

**ИКОЕВА Зарина Руслановна**

**КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ – AGEs И ВОСПАЛЕНИЕ В  
РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА РАЗНЫХ  
СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП С1-С5Д)**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель: Ремизов Олег Валерьевич**, доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Шилов Евгений Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Шамхалова Минара Шамхаловна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБОУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «19» декабря 2024г. в 10 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125445 г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38 и на сайте [www.rmaro.ru](http://www.rmaro.ru)).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) – значительные медицинские и социально-экономические проблемы последних лет, с которыми столкнулось мировое сообщество в рамках пандемии хронических неинфекционных болезней (Шестакова М.В. и соавт, 2022; Lee J. et al., 2023). Распространенность СД в мире быстро растет и, предположительно, увеличится до 578 миллионов к 2030 году. У 30-40% пациентов с СД развивается диабетическая нефропатия (ДН), являющаяся ведущей причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) (Борисов А.Г. и соавт., 2021). ДН является ведущим микрососудистым осложнением СД, связанным с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (Xu K. et al., 2023). В основе кардиоваскулярных осложнений, занимающих лидирующую роль среди причин высокой смертности при ДН, как и при других вариантах ХБП, лежит кальцификация аорты и структур сердца. Установлено, что хроническая уремия способствует преобразованию сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) из сократительного фенотипа в синтетический, то есть остеохондрогенному переходу или остеобластной трансформации СГМК, функционирование которых ведет к развитию и прогрессированию кальцификации сосудов (Dube P. et al., 2021; Henaut L. et al., 2022; O'Neill W.C. et al., 2023). Предполагают, что в механизмах остеобластной трансформации СГМК при прогрессировании уремии значительную роль играют хроническое персистирующее воспаление и оксидативный стресс (ОС), усиливающие атеросклеротическое поражения и кальцификацию сосудов (Pickering R.J. et al., 2018; Rao P.V.L.N.S. et al., 2017). Среди возможных факторов СК определенное место отводится вновь выявленным уремическим токсинам - конечным продуктам гликирования - advanced glycation end products (AGEs), избыток которых возникает при снижении экскреторной функции почек по мере прогрессирования ХБП.

Таким образом, актуальность настоящей работы обусловлена сохраняющимся высоким уровнем ССО при ХБП, в механизмах развития которых участвуют относительно новые уремические токсины, такие как AGEs, индоксил сульфат и ряд других, а также хроническое персистирующее воспаление, которые могут вносить существенный вклад в кальцификацию сосудов и прогрессирование ССО.

### **Степень разработанности темы диссертационного исследования**

За последние годы получено немало данных, раскрывающих особенности и механизмы развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП, включая ДН.

При снижении функции почек концентрация AGEs в крови увеличиваются независимо от наличия СД, превращая AGEs в одни из наиболее действенных из

вновь выявленных уремических токсинов (Арчакова Т.В. и соавт., 2020). Поскольку гипергликемия является основным источником синтеза AGEs, наиболее высокие концентрации их наблюдаются при СД. Существуют различные защитные стратегии для предотвращения синтеза и накопления AGEs, но старение, прооксидантная и провоспалительная среда, характеризующая многие хронические заболевания, такие как ДН и ХБП, вызывают дисбаланс между синтезом и детоксикацией AGEs (Багрий А.Э. и соавт., 2022). Примечательно, что накопление AGEs может наблюдаться при СД или без него, при не очевидном еще клинически снижении функции почек. Уровни AGEs могут быть повышены как за счет увеличения синтеза, так и за счет снижения почечной фильтрации и канальцевого метаболизма токсина. У пациентов с ХБП уремические токсины и медиаторы воспаления снижают доступность ряда детоксицирующих ферментов и клиренс данных продуктов, тем самым увеличивая карбонильный стресс и синтез AGEs (Dozio E. et al., 2023; Perrone A. et al., 2021).

Имеются данные о положительном влиянии нормализации высокого уровня AGEs (что в настоящее время достигается при трансплантации почек) на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и СК в частности (Lee J. et al., 2022; Xu K.N. et al., 2023).

### **Цель исследования**

Определить влияние конечных продуктов гликирования и хронического воспаления на процессы сосудистой кальцификации и развитие кардиоваскулярных осложнений у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек (С1-С5Д)

### **Задачи исследования**

1.Выявить особенности процессов сосудистой кальцификации и структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка и аорты у пациентов с хронической болезнью почек на разных стадиях заболевания (ХБП С1-С5Д)

2.Раскрыть особенности нарушений минерально-костного метаболизма и их влияние на формирование и прогрессирование органических изменений миокарда левого желудочка, аорты и сосудов резистивного типа у больных на всех стадиях хронической болезни почек

3.Установить патогенетическую роль хронического воспаления в развитии кальцификации сосудов и кардиоваскулярных осложнений у пациентов в процессе прогрессирования хронической болезни почек от ранних до терминальной стадии заболевания, требующей заместительной почечной терапии

4.Определить патогенетическую роль конечных продуктов гликирования в процессах развития кальцификации сосудов и сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической болезнью почек на всех стадиях заболевания (ХБП С1-С5Д)

5.Выявить характер и роль взаимосвязей показателей конечных продуктов гликирования, маркеров воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), костно-минерального обмена и морфо-функциональных параметров сердца и аорты в процессах развития кальцификации сосудов и кардиоваскулярных осложнений, связанных с прогрессированием хронической болезни почек.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на большом клиническом материале проведено комплексное исследование:

- патогенетической роли вновь выявленных уремических токсинов –конечных продуктов гликирования-AGEs в возникновении и прогрессировании кальцификации артерий и структур сердца, ведущих к развитию кардиоваскулярных осложнений, таких как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), поражение аорты на разных стадиях ХБП (C1-C5Д);
- участия хронического персистирующего воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений, связанных с кальцификацией аорты и морфо-функциональными изменениями ЛЖ, на всех стадиях ХБП (C1-C5Д);
- патогенетической роли взаимосвязей нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма [интактный паратиреоидный гормон –(иПТГ), кальций, фосфор, щелочная фосфатаза (ЩФ)], маркеров воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), конечных продуктов гликирования – AGEs и параметров сердечно-сосудистой системы (индекс массы миокарда ЛЖ - ИММЛЖ, peak systolic velocity - пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты - Vps) в развитии кальцификации и ССО при ДН и других патогенетических вариантах ХБП;
- впервые в результате проведенного многофакторного корреляционно-регрессионного анализа выявлена более сильная связь AGEs и факторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) с параметрами сердца и аорты на ранних стадиях ХБП; на поздних стадиях ХБП выявлена более сильная корреляция показателей морфофункционального состояния сердца и аорты с уровнем креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации(СКФ), то есть показателями функции почек.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В последние годы обсуждается возможное участия в развитии ССО при ХБП ряда вновь выявленных уремических токсинов - - AGEs, которые накапливаются в организме в связи с нарастающей почечной недостаточностью. Предполагается, что AGEs, наряду с хроническим персистирующим воспалением, играют ключевую роль в процессах кардиоваскулярной кальцификации и развитии ХСН. В этой связи теоретическая значимость данной работы обусловлена попыткой выявления патогенетической роли уремических токсинов – AGEs и медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в возникновении и прогрессировании ССО у пациентов с ХБП

Результаты данного исследования находят применение в лечебной практике отделения нефрологии Республиканской клинической больницы г. Владикавказа, диализных центров Республики Северная Осетия, а также внедрены в образовательный процесс на кафедре внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия».

