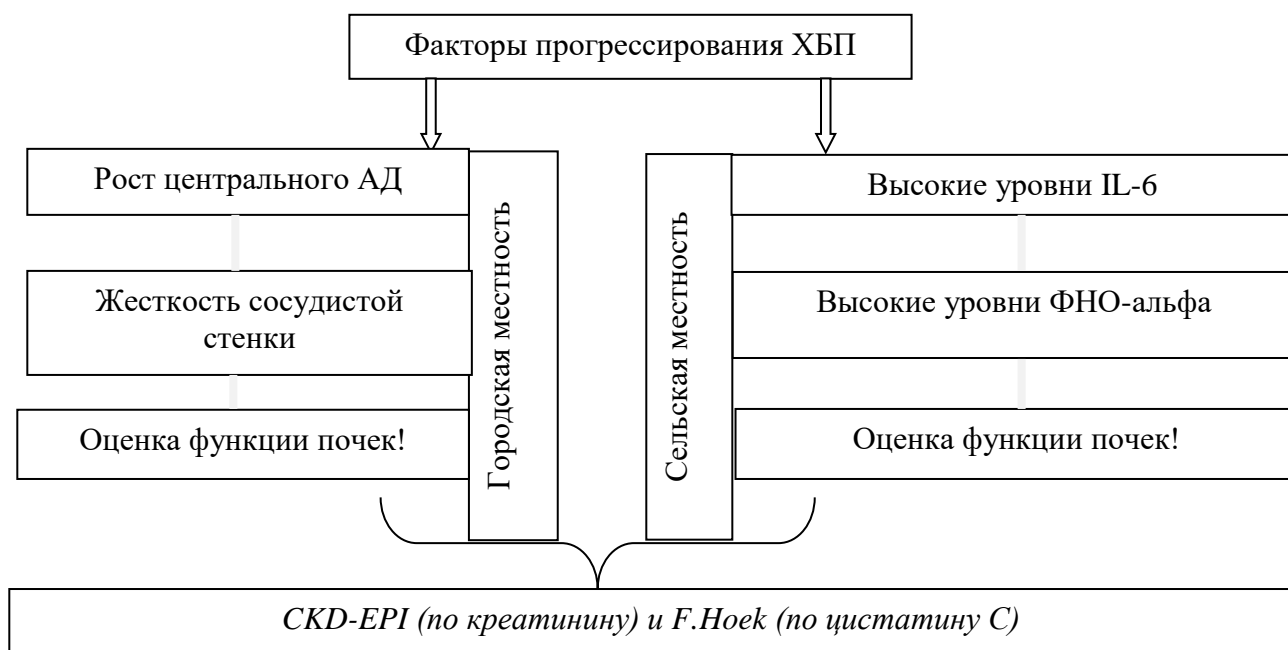


Рисунок 14 - Алгоритм выявления факторов прогрессирования ХБП в зависимости от места проживания

### **Анализ структуры сердечно-сосудистых осложнений и цереброваскулярных расстройств у больных хронической болезнью почек, проживающих в городской и сельской местности КР**