### **Методология и методы исследования**

В основу методологии исследования положено изучение научных работ отечественных и зарубежных авторов, в которых отражены вопросы развития сахарного диабета, ДН как варианта ХБП, механизмы и особенности развития и прогрессирования ХБП при хронических заболеваниях почек. Особое внимание уделялось кардиоваскулярным осложнениям, в основе которых лежит кальцификация сосудов и структур сердца, механизмам кальцификации и ССО, прежде всего, новым патогенетическим факторам, таким, как вновь выявленные уремические токсины - конечные продукты гликирования белков, аминокислот (AGEs) и факторам хронического персистирующего воспаления.

Объект исследования: основная группа - больные с ДН (74%) и с другими хроническими заболеваниями почек на разных стадиях ХБП, и контрольная группа - здоровые лица, сопоставимые с основной по полу и возрасту. Предмет исследования - параметры, отражающие структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps), лабораторные маркеры минерально-костного метаболизма, гемопоэза, а также медиаторы воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а), вновь выявленные уремические токсины – AGEs. В работе использованы общие методы эмпирического исследования (наблюдение, измерение, сравнение), специальные (опросные, инструментальные, получение биологических образцов, иммуноферментный анализ с определением AGEs, медиаторов воспаления, показателей костно-минерального метаболизма), статистическая обработка полученных результатов с использованием многофакторного корреляционно-регрессионного анализа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. По мере прогрессирования стадии хронической болезни почек определяются различные варианты сердечно-сосудистых осложнений, тесно связанные с нарушением функции почек: гипертрофия левого желудочка, систолическая дисфункция левого желудочка, кальцификация аорты, косвенно определяемая по уменьшению просвета и эластичности аорты.
2. Хроническое воспаление и накопление уремических токсинов – AGEs являются патогенетическими факторами развития сердечно-сосудистых осложнений при диабетической нефропатии и хронической болезни почек. Установлена взаимосвязь между нарушениями фосфорно-кальциевого обмена (вторичный гиперпаратиреоз с гиперфосфатемией и изменениями уровня кальция),

гиперпродукцией медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а), избытком AGEs и степенью выраженности и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

3. Предложен подход к ранней диагностике поражения почек и профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек на основе динамического контроля параметров минерально-костных нарушений (иПТГ, ЩФ, фосфор), воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а), уровня уремических токсинов (AGEs).

### **Степень достоверности исследования**

Достаточный объем исследования, использование принципов, технологий доказательной медицины, высокая информативность примененных современных методов, а также адекватность статистических методов обработки полученных данных обуславливают его достоверность. Представленные выводы и практические рекомендации аргументированы и сформулированы логически на основании результатов исследования.

### **Апробация результатов исследования**

Апробация диссертационной работы состоялась 30.05.2023г. на заседании кафедры внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России и 25.01.2024 г. на заседании Диссертационного совета 21.3.054.02. на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России).

### **Публикации и участие в научных конференциях**

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, 7 из которых - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 3 - в журналах, входящих в К-1 «Перечня ВАК». Получен патент на изобретение «Способ оценки риска развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с диабетической нефропатией на всех стадиях хронической болезни почек» №2823471.

Материалы диссертационного исследования доложены на 58 конгрессе Европейской ассоциации нефрологов, диализа и трансплантации (58th ERA-EDTA Congress, June 5-8, 2021, Berlin fully virtual); на объединенном съезде российских нефрологов с международным участием «От фундаментальных научных исследований к клинической практике» (Москва, 22-24.10.2021г.); на научно-практической конференции «Сердце Кавказа» - мультидисциплинарный консилиум в кардиологии 2023 (Владикавказ, 21-22 апреля 2023 г.); на 6-й научно-практической конференции нефрологов юга России «Ключевые вопросы в клинической нефрологии и заместительной почечной терапии» (Нальчик, 13-14.10.2023г.); на 2-м объединенном съезде российских нефрологов с международным участием «От фундаментальных научных исследований к клинической практике» (Москва, 27-29.10.2023 г.); на научной конференции

молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием – «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 12 мая 2023 г.).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключался в отборе пациентов, разработке информированного согласия на участие больных в проводимом исследовании, проведении исследования, статистической обработке и анализе полученных данных, оформлении диссертации, написании статей в научные журналы, в том числе рекомендованные ВАК, представление материалов исследования на конференциях, а также внедрение полученных результатов в клиническую практику нефрологического отделения РКБ г. Владикавказа, диализных центров г. Владикавказа, в учебный процесс кафедры внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

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

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18. - Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, а конкретно – пунктам 2, 3 и 5 паспорта внутренних болезней.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста, включает в себя введение, 4 главы: литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение (заключение), а также выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический указатель включает 167 источников из них – 142 зарубежных, 25 российских. Работа содержит 35 таблиц и 18 рисунков.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включено 105 пациентов на всех стадиях ХБП (C1-C5Д), средний возраст -51,42 года, мужчины – 48 человек – 45,7%. Все пациенты были распределены на 5 групп в зависимости от стадии ХБП: C1-C2 – 12, C3a – 11, C3б – 19, C4 – 31, C5-C5Д – 32 человека. Контрольная группа - 15 практически здоровых лиц. Стадии ХБП определяли по критериям KDIGO 2012 г., СКФ по формуле CKD-EPI (2009 г.). **Критерии включения:** пациенты с ХБП C1-C5 и C5Д, получающие программный гемодиализ (ПГД) в возрасте 18-75 лет. **Критерии исключения:** вирусный гепатит, инфицированность HBV, HCV, ВИЧ, СПИД, активный туберкулез, туберкулез в анамнезе, онкологические заболевания, тяжелая ХСН, печеночная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани, активная бактериальная или вирусная инфекция, острый коронарный синдром.



### **Лабораторные и инструментальные методы исследования**

На всех стадиях ХБП определены: уровень интактного паратгормона (иПТГ), Са, Р, щелочной фосфатазы (ЩФ). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), AGEs, интактного паратгормона (иПТГ) на анализаторе «Multiscan FC» (Финляндия) с реактивами фирм BluGene biotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), «ELISA Kit» (Biomedica, Австрия). Забор утренней венозной крови производился натощак (в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем). Центрифугированную сыворотку разливали в пробирки Эппендорфа. Готовые образцы хранили при температуре - 70°C.

ЭхоКГ проводилась по стандартной методике в В-режиме на аппарате «АЛОКА 4000» Toshiba (Япония). Определяли ИММЛЖ; гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и > 95 г/м<sup>2</sup> – для женщин. Определяли фракцию выброса ЛЖ (ФВ) (норма > 60%). Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity – Vps) для оценки характера гемодинамических изменений, свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее эластичности и величины просвета.

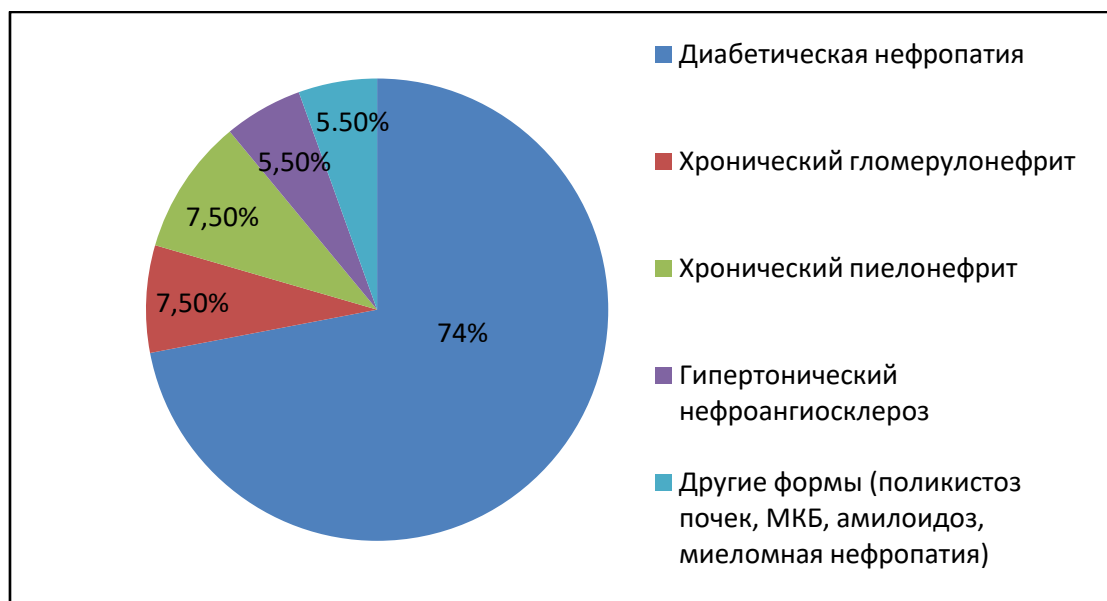
### **Методы статистической обработки результатов исследования**

Использовали программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США). Применяли методы описательной статистики: медианы и интерквартильный размах, средние значения  $\pm$  стандартное отклонение, а также частоты  $n$  (%). Использовали многофакторный корреляционно-регрессионный анализ (метод множественной логистической регрессии) с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для одно – и многофакторного анализа были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал [95% ДИ]. С целью проверки равенства средних и медиан выборок с ненормальным распределением признака применяли непараметрический критерий U Краскела - Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В соответствии с поставленными задачами у 105 больных с различными стадиями ХБП (С1-С5Д), 77(74%) из которых составляли пациенты с ДН, исследованы особенности поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), состояние минерально-костного метаболизма, механизмы участие воспаления и продуктов конечного гликирования в развитии кардиоваскулярных осложнений как в группе больных в целом, так и в зависимости от стадии ХБП. Уточнены корреляции между тяжестью уремии и выраженностью ССО, взаимосвязи между морфо-функциональными особенностями поражения ЛЖ и аорты и параметрами

воспаления и содержанием конечных продуктов гликирования в группе больных в целом.



**Рисунок 1.** Распределение больных по нозологическим группам

77(74%) больных с ХБП представлены пациентами с ДН, что обусловлено особенностями исследования –изучение AGEs, основным источником которых является гипергликемия.

**Таблица 1.** Показатели минерально-костного метаболизма в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП

| Показатели        | Группа<br>1<br>(C1-C2)<br>n = 19 | Группа<br>2<br>(C3a)<br>n = 16 | Группа<br>3<br>(C3b)<br>n = 17 | Группа<br>4<br>(C4)<br>n = 27 | Группа<br>5<br>(C5-C5D)<br>n = 26 | Контрольная<br>группа<br>n = 15 | P     |
|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------|
| ПТГ, пг/мл        | 67 (63 – 80,9)                   | 94,95 (52,4-163,8)             | 110,1 (52,3-165,7)             | 166,6 (710,1 – 95,1)          | 223,1 (147-758,3)                 | 37,0 (29,00–61,00)              | <0,05 |
| P, ммоль/л        | 0,91±0,2                         | 1,23±0,2                       | 1,35±0,3                       | 1,36±0,2                      | 1,54±0,4                          | 0,7 (0,21–1,29)                 | <0,05 |
| Са общий, ммоль/л | 2,1± 0,2                         | 2,1± 0,1                       | 2,2± 0,1                       | 2,41±0,2                      | 2,47±0,05                         | 2,26 (1,41–2,69)                | <0,05 |
| ЩФ, Ед/л          | 80,3 (60,3 - 120,7)              | 90,7 (60,1 - 120,5)            | 105 (70,1 – 142,3)             | 140,5(100 - 230)              | 147 (110 - 245)                   | 78,4 (59,2-119,6)               | <0,05 |

**Примечание:** Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал, среднее± среднее отклонение, P критерий Краскела - Уоллиса); критерий Краскела – Уоллиса определен между группой контроля и первой исследуемой группой, а также между 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 группами

Данные таблицы 1 свидетельствует о достоверном повышении уровня практически всех показателей минерально-костного метаболизма по мере прогрессирования ХБП. Максимальные значения иПТГ определялись при ХБП С5Д ( $p<0,05$ ). Снижение концентрации Са на ранних стадиях ХБП является одним из основных пусковых механизмов секреции ПТГ и развития вторичного гиперпаратиреоза, однако выявленная связь между нарастанием уровня Са в группе больных в целом и прогрессированием стадии ХБП носила достоверный характер.

**Таблица 2.** Уровень AGEs в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП

| Параметры   | Группа 1<br>(C1-C2)<br>n = 12 | Группа 2<br>(C3a)<br>n = 11 | Группа 3<br>(C3б)<br>n = 19 | Группа 4<br>(C4)<br>n = 31 | Группа 5<br>(C5-C5Д)<br>n = 32 | Контроль<br>n = 15 | Р      |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------|--------|
| AGEs, нг/мл | 2798,9±<br>944,4              | 3590±<br>1570               | 6567,2±<br>2035,5           | 9763±<br>3140              | 12244,8±3<br>470,1             | 1820±<br>876,3     | <0,001 |

**Примечание:** Результаты представлены как среднее± среднее отклонение, Р (критерий Краскела - Уоллиса); критерий Краскела – Уоллиса определен между группой контроля и первой исследуемой группой, а также между 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 группами

Из данных таблицы 2 следует, что по мере прогрессирования ХБП нарастал уровень уремических токсинов –AGEs, достигнув максимума в 5-й группе (ХБП С5-С5Д). Показатели AGEs среди лиц, составляющих группу контроля, достоверно отличались от таковых в 1 группе ( $p<0,001$ ).

При анализе взаимосвязей величин ИММЛЖ и Vps с уровнем AGEs (таблицы 3,4) последний показатель был разделен на 3 тертиля: 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средне выраженные, 3-й - значительные изменения AGEs.

В зависимости от величины ИММЛЖ и Vps все исследуемые пациенты были распределены на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps.

Из 105 пациентов (таблица 3) у 31 (29,52%) была выявлена относительно небольшая ГЛЖ (ИММЛЖ<160 г/м<sup>2</sup>), у 74 (70,48%) изменения ИММЛЖ варьировались от умеренных до тяжелых ( $\geq 160$  г/м<sup>2</sup>; ). Из 105 исследуемых (таблица 4) у 37 (35,24%) зафиксировано относительно небольшое повышение Vps (<100 м/с), у 68 (64,76%) пациентов - выраженное повышение Vps ( $\geq 100$  м/с).

**Таблица 3.** Взаимосвязи уровней AGEs от величины ИММЛЖ у пациентов с ХБП в группе в целом

| Показатели  | ИММЛЖ n=105           |                      |             |   |
|-------------|-----------------------|----------------------|-------------|---|
|             | <160 г/м <sup>2</sup> | ≥160г/м <sup>2</sup> |             |   |
|             | n = 31                | n = 74               | ОШ [95% ДИ] |   |
| AGEs, нг/мл |                       |                      |             |   |
| <5250       | 9 (29 %)              | 14 (18,9 %)          | 1           | P |

|            |                      |                      |                    |        |
|------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------|
| 5250-10600 | 12 (38,7 %)          | 24 (32,4 %)          | 3,47 [3,13 – 3,98] | 0,0001 |
| >10600     | 11 (32,3 %)          | 35 (48,7 %)          | 5,01 [4,3-6,04]    |        |
| Медиана    | 4375 (2330 - 6350 -) | 10600 (9370 - 16400) | 2,27 [1,03 – 3,77] |        |

**Примечание:** метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95%ДИ)

Достоверная корреляция (таблица 3) демонстрирует прогрессирующее увеличение уровня AGEs по мере нарастания ИММЛЖ. Максимальные концентрации AGEs отмечены у лиц с наибольшими значениями ИММЛЖ (35 человек), составляющих основу третьего тертиля >10600 нг/мл ( $p=0,0001$ ).