Для оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы были проанализированы данные ЭхоКГ у 1453 больных с ХБП из городской (n=516) и сельской (n=937) местности КР. 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. На ЭхоКГ дилатация ЛП выявлялась у 402 обследуемых (в 27,6% случаев), средний возраст составил  $60,12 \pm 13,15$  лет. Значение размера ЛП равнялось  $4,49 \pm 0,47$  см (минимальный 4,10 см, максимальный 7,90 см). Для общей когорты обследованных больных с ХБП и дилатацией ЛП, помимо старшего возраста, были характерны значимо высокие уровни систолического, диастолического и центрального АД. Концентрация цистатина С и величина рСКФ также были существенно выше у больных ХБП с осложнившейся дилатацией ЛП. Среди участников исследования у 55 (3,7%) больных выявлялись признаки ХСН с низкой фракцией выброса ЛЖ. Тогда как, численность больных, имеющих ХСН с промежуточной фракцией выброса ЛЖ, составила 47 (3,2%). Повышение давления в легочной артерии отмечалось в 21,7% случаев. По результатам УЗДГ сонных артерий признаки атеросклероза с локальным утолщением комплекса ТИМ было 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%). У больных городской местности содержание Нв было значимо ниже ( $133,21 \pm 25,01$  г/л и  $138,67 \pm 23,24$  г/л;  $p < 0,05$ ), а концентрация креатинина - выше [ $88,50$  ( $69,60; 132,30$ ) мкмоль/л и  $81,00$  ( $66,00; 109,00$ ) мкмоль/л;  $p < 0,05$ ] по сравнению с пациентами из сельской местности. Разница в величине рСКФ 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 ( $p > 0,05$ ). Среди обследованных больных с ХБП из городской местности концентрический тип ГЛЖ регистрировался 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 значимо 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, где показано, что ХБП является ведущим фактором риска развития и прогрессирования ГЛЖ. При тканевой доплерографии уменьшение соотношения скоростей трансмитрального кровотока ЛЖ было более выраженным, чем у правого желудочка [ $0,83$  ( $0,70; 1,20$ ) и  $0,93$  ( $0,81; 1,22$ ),  $p < 0,05$ ]. Медиана и интерквартильный размах времени замедления пика быстрого наполнения ДТ были существенно ниже при обследовании правого желудочка по сравнению с ЛЖ [ $184,0$  ( $171,0; 201,0$ ) и  $192,0$  ( $171,0; 217,0$ ),  $p < 0,05$ ]. Установлена тесная зависимость между снижением рСКФ и уменьшением соотношения скоростей трансмитрального кровотока ЛЖ. Сила взаимосвязи была более выраженной среди больных городской местности ( $r = 0,344$ ;  $p < 0,05$ ). Наблюдалась обратная связь между рСКФ и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ ( $r = - 0,308$ ;  $p < 0,05$ ) 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 ( $r = - 0,217$ ;  $p < 0,05$ ). Прямая корреляционная зависимость между уровнем цистатина С в сыворотке крови и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ была отмечена как в общей, так и в двух исследованных подгруппах. Значимой корреляционной взаимосвязи цистатина С с соотношением скоростей трансмитрального кровотока (Е/А) ПЖ получено не было. Между величиной рСКФ и временем замедления пика быстрого наполнения правого желудочка выявлялась отрицательная корреляция во всех трех подгруппах.

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

Нами были изучены клинико-функциональные особенности ремоделирования СА и их связь со структурной модификацией ЛЖ у больных ХБП на додиализной стадии заболевания. Всего были проанализированы результаты клинико-лабораторного обследования 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 15, в исследование вошли в основном лица с ХБП на додиализной стадии заболевания.