Медиана AGEs у пациентов с тяжелой ГЛЖ (ИММЛЖ $\geq$ 160г/м<sup>2</sup>) достоверно отличалась от таковой в группе пациентов с умеренно выраженными изменениями ЛЖ ( $p=0,0001$ ).

**Таблица 4.** Зависимость уровня AGEs от величин Vps у пациентов с ХБП в группе в целом

| Показатели  | Vps n=105           |                     |                    |        |
|-------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------|
|             | <100 см/с           | $\geq$ 100 см/с     |                    |        |
|             | N=37                | N=68                | ОШ [95% ДИ]        | P      |
| AGEs, нг/мл |                     |                     |                    |        |
| <5250       | 13 (35 %)           | 10 (14,7 %)         | 1                  |        |
| 5250-10600  | 12 (32,5 %)         | 25 (36,8 %)         | 2,27 [1,06 - 4,86] |        |
| >10600      | 12 (32,5 %)         | 33 (48,5 %)         | 5,49 [3,1 – 6,89]  |        |
| Медиана     | 4570 (2330 - 10600) | 8300 (4090 - 12450) | 1,33 [1,01 – 2,89] | 0,0001 |

**Примечание:** метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95%ДИ).

Данные таблицы 4 демонстрирует прогрессирующее увеличение концентрации AGEs по мере нарастания величины Vps, при этом у наибольшего количества пациентов с максимальным уровнем AGEs – третий тертиль >10600 нг/мл (33 человека) выявлены наиболее тяжелые изменения параметра Vps $\geq$ 100 см/с ( $p=0,0001$ ). Медиана уровней AGEs у пациентов с тяжелыми изменениями Vps достоверно отличались от таковой в группе больных с умеренно выраженными изменениями Vps ( $p=0,0001$ ).

**Таблица 5.** Параметры медиаторов воспаления в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- $\alpha$ )

| Параметры | Группа 1<br>(C1-C2)<br>n = 12 | Группа 2<br>(C3a)<br>n = 11 | Группа 3<br>(C3б)<br>n = 19 | Группа 4<br>(C4)<br>n = 31 | Группа 5<br>(C5-C5Д)<br>n = 32 | Контроль<br>n = 15 | P |
|-----------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------|---|
|-----------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------|---|

|                 |          |         |           |          |           |          |        |
|-----------------|----------|---------|-----------|----------|-----------|----------|--------|
| ИЛ1, пг/мл      | 2,7± 0,6 | 4,3±0,9 | 6,9±1,1   | 8,0±1,1  | 9,1± 0,8  | 2,3± 0,4 | <0,001 |
| ИЛ6, пг/мл      | 3,0± 0,5 | 4,1±0,7 | 5,3±0,9   | 7,0±1,0  | 9,15± 0,9 | 2,7± 0,5 | <0,001 |
| ФНО-α,<br>пг/мл | 7,2± 0,6 | 9,5±1,1 | 14,9± 1,7 | 19,3±2,1 | 28,5± 1,9 | 6,8± 0,7 | <0,001 |

**Примечание:** Результаты представлены как среднее± среднее отклонение, Р (критерий Краскела - Уоллиса); критерий Краскела – Уоллиса определен между группой контроля и первой исследуемой группой, а также между 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 группам

Из таблицы 5 следует, что уровни ИЛ1, ИЛ6, ФНО-α достоверно увеличивались по мере роста стадии ХБП, достигая максимума в последней группе (С5-С5Д)

Для выявления характера взаимосвязей медиаторов воспаления с параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps) показатели ИЛ1, ИЛ6 и ФНО-α были разделены на 3 тертиля: 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средне выраженные, 3-й - значительные изменения исследуемых показателей (таблицы 6,7).

Показатели ИММЛЖ и Vps также были разделены на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps (таблицы 6,7).

**Таблица 6.** Зависимость уровней ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- α от величины ИММЛЖ у пациентов с ХБП в группе больных в целом

| Показатели | ИММЛЖ n=105           |                      |                    |        |
|------------|-----------------------|----------------------|--------------------|--------|
|            | <160 г/м <sup>2</sup> | ≥160г/м <sup>2</sup> |                    |        |
|            | n = 31                | n = 74               | ОШ (95% ДИ)        | p      |
| ИЛ1 пг/мл  |                       |                      |                    |        |
| <6,1       | 8 (25,8 %)            | 11 (14,9 %)          | 1                  | 0,0044 |
| 6,1-8,2    | 10 (32,3 %)           | 22 (29,8 %)          | 2,61[1,51-5,78]    |        |
| >8,2       | 13 (41,9 %)           | 41 (55,3 %)          | 4,02[3,2-7,07]     |        |
| Медиана    | 5,5 (2,7 – 8,1)       | 9,1 (7,9 - 10,5)     | 3,47 [1,13 – 6,17] | 0,0001 |
| ИЛ6 пг/мл  |                       |                      |                    |        |
| <4,3       | 9 (29 %)              | 10 (13,5 %)          | 1                  | 0,0001 |
| 4,3-7,5    | 9 (29 %)              | 24(22,4 %)           |                    |        |
| >7,5       | 13 (42 %)             | 40 (64,1 %)          | 3,71 [2,5 – 10,06] |        |

|                        |                  |                   |                    |        |
|------------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------|
| Медиана                | 4,75 (2,3 – 8,3) | 7,1 (6,0 – 10,3)  | 3,28 [2,20 – 6,88] | 0,0001 |
| ФНО – $\alpha$ , пг/мл |                  |                   |                    |        |
| <11,7                  | 6 (19,3 %)       | 13 (17,5 %)       | 1                  | 0,0001 |
| 11,7-16,9              | 15 (48,4 %)      | 24 (32,4 %)       | 2,01 [1,23 – 3,13] |        |
| >16,9                  | 10 (32,3 %)      | 37 (50,1 %)       | 4,12 [2,01 – 6,08] |        |
| Медиана                | 10 (6 - 12,7)    | 13,7 (8,9 – 25,6) | 2,27 [1,01 – 4,05] | 0,0001 |

**Примечание:** метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95%ДИ)

Из таблицы 6 следует, что в группе пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ, в отличие от лиц с невыраженной ГЛЖ, зафиксировано достоверное повышение уровней ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$ , что подтверждается тяжелыми изменениями ИММЛЖ ( $\geq 160 \text{ г/м}^2$ ) у наибольшего количества больных в группах наиболее высокого (3-го тертиля): 41,40 и 37 человек соответственно для ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$ . Медианы ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ достоверно превышают таковую в группе с невыраженными изменениями ИММЛЖ  $< 160 \text{ г/м}^2$  ( $p=0,0001$  для всех групп).