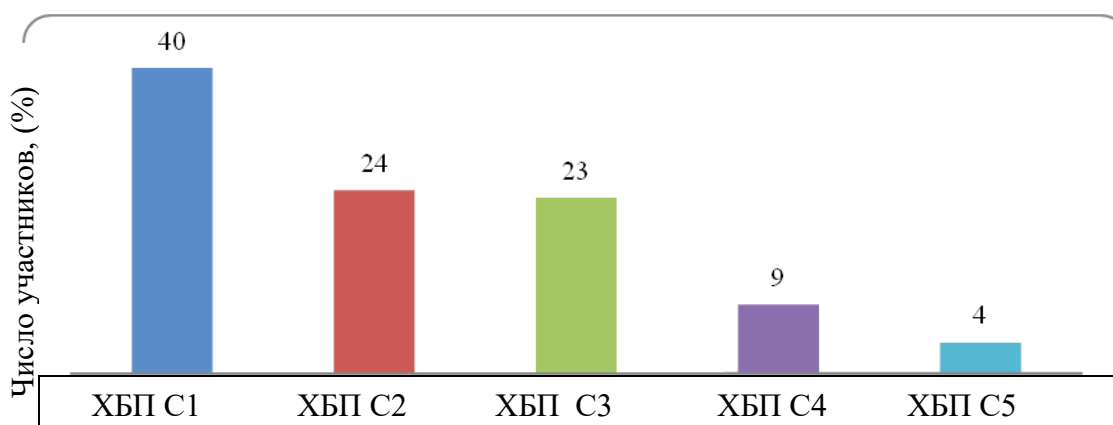


Рисунок 15 - Распределение больных по стадиям ХБП

Исходно больные обеих групп по полу, длительности заболевания, ЧСС, уровню диастолического АД и параметрам периферической крови не различались (таблица 10). 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 10).

При сравнении биохимических параметров 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 11).

Таблица 10 - Клинико-лабораторная характеристика больных ХБП с наличием или отсутствием атеросклероза сонных артерий

| Показатель                           | ХБП и атеросклероз СА (n=79) | ХБП (n=190) |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------|
| Возраст, годы                        | 49,3±11,0*                   | 36,9±12,1   |
| Пол, мужчины/женщины                 | 55/40                        | 134/56      |
| Длительность ХБП, годы               | 7 (3-8)                      | 6 (4-9)     |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 28,8±5,51*                   | 26,9±7,20   |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин | 75±10                        | 77±10       |
| Систолическое АД, мм рт. ст.         | 147±23*                      | 138±25      |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.        | 91±12                        | 89±15       |
| Гемоглобин, г/л                      | 138,2±23,2                   | 135,1±24,1  |
| Гематокрит, %                        | 41,4±5,48                    | 39,6±5,69   |
| Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л      | 251,7±31,10                  | 241,5±31,77 |

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

Примечательно, что исходно в обеих группах показатели липидного состава крови, концентрации фибриногена и общего белка сыворотки были сопоставимыми. При сравнении параметров ЭхоКГ установлено, что в группе больных с ХБП и атеросклерозом СА регистрируется статистически значимое увеличение размера ЛП (3,58±0,46 см и 3,41±0,45 см; p<0,05), толщины МЖП (1,04±0,23 см и 0,94±0,14 см; p<0,05) и ЗСЛЖ (1,03±0,22 см и 0,92±0,13 см; p<0,05) по сравнению с группой ХБП без атеросклероза СА (таблица 12).

Таблица 11 - Биохимические показатели у больных ХБП с наличием или отсутствием атеросклероза сонных артерий

| 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±14,09                  | 56,7±14,0          |
| Фибриноген крови, мг/л                    | 5106 (3886;6660)             | 5328 (3776;7770)   |
| С-реактивный белок крови, п               | 17 (21,5%)                   | 40 (21,0%)         |
| Кальций крови, ммоль/л                    | 1,32±0,55                    | 1,34±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 артерии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Соответственно, у больных 1-й группы (ХБП и атеросклероз СА) показатели ИММЛЖ (173,1±59,8 г/м<sup>2</sup> и 160,2±40,2 г/м<sup>2</sup>; p<0,05) и ОТС (0,40±0,89 и 0,36±0,53; p<0,05) были

существенно выше, чем у лиц 2-й группы. Анализ структурной перестройки миокарда ЛЖ показал, 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 12). В изучаемых группах распространенность нормальной геометрии ЛЖ и его концентрических изменений была сопоставимой.

Таблица 12 - Показатели ЭхоКГ у больных ХБП с наличием или отсутствием атеросклероза сонных артерий

| 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; \* -  $p < 0,05$ .

Увеличение комплекса ТИМ в СА прямо коррелировало 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. 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 уже на начальных этапах ХБП.