**Таблица 7.** Зависимость уровня ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$  от величины Vps у пациентов с ХБП в группе больных в целом

| Показатели          | Vps n=105       |                         |                    |        |
|---------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|--------|
|                     | <100 см/с       | $\geq 100 \text{ см/с}$ |                    |        |
|                     | N=37            | N=68                    | ОШ(95% ДИ)         | p      |
| ИЛ1 пг/мл           |                 |                         |                    |        |
| <6,1                | 9 (26,5 %)      | 12 (17,6 %)             | 1                  | 0,0001 |
| 6,1-8,2             | 16 (43,2 %)     | 20 (29,4 %)             | 2,12 [2,03 – 3,43] |        |
| >8,2                | 12 (30,3 %)     | 36 (53 %)               | 3,17 [1,03 – 5,22] |        |
| Медиана             | 3,5 (2,3 - 7,8) | 7,3 (5,3 - 10,5)        | 3,31 [2,07 – 4,68] | 0,0001 |
| ИЛ 6 пг/мл          |                 |                         |                    |        |
| <4,3                | 8 (21,6 %)      | 12 (17,6 %)             | 1                  | 0,0001 |
| 4,3-7,5             | 15 (40,5 %)     | 23 (33,8 %)             | 2,11 [1,03 – 4,39] |        |
| >7,5                | 14 (37,9 %)     | 33 (58,6 %)             | 3,39 [2,20 – 7,67] |        |
| Медиана             | 3,5 (2,3 – 7,8) | 8,5 (7,3 – 10,3)        | 4,47 [3,09 – 5,97] | 0,0002 |
| ФНО- $\alpha$ пг/мл |                 |                         |                    |        |
| <11,7               | 9 (24,3 %)      | 11 (16,2 %)             | 1                  | 0,0001 |

|                    |                 |                    |                    |        |
|--------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------|
| 11,7-16,9<br>>16,9 | 16 (43,2 %)     | 19 (27,9%)         | 2,11 [1,03 – 4,39] |        |
|                    | 12 (32,5 %)     | 38 (55,9 %)        | 3,30 [2,07 – 5,99] |        |
| Медиана            | 11,3 (7 - 15,9) | 15,8 (13,9 - 32,7) | 3,53 [1,01 – 5,17] | 0,0001 |

**Примечание:** метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95%ДИ)

Из данных таблицы 7 следует, что в группе пациентов с тяжелыми изменениями Vps ( $\geq 100$  см/с), в отличие от лиц с умеренным ростом Vps, зафиксировано достоверное повышение уровней ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$ , что подтверждается наибольшим числом больных в группах наиболее высокого (3-го тертиля): 36,33,38 человек соответственно для ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$ . Медианы ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с выраженными изменениями Vps достоверно превышают таковую в группе с умеренными изменениями Vps ( $p=0,0001$ ;  $0,0002$  и  $0,0001$  для ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$  соответственно).

#### **Многофакторный корреляционно-регрессионный анализ**

Проведен многофакторный корреляционно-регрессионный анализ взаимосвязей исследуемых параметров ЛЖ и аорты с факторами риска ССО, в том числе в зависимости от стадий ХБП - ранних С1-С2 и поздних - С3-С5 а также анализ совокупного влияния на исследуемые параметры (ИММЛЖ и Vps) двух, трех, четырех и пяти факторов риска ССО в группе больных в целом - методом множественной логистической регрессии

Использован корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена: силу зависимости между признаками оценивают следующим образом:  $p < 0,3$  — слабая зависимость;  $0,3 \leq p < 0,7$  — умеренная зависимость;  $p \geq 0,7$  — сильная зависимость.

При оценке результатов анализа многофакторной линейной регрессии оценивали степень влияния того или иного предиктора (фактора риска ССО) на ремоделирование ЛЖ и аорты (ИММЛЖ и Vps) при получении графической интерпретации, использовании выводимого конечного уравнения и коэффициентов регрессии.

**Таблица 8.** Корреляции между маркерами воспаления, AGEs и параметрами сердечно-сосудистой системы в группе больных в целом ( $n=105$ )

|   | Показатель              | ФНО- $\alpha$ , пг/мл | ИЛ1, пг/мл | ИЛ6, пг/мл | AGEs, нг/мл |
|---|-------------------------|-----------------------|------------|------------|-------------|
| 1 | ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 0,84                  | 0,88       | 0,84       | 0,88        |
| 2 | ТМЖП, мм                | 0,79                  | 0,77       | 0,80       | 0,80        |
| 3 | ЗСЛЖ, мм                | 0,81                  | 0,81       | 0,81       | 0,83        |
| 4 | Vps, см/с               | 0,79                  | 0,80       | 0,74       | 0,76        |

**Примечание:** корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Данные таблицы 8 свидетельствуют, что подтверждена стабильно высокая положительная корреляция между параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования и провоспалительными цитокинами плазмы крови (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- $\alpha$ ) и конечными продуктами гликирования (AGEs). Обращает на себя внимание небольшой разброс корреляционных коэффициентов (высокие, приближающиеся по величине к единице, свидетельствующие о высокой достоверности корреляций), связанных с параметрами ЛЖ и аорты. Таким образом, провоспалительные цитокины и AGEs являются самостоятельными модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты у пациентов с ХБП вне зависимости от ее стадии.

**Таблица 9.** Корреляции между величиной СКФ и параметрами ремоделирования миокарда у пациентов с ХБП С1–С2

| Показатель                        | ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | Vps, см/с | ТМЖП, мм | ЗСЛЖ, мм | p     |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------|----------|----------|-------|
| СКФ,<br>мл/мин/1,73м <sup>2</sup> | –0,4                    | –0,02     | –0,2     | –0,19    | <0,05 |

**Примечание:** корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена; данные, представленные в числовом виде, достоверны  $p < 0,05$

Как следует из таблицы 9, между показателем функции почек (СКФ) и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования на ранних стадиях ХБП (С1–С2) отмечается слабая корреляция, несмотря на значение  $p < 0,05$ , что подтверждается крайне низкими коэффициентами ранговой корреляции Спирмена.

**Таблица 10.** Корреляции между величиной СКФ и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты у пациентов с ХБП С3–С5

| Показатель                        | ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | ТМЖП, мм | ЗСЛЖ, мм | Vps, см/с | p     |
|-----------------------------------|-------------------------|----------|----------|-----------|-------|
| СКФ,<br>мл/мин/1,73м <sup>2</sup> | –0,88                   | –0,68    | –0,56    | –0,55     | <0,05 |

**Примечание:** корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена; данные, представленные в числовом виде, достоверны  $p < 0,05$

Из таблицы 10 следует, что при усугублении тяжести ХБП (С3–С5) больший вклад в прогрессирование сердечно-сосудистого ремоделирования вносит снижение функции почек, что демонстрируется появлением сильной обратной взаимосвязи между СКФ и всеми изучаемыми параметрами кардиоваскулярного ремоделирования ( $p < 0,05$ ), что подтверждается высокими коэффициентами ранговой корреляции Спирмена.

Кроме того, корреляционный анализ позволил установить, что в зависимости от стадии ХБП меняется характер взаимодействия между параметрами ремоделирования ЛЖ и аорты, медиаторами воспаления и AGEs (таблицы 11, 12).



**Таблица 11.** Корреляции между медиаторами воспаления, AGEs и параметрами ремоделирования ЛЖ и аорты у пациентов с ХБП С1-С2

|   | Показатель              | ФНО- $\alpha$ ,<br>пг/мл | ИЛ1, пг/мл | ИЛ6, пг/мл | AGEs,<br>нг/мл | p     |
|---|-------------------------|--------------------------|------------|------------|----------------|-------|
| 1 | ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 0,74                     | 0,83       | 0,84       | 0,83           | <0,05 |
| 2 | ТМЖП, мм                | 0,83                     | 0,81       | 0,77       | 0,68           |       |
| 3 | ЗСЛЖ, мм                | 0,82                     | 0,71       | 0,85       | 0,81           |       |
| 4 | Vps, см/с               | 0,53                     | 0,54       | 0,51       | 0,71           |       |

**Примечание:** использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена; данные, представленные в числовом виде, достоверны  $p < 0,05$

**Таблица 12.** Корреляции между медиаторами воспаления, AGEs и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты при ХБП С3–С5