## 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 (ГТГ) и типами ремоделирования ЛЖ у 152 больных ХБП с 1 по 3-ю стадии ХБП. Из них 98 – ХБП без ГТГ (1-я подгруппа) и 54 – ХБП и ГТГ (2-я подгруппа). Доля больных с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ была существенно выше у лиц с ХБП и ГТГ (12,9% и 2,0%;  $p=0,005$ ), а частота эксцентрического и концентрического типов ремоделирования ЛЖ в обследованных нами подгруппах была схожей. Содержание МК сыворотки крови было достоверно выше у больных с ХБП и ГТГ по сравнению с лицами ХБП без ГТГ ( $0,439\pm 0,150$  ммоль/л и  $0,376\pm 0,109$  ммоль/л;  $p=0,005$ ). В подгруппе больных с ХБП и ГТГ число лиц с повышенным содержанием СРБ сыворотки крови оказалось существенно больше ( $p<0,05$ ). Статистически значимых различий в показателях фильтрационной функции почек в исследуемых подгруппах получено не было.

Таблица 13 - Результаты регрессионного анализа, влияющие на величину рСКФ и ИММЛЖ в двух группах

| 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%               |       |
|   | $\beta$   | p     | $\beta$                           | 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 миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> | -   | -     | 0,09                              | 0,005 |
| Независимые переменные                              | Индексированная масса миокарда ЛЖ, гр/м <sup>2</sup>        |       |                                   |       |
|   | ХБП (n=98)  |       | ХБП + ГТГ (n=54)                  |       |
|   | R <sup>2</sup> =19%   |       | R <sup>2</sup> =28%               |       |
|   | $\beta$   | p     | $\beta$                           | 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 |



У больных с ХБП и наличием ГТГ, проживающих в городской местности, средние значение рСКФ оказались значимо 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>;  $p < 0,05$ ). У больных, проживающих в городской местности концентрация цистатина С была существенно выше, чем у лиц с ХБП при наличии ГТГ [ $1,30$  ( $1,11; 1,98$ ) мг/л и  $1,08$  ( $0,93; 1,62$ ) мг/л,  $p < 0,05$ ]. Медиана и интерквартильный размах индекса отражения сосудистой стенки были значимо выше у больных с ХБП и ГТГ [ $8,20$  ( $7,50; 8,80$ )% и ( $7,70; 7,20; 8,30$ )%;  $p = 0,050$ ]. У больных, проживающих в сельской местности, в подгруппе ХБП и ГТГ значения рСКФ оказались значимо ниже по сравнению с лицами ХБП, не имеющими высокие уровни ТГ сыворотки крови ( $57,54 \pm 25,50$  мл/мин и  $67,01 \pm 25,13$  мл/мин;  $p < 0,05$ ). Средний диаметр комплекса ТИМ был значимо больше среди больных ХБП в сочетании с ГТГ [ $11,00$  ( $0,8; 14,00$ ) мм и  $12,00$  ( $0,8; 13,00$ ) мм;  $p < 0,05$ ]. У больных с ХБП и ГТГ по сравнению со 2-й подгруппой, толщина МЖП ( $0,98 \pm 0,18$  см и  $0,91 \pm 0,16$  см;  $p < 0,05$ ) и задней стенки ЛЖ ( $0,96 \pm 0,15$  см и  $0,92 \pm 0,15$  см;  $p < 0,05$ ) оказались существенно больше.

В заключение, нужно отметить, что ГТГ 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 ГТГ были более выражены у лиц с ХБП, проживающих в сельской местности.

### **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 СЗ«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 краеугольными камнями 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 чаще 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 С3«а» стадии обнаружены достоверно 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 достоверно 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 работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Муркамилов И.Т.** Половые особенности сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническим гломерулонефритом на преддиализной стадии заболевания / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин** // **Терапевтический архив.** 2017.Т.89.№6.С.56-61. [Scopus]
2. **Муркамилов И.Т.** Дисфункция эндотелия и жесткость артериальной стенки: новые мишени при диабетической нефропатии / **И.Т. Муркамилов, И.С.Сабилов, В.В.Фомин, Ф.А. Юсупов** // **Терапевтический архив.** 2017.Т.89.№10.С.87-94. [Scopus]
3. **Муркамилов И.Т.** Скорость распространения пульсовой волны как новый фактор риска прогрессирования хронической болезни почек / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, Ф.А. Юсупов** // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** 2017.Т.16.№ 4.С.83-87. [Scopus]
4. **Муркамилов И.Т.** Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, Ж.А.Муркамилова, К.А. Айтбаев, З.Р. Райимжанов** // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2018.Т.118.№9.С.10-16. [Scopus]
5. **Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь ремоделирования сонных артерий и геометрии левого желудочка у вольных с хроническим гломерулонефритом / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, А.Ш.Сарыбаев, В.В.Фомин, И.Г. Гордеев, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А.Юсупов** // **Кардиология.** 2018.Т.58.№4.С.45-52. [Scopus]
6. **Муркамилов И.Т.** Гендерные особенности нарушений состава липидов сыворотки крови у больных с хронической патологией почек / **И.Т.Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В.Фомин, Ж.А. Муркамилова, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов, З.А. Айдаров** // **Клиническая лабораторная диагностика.**2018.Т.63.№3.С.152-158. [Scopus]
7. **Муркамилов И.Т.** Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия / **К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, З.Р. Райимжанов, Ф.А. Юсупов, З.А. Айдаров** // **Клиническая медицина.** 2018.Т.96.№4.С.314-320.

8. **Муркамилов И.** Гендерные особенности структурно-функциональных изменений миокарда у больных хроническим гломерулонефритом на додиализной стадии заболевания / **И.Муркамилов, К. Айтбаев, В. Фомин, З. Райимжанов, Н. Реджапова, Ф. Юсупов, З. Айдаров // Врач.** 2018.Т.29.№1.С.9-13.
10. **Муркамилов И.Т.** Содержание цистатина С плазмы крови и его взаимосвязь с аугментационным индексом и центральным артериальным давлением у пациентов терапевтического профиля / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, И.С. Сабилов // Клиническая нефрология.** 2018.№3.С.31-40.
11. **Муркамилов И.Т.** Цитокины и артериальная жесткость на ранней стадии хронической болезни почек: взаимосвязь и прогностическая роль / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В.Фомин, Ж.А. Муркамилова, И.С. Сабилов // Клиническая нефрология.** 2018.№4.С.25-32.
12. **Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, К.А. Айтбаев, Ж.А. Муркамилова // Терапевтический архив.** 2019.Т.91.№6.С.93-99. [Scopus]
13. **Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, А.И. Сабирова, Л.Г. Цой, К.А. Айтбаев, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2019.Т.119.№6.С.65-71. [Scopus]
14. **Муркамилов И.Т.** Двусторонние кардиоренальные взаимоотношения в организме пациентов при нефротическом синдроме / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, К.А. Айтбаев, Ж.А. Муркамилова, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов // Клиническая лабораторная диагностика.** 2019.Т.64.№4.С.196-203. [Scopus]
15. **Муркамилов И.Т.** Изучение возможностей использования расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации в зависимости от нозологического типа социальнозначимых заболеваний / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова // Клиническая нефрология.** 2019.№1.С.32-41.
16. **Муркамилов И.Т.** Гендерные особенности кардиоренальных взаимоотношений и цитокинового статуса у больных хронической болезнью почек / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин // Клиническая нефрология.** 2019.№2.С.20-26.
17. **Муркамилов И.Т.** Распространенность, клинико-функциональная характеристика хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике / **И.Т. Муркамилов // Клиническая нефрология.** 2019.№4.С.5-10.
18. **Муркамилов И.Т.** Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6 / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова,**

И.С. Сабилов, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов // **Архивъ внутренней медицины**. 2019.Т.50.№6.С.428-433.