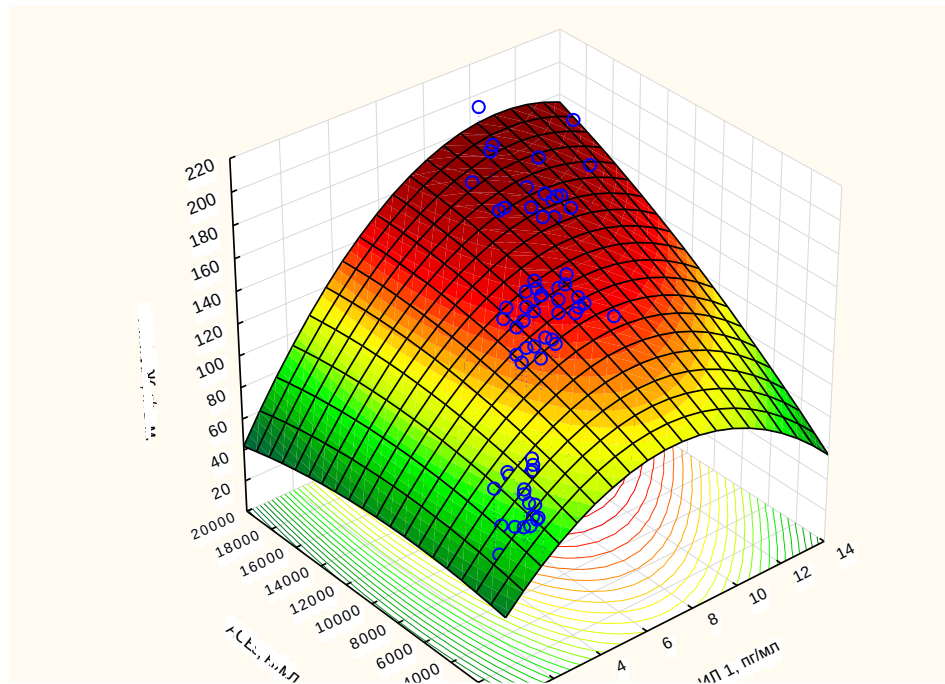
|   | Показатель              | ФНО- $\alpha$ ,<br>пг/мл | ИЛ1, пг/мл | ИЛ6, пг/мл | AGEs,<br>нг/мл | p     |
|---|-------------------------|--------------------------|------------|------------|----------------|-------|
| 1 | ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 0,42                     | 0,42       | 0,54       | 0,30           | <0,05 |
| 2 | Vps, см/с               | 0,38                     | 0,52       | 0,43       | 0,31           |       |
| 3 | ТМЖП, мм                | 0,41                     | 0,43       | 0,46       | 0,33           |       |
| 4 | ЗСЛЖ, мм                | 0,32                     | 0,3        | 0,37       | 0,35           |       |

**Примечание:** использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена; данные, представленные в числовом виде, достоверны  $p < 0,05$

Из таблиц 11,12 следует, что факторы воспаления и AGEs в большей степени реализовывали свой отрицательный потенциал на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и аорту на ранних стадиях ХБП, уступая свое влияние уремии по мере прогрессирования стадии ХБП.

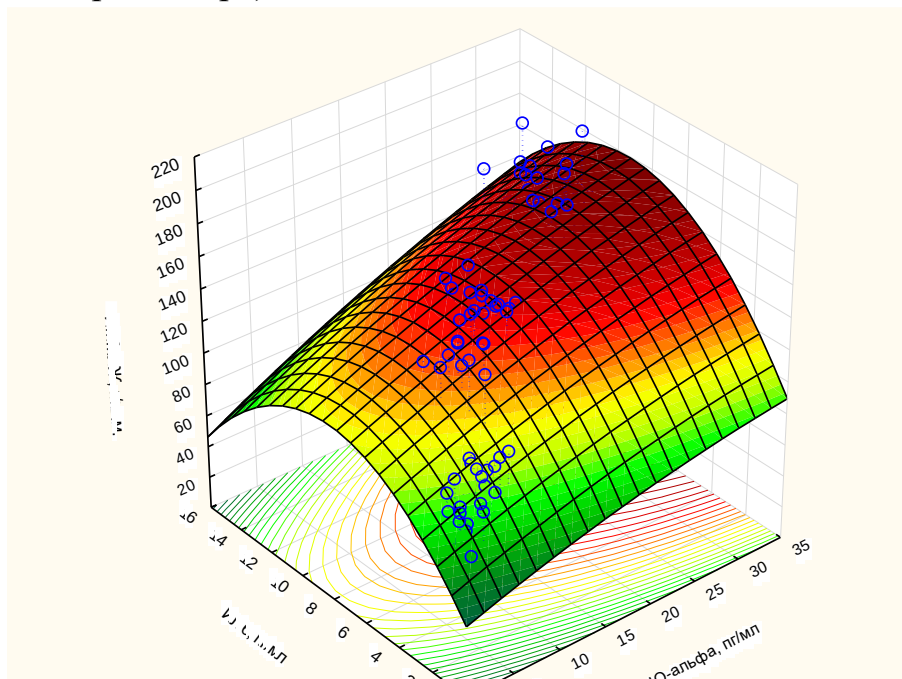
Таким образом, по мере прогрессирования почечной недостаточности, начиная с ХБП С3а, медиаторы воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- $\alpha$ ), а также AGEs снижают свое прогностическое значение, что объясняется нарастанием уремической интоксикации и сочетанного с уремией влияния нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма у пациентов со значительно сниженной функцией почек. Для ХБП С3Б-С5 именно уремическая интоксикация приобретает более важное отрицательное значение.

При проведении многофакторного регрессионного анализа для показателя ИММЛЖ были определены следующие сочетания факторов, влияющие в комбинации на ремоделирование миокарда ЛЖ в группе больных в целом ( $n=105$ ):



**Рисунок 2.** Выраженность влияния ИЛ1 и AGEs на величину ИММЛЖ

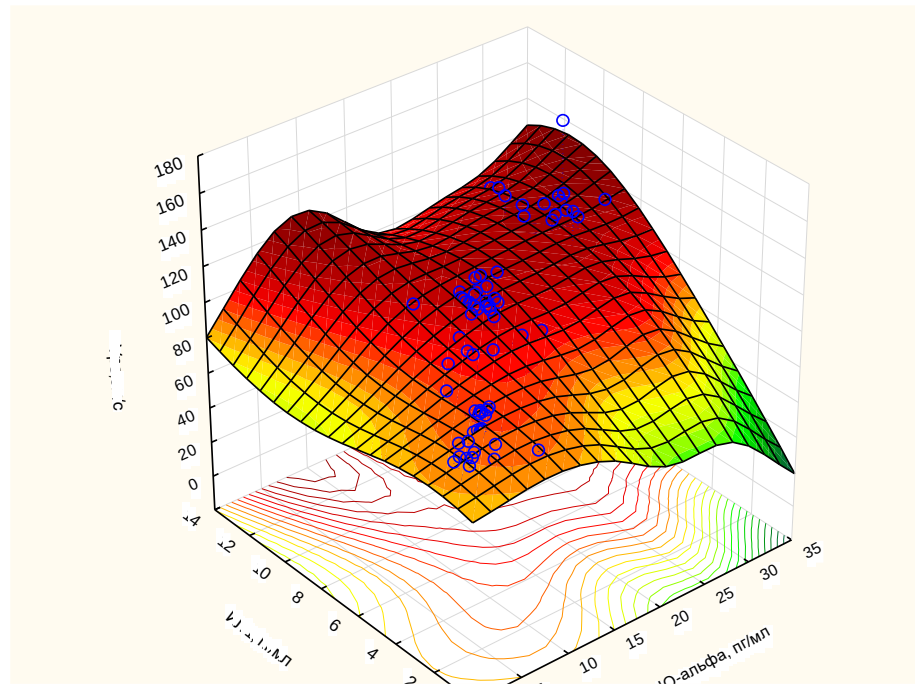
Из данных рисунка 2 следует, что максимальные значения ИММЛЖ (тяжелая ГЛЖ) соответствуют высоким концентрациям ИЛ1 и AGEs в группе больных в целом. Прогностическое влияние ИЛ1 и AGEs на ремоделирование ЛЖ может быть выражено уравнением:  $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 72,7813 + 0,53 \cdot x + 0,32 \cdot y$ , где  $x$  – ИЛ1, пг/мл;  $y$  – AGEs, нг/мл (здесь и далее: наибольшие по величине коэффициенты регрессии перед фактором риска свидетельствуют о более высокой степени влияния предиктора).