19.**Муркамилов И.Т.** Цистатин С как маркер хронической болезни почек / **И.Т. Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова // **Терапия**. 2019.Т.30.№4.С.57-62.

20.**Муркамилов И.Т.** Факторы риска развития инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек: современное состояние проблемы / **И.Т. Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, З.Р. Райимжанов, А.И. Счастливленко // **Казанский медицинский журнал**. 2020.Т.101.№6.С.825-833.

21.**Муркамилов И.** Роль провоспалительных цитокинов в развитии почечной дисфункции / **И. Муркамилов**, И. Сабилов, К. Айтбаев, В. Фомин // **Врач**. 2020.Т.31.№2.С.33-37.

22.**Муркамилов И.Т.** Лечение минерально-костных нарушений при хронической болезни почек / **И.Т.Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин // **Клиническая фармакология и терапия**. 2020.Т.29.№4.С.85-90.

23.**Муркамилов И.Т.** Современные методы замедления прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете II типа / **И.Т.Муркамилов**, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, З.Р. Райимжанов // **Вестник современной клинической медицины**. 2020.Т.13.№4.С.76-85.

24.**Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с хронической болезнью почек / **И.Т. Муркамилов** // **Клиническая нефрология**. 2020.№1.С.33-38.

25.**Murkamilov I.T.** Gender Features of the Prevalence, Development and Progression of Left Ventricle Hypertrophy in Chronic Kidney Disease / **Murkamilov I.T.**, Sabirov I.S., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Aitbaev K.A., Yusupov F.A., Redzhapova N.A., Rayimzhanov Z.R., Aidarov Z.A. // *Journal of Integrative Cardiology Open Access* doi: 10.31487/j.JICOA.2020.02.06

26.**Муркамилов И.Т.** Двухнаправленность факторов сердечно-сосудистого риска при мочекаменной болезни: современное состояние проблемы / **И.Т. Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, А.И. Счастливленко // **Урология**. 2021.№4.С.132-137. [Scopus]

27.**Муркамилов И.Т.** Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска. **И.Т.Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, И.О. Кудайбергенова, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* /. 2021.Т.77.№1.С.3-11.

28.**Муркамилов И.Т.** Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии / К.А. Айтбаев, **И.Т. Муркамилов**, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов // **Нефрология**. 2021.Т.25.№2.С.35-42. [Scopus]

29.**Муркамилов И.Т.** Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов с болезнями органов дыхания / **И.Т. Муркамилов**, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, К.А.

Айтбаев, А.И. Счастливленко, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов // **Пульмонология**. 2021.Т.31.№4.С.407-417. [Scopus]

30. **Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь фактора некроза опухоли-а и интерлейкина-10 с ремоделированием левого желудочка при почечной недостаточности / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, И.О. Кудайбергенова, Ф.А. Юсупов** // **Клиническая нефрология**. 2021.Т.13.№1.С.56-62.

31. **Муркамилов И.Т.** Гомоцистеин и фолиевая кислота при хронической болезни почек: клинико-прогностическая значимость / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, И.О. Кудайбергенова** // **Клиническая нефрология**. 2021.№3.С.49-56.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГГЦ – гипергомоцистеинемия

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГТГ – гипертриглицеридемия

ГХС – гиперхолестеринемия

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КР – Кыргызская Республика

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МК – мочевая кислота

НОНР – научное общество нефрологов России

ОТС – относительная толщина стенки

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РФ – Российская Федерация

СА – сонные артерии

СД – сахарный диабет

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  
ФНО-альфа – 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  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЦАД – центральное аортальное давление  
ЦВБ – цереброваскулярные болезни  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭхоКГ – эхокардиография  
Aix – индекс аугментации  
СКД-ЕРІ - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration  
ІЛ – интерлейкины  
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study  
Е/А - отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий  
DT - время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