**Рисунок 3.** Выраженность влияния ФНО-α и ИЛ6 на величину ИММЛЖ

Как следует из рисунка 3, максимальные значения ИММЛЖ (тяжелая ГЛЖ) соответствуют высоким концентрациям ИЛ6 и ФНО-α в группе больных в целом ( $n=105$ ). Зависимость между величиной ИММЛЖ, ФНО-α и ИЛ6 выражается

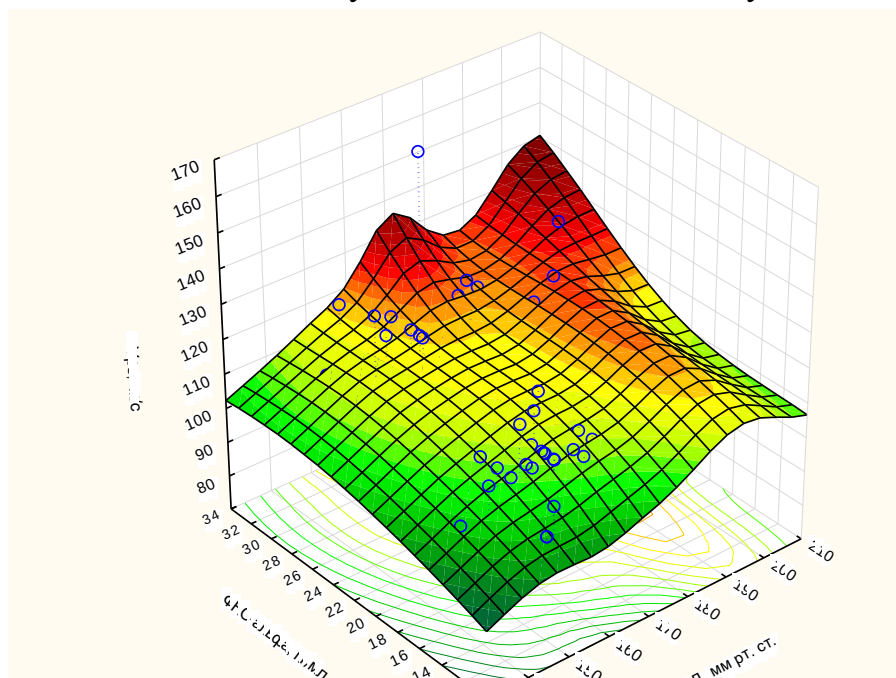
уравнением:  $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 76,9 + 0,446 * x + 0,431 * y$ , где  $x$  – ФНО– $\alpha$ , пг/мл;  $y$  – ИЛ6, пг/мл.



**Рисунок 4.** Выраженность влияния ИЛ1 и ФНО- $\alpha$  на величину  $V_{ps}$

Из рисунка 4 следует, что максимальные значения  $V_{ps}$  соответствуют наибольшим концентрациям ИЛ6, при этом минимальные показатели ФНО- $\alpha$  ассоциированы с более низкими значениями  $V_{ps}$  в группе больных в целом.

Зависимость между величиной  $V_{ps}$ , ИЛ1 и ФНО- $\alpha$  выражается уравнением:  $V_{ps}, \text{см/сек} = 81,9 + 0,379 * x + 0,457 * y$ , где  $x$  – ФНО– $\alpha$ , пг/мл;  $y$  – ИЛ1, пг/мл



**Рисунок 5.** Выраженность влияния ФНО- $\alpha$  и САД на величину  $V_{ps}$

Согласно рисунку 5, максимальные значения САД и ФНО- $\alpha$  соответствуют тяжелым изменениям  $V_{ps}$ . Зависимость между величиной  $V_{ps}$ , ФНО- $\alpha$  и САД

выражается уравнением:  $V_{ps}, \text{см/сек} = 54,5 + 0,42 * x + 0,32 * y$ , где  $x$  – ФНО– $\alpha$ , пг/мл;  $y$  – САД, мм рт. ст.

Следует отметить, что другие предикторы поражения аорты при ХБП -ИЛ6, AGEs, являясь самостоятельными факторами риска, влияющими на ремоделирование аорты, в комбинации с другими факторами риска не оказывали столь существенного влияния на изменение  $V_{ps}$ .

Таким образом, выявлены различные сочетания двух факторов, оказывающих достоверное прогностическое влияние на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты. Вместе с тем, проведенный регрессионный анализ показал, что при исследовании совокупной зависимости исследуемого параметра от большего числа (четырёх или пяти) факторов риска ССО в группе больных в целом заметно меняется прогностическая ценность того или иного исследованного ранее предиктора (фактора риска) поражения ЛЖ или аорты (таблица 14).

**Таблица 13.** Совокупная зависимость исследуемого параметра ЛЖ от четырех факторов риска ССО в группе больных в целом

|   | Показатель                | x                        | y             | z                     | w                      | Значение                                           |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| 1 | ИММЛЖ<br>г/м <sup>2</sup> | ИЛ1,<br>пг/мл            | AGEs<br>нг/мл | Возраст,<br>лет       | САД,<br>мм рт. ст.     | $23,1 + 0,33 * x + 0,34 * y + 0,01 * z + 0,23 * w$ |
| 2 | ЗСЛЖ, мм                  | ФНО– $\alpha$ ,<br>пг/мл | ИЛ1,<br>пг/мл | Креатинин<br>мкмоль/л | AGEs,<br>нг/мл         | $8,3 + 0,47 * x + 0,31 * y - 0,47 * z + 0,52 * w$  |
| 3 | ЗСЛЖ, мм                  | ИЛ1,<br>пг/мл            | AGEs<br>нг/мл | Нв, г/л               | Креатинин,<br>мкмоль/л | $5,1 + 0,43 * x + 0,88 * y + 0,21 * z - 0,31 * w$  |

**Примечание:** метод множественной логистической регрессии;  $x, y, z, w$  - значения факторов риска, в совокупности оказывающих влияние на изучаемые параметры ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты; данные достоверны ( $p < 0,05$ ), ДИ 95%

Данные таблицы 13 свидетельствуют о сохраняющемся относительно высоком влиянии AGEs, ФНО– $\alpha$ , пг/мл, ИЛ1, пг/мл и существенном влиянии креатинина на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ.

Таким образом, по мере прогрессирования стадии ХБП менялся прогностический вес маркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ-6, ФНО– $\alpha$ ), а также AGEs относительно процессов ремоделирования миокарда ЛЖ. Провоспалительные цитокины и AGEs, обуславливающие процессы ремоделирования миокарда и аорты, снижали свой удельный вес, уступая место прогрессирующей почечной недостаточности по мере нарастания тяжести ХБП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеется тесная взаимосвязь изменений морфо-функциональных параметров ССС - ЛЖ и аорты (ИММЛЖ и Vps) с изменениями гемодинамики, гемопоэза, также с нарастанием значений показателей минерально- костного метаболизма, конечных продуктов гликирования (AGEs) и медиаторов воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- $\alpha$ ) в процессах прогрессирования ХБП от начальной до конечной стадии (C1-C5Д).

По мере прогрессирования стадии ХБП менялся прогностический вес маркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и AGEs относительно влияния их на ремоделирование миокарда ЛЖ и аорты, снижался их удельный вес, уступая место прогрессирующей почечной недостаточности -нарастанию тяжести ХБП.

Таким образом, провоспалительные цитокины и конечные продукты гликирования являются пусковыми факторами ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты на ранних стадиях ХБП; на поздних стадиях ХБП возрастает прогностическое значение параметров минерально-костного метаболизма и показателей нарастающей почечной недостаточности.

## ВЫВОДЫ

1. Кардиоваскулярные осложнения, выявляемые в виде ГЛЖ, аортальной ригидности, артериосклероза и кальциноза резистивных артерий эластического типа, являются неотъемлемой частью прогрессирования ХБП на всех стадиях заболевания (C1-C5Д).
2. В развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, в основе которых лежат процессы артериосклероза и кальциноза аорты и артерий эластического типа, значительную независимую патогенетическую роль играют нарушения минерально-костного метаболизма.
3. В механизмах кальциноза аорты и артерий эластического типа, других сердечно-сосудистых осложнений при ХБП важное патогенетическое значение имеет хроническое персистирующее воспаление, представленное увеличением уровня медиаторов воспаления по мере прогрессирования ХБП.
4. В возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений при различных вариантах ХБП, прежде всего диабетической нефропатии, одна из ключевых ролей принадлежит конечным продуктам гликирования (AGEs), избыточный уровень которых возникает в связи со снижением экскреторной функции почек.
5. Имеется достоверная тесная корреляция между параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps), минерально-костного метаболизма, хронического персистирующего воспаления, концентрацией в крови AGEs и степенью почечной недостаточности у пациентов с ХБП ( $p < 0,05$ )

6. На ранних стадиях ХБП на параметры сердца и аорты более сильное влияние оказывают AGEs и факторы воспаления ( $p < 0,05$ ); на поздних стадиях ХБП более сильное воздействие на параметры сердца и аорты оказывают факторы уремии - высокий уровень креатинина крови и сниженная СКФ ( $p < 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Высокий титр AGEs в крови является ранним маркером и фактором ССО при ХБП. В этой связи исследование уровня AGEs, их коррекцию целесообразно включить в стандарты обследования и лечения пациентов с ХБП.
2. Параметры хронического воспаления, имеющие патогенетически тесную корреляцию с морфо-функциональными изменениями сердца и аорты именно на ранних стадиях ХБП, могут использоваться как ранние маркеры ССО в программы обследования и кардиопротективного лечения пациентов на ранних стадиях ХБП.
3. Систематическое эхокардиографическое исследование морфо-функционального состояния миокарда, а также доплеровское исследование аорты с определением V<sub>ps</sub> или скорости пульсовой волны аорты необходимо для оценки дисфункции аорты и своевременной диагностики и предупреждения ССО при ХБП.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с использованием новых технологий и показателей, таких как вновь выявляемые клеточные факторы кальцификации сосудов (циркулирующие кальцифицирующие клетки, мезенхимальные стволовые клетки Gli1 +, остеокластоподобные клетки и микроРНК), которые могут способствовать росту качества медикаментозной коррекции, предупреждения, а в ряде случаев обратного развития кальцификации сосудов и кардиоваскулярных осложнений у больных на разных стадиях ХБП, включая диализную стадию ХБП С5Д.

С целью предупреждения развития и уменьшения выраженности кальцификации сосудов и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на разных стадиях ХБП наряду с коррекцией анемии, АД, гипергликемии, минерально-костных нарушений представляется перспективным воздействие на хроническое системное воспаление и поиск новых путей снижения уровня AGEs.

Предполагается, что дальнейшие исследования установят нефро- и кардиопротективную эффективность нормализации уровней AGEs и ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  на разных, включая ранние, стадиях ХБП как при ДН, так и при множестве других этио-патогенетических вариантов ХБП.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Икоева, З.Р. Конечные продукты гликирования (AGEs) и воспаление в клинике кардиоваскулярных осложнений и сосудистой кальцификации на разных стадиях хронической болезни почек (С1-С5Д) / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, З.Р. Икоева, И.В. Тедеева, А.А. Гусалов, В.Г. Голоева // Терапевтический архив. - №6. – 2024. – С 593-599. ИФ - 1,559. К - 1.
2. Икоева, З.Р. Клиническое значение продуктов конечного гликирования -AGEs- и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, А.А. Гусалов // Нефрология. - №3. – 2023. – С 68-75. ИФ – 0,549. К - 2.
3. Икоева, З.Р. Клиническое значение сывороточных концентраций уремического токсина индоксилсульфата и факторов воспаления ИЛ-6 и ФНО-а в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3-С5Д стадии / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Г. Голоева, З.Р. Икоева // Терапевтический архив. №6– 2023. – С 468-474. ИФ - 1,559. К - 1.
4. Икоева, З.Р. Обновленные механизмы кальцификации сердечно – сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Г. Голоева, З.Р. Икоева // Нефрология. - №5. – 2020. – С 18-28. ИФ - 0,549.
5. Икоева, З.Р. Роль регуляторов костного метаболизма склеростина и остеопротегерина на поздних стадиях хронической болезни почек / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Х. Боциева, З.Р. Икоева [и др.] // Нефрология. - №6. – 2021. – С 63-70. ИФ - 0,549.
6. Икоева, З.Р. Клиническое значение сывороточных концентраций остеопротегерина и склеростина в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3-С5Д стадии / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Х. Боциева, З.Р. Икоева [и др.] // Терапевтический архив. - №6. – 2022. – С 731-737. ИФ - 1,559. К - 1.
7. Икоева, З.Р. Дисбаланс эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона связан с нарушениями минерально-костного метаболизма и кардиоваскулярными осложнениями у женщин, получающих лечение программным гемодиализом / Н.Г. Малахова, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, З.Р. Икоева [и др.] // Нефрология. - №3. – 2022. – С 72-79. ИФ - 0,549. К - 2.
8. Икоева, З.Р. Взаимосвязь факторов воспаления и процессов кальцификации сосудов и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек на разных стадиях заболевания / В.Г. Голоева, З.Р. Икоева, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов // Сборник научных трудов XII международного форума кардиологов и терапевтов – 2023. - С 18-19.
9. Икоева, З.Р. Роль воспаления в развитии кальцификации сосудов и кардиоваскулярных осложнений при диабетической болезни почек в стадии хронической и терминальной почечной недостаточности (ХБП С3-С5Д) / З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов // Сборник научных трудов XII международного форума кардиологов и терапевтов – 2023. - С 32-33.
10. Икоева, З.Р. Роль конечных продуктов гликирования в развитии кальцификации сосудов и кардиоваскулярных осложнений при диабетической

болезни почек / З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, Ф.У. Дзгоева, О.В.Ремизов// Сборник научных трудов XII международного форума кардиологов и терапевтов – 2023. - С 33-34.

11. **Икоева, З.Р.** Роль воспаления и конечных продуктов гликирования в динамике развития кальцификации сосудов и сердечно-сосудистых осложнений при диабетической болезни почек в стадии хронической и терминальной почечной недостаточности (ХБП С3-С5Д) / З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, Ф.У. Дзгоева // Сборник научных трудов XXII научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» - 2023. – С 115-119.

12. Патент на изобретение «Способ оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетической нефропатией на всех стадиях хронической болезни почек» №2823471.

### Список используемых сокращений:

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДН – диабетическая нефропатия

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИЛ - интерлейкин

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КНТ – коэффициент насыщения трансферрина

ПГД – программный гемодиализ

ПТГ - паратиреоидный гормон

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки

СК – сосудистая кальцификация

ССО– сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ – фракция выброса

ФНО-α - фактор некроза опухоли - альфа

ХБП - хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЩФ – щелочная фосфатаза

AGEs – advanced glycation end products – конечные продукты гликирования

Vps– peak systolic velocity- пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты