

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Икоева Зарина Руслановна

**КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ – AGEs И ВОСПАЛЕНИЕ В
РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА РАЗНЫХ
СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (C1-C5Д)**

3.1.18. - Внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ремизов О.В.

Москва 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	14
1.1 Современные представления о хронической болезни почек.....	14
1.2 Поражение почек при сахарном диабете- диабетическая нефропатия как вариант хронической болезни почек.....	16
1.3 Клиническое значение хронической болезни почек как фактора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.....	19
1.4 Патофизиологические механизмы сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек	25
1.5 Обновленные механизмы сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек	32
1.5.1 Патогенетическая роль воспаления в развитии кальцификации сосудов и кардиоваскулярных осложнений	32
1.5.2 Патогенетическая роль конечных продуктов гликирования advancedglycationendproducts (AGEs) в развитии кардиоваскулярных осложнений.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1 Дизайн научного исследования	43
2.2 Клиническая характеристика больных	44
2.3 Общеклиническое обследование больных	46
2.4 Дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования	
2.4.1 Определение интерлейкина-1 и интерлейкина-6.....	47
2.4.2 Определение фактора некроза опухоли – α	48
2.4.3 Определение интактного паратгормона	48
2.4.4 Определение конечных продуктов гликирования.....	49
2.4.5 Эхокардиографическое исследование	50

2.5 Характеристика консервативной и диализной терапии больных	51
2.6 Методы статистической обработки результатов исследования.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1 Клинико-лабораторные и инструментальные данные в общей группе пациентов и контрольной группе на момент обследования	54
3.2. Особенности клинической симптоматики в общей группе больных с хронической болезнью почек.....	57
3.3 Показатели минерально-костного метаболизма у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек и их взаимосвязь с параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps).....	59
3.3.1 Показатели минерально-костного метаболизма у пациентов на разных стадиях ХБП	59
3.3.2 Взаимосвязь показателей минерально-костного метаболизма с параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps) в группах больных, выделенных в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ и аорты.....	60
3.3.2.1 Взаимосвязи показателей минерально-костного метаболизма с ИММЛЖ в группах больных, выделенных в зависимости от величины ИММЛЖ.....	61
3.3.2.2 Взаимосвязи показателей минерально-костного метаболизма с уровнем Vps в группах больных, выделенных в зависимости от величины Vps	65
3.4 Параметры общей гемодинамики и морфофункциональных показателей ЛЖ у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек	69
3.5 Показатели гемопоэза и обмена железа у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек	70
3.6 Концентрации конечных продуктов гликирования (AGE) на разных стадиях хронической болезни почек и их взаимосвязь с показателями сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps).....	73

3.7 Значения медиаторов воспаления в зависимости от стадии хронической болезни почек и их взаимосвязь с показателями кардиоваскулярной системы (ИММЛЖ, Vps).....	76
3.8 Многофакторный корреляционно-регрессионный анализ между маркерами воспаления, AGEs и параметрами ремоделирования миокарда и аорты	81
3.8.1 Корреляционный анализ между маркерами воспаления, конечными продуктами гликирования и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты.....	82
3.8.2 Многофакторный регрессионный анализ влияния медиаторов воспаления, конечными продуктами гликирования и азотемии на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты.....	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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 [25,85].

Распространенность СД в мире быстро растет и, предположительно, увеличится до 578 миллионов больных к 2030 году. У людей, страдающих СД, значительно увеличивается риск развития множества осложнений, таких как диабетическое поражение почек и сердечно-сосудистые заболевания. У 30-40% пациентов с СД развивающаяся диабетическая нефропатия (ДН) – один из патогенетических вариантов ХБП- является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН), а также ключевым фактором, определяющим выживаемость больных СД. Показано, что ДН является ведущим микрососудистым осложнением СД, связанным с ростом заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [24,155].

Ранним маркером ДН является микроальбуминурия (МАУ), выявляемая приблизительно через 8-9 лет с момента постановки диагноза СД2. Переход микроальбуминурической стадии ДН в протеинурическую в 20-40% случаев занимает около 10 лет, в 20% случаев развивается уремия, а у 5-10% пациентов формируется терминальная почечная недостаточность (ТПН) [2]. Кроме того, уже на момент постановки диагноза у большинства больных выявляется МАУ либо явная протеинурия (ПУ) [11]. Также установлено, что наряду с МАУ, ранними диагностическими признаками ДН являются гиперфльтрация и изменения соотношения альбумин/креатинин мочи. В этой связи, согласно современным требованиям, для предотвращения развития ДН и ее тяжелых осложнений необходимо проводить скрининговое исследование больных с СД с определением МАУ и протеинурии [24].

В основе кардиоваскулярных осложнений, занимающих лидирующую роль среди причин высокой смертности при ДН, так же как при других этио-

патогенетических вариантах ХБП, лежит кальцификация аорты и структур сердца. При этом механизмы развития и прогрессирования сосудистой кальцификации (СК) остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего исследования [8].

За последние годы получено немало данных, раскрывающих особенности и механизмы развития ССО у пациентов с ХБП, включая ДН. Изучению подвергаются структурные изменения миокарда, аорты и других артерий эластического типа, составляющие морфофункциональную основу роста кардиоваскулярной смертности среди пациентов как на разных стадиях ДН (ХБП С1-С5Д), так и при других патогенетических вариантах ХБП в целом [140]. 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 [41,105,158]. 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, что способствует возрастанию частоты и прогрессированию ССО и их неблагоприятных исходов [114,117]. Более того, в последние годы в исследовании кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ДН и при других патогенетических вариантах ХБП более детальному изучению подвергаются относительно новые механизмы развития сосудистой кальцификации, такие как фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) и α -Klotho, индоксил сульфат (ИС), а также другие клеточные факторы кальцификации сосудов (циркулирующие кальцифицирующие клетки, мезенхимальные стволовые клетки Gli1 +, остеокластоподобные клетки и микроРНК).

Среди вновь выявленных факторов СК особое место отводится конечным продуктам гликирования – advanced glycation end products (AGEs)- классу соединений, полученных в результате неферментативной реакции глюкозы с

белками, липидами и нуклеиновыми кислотами. Почки играют важную роль в метаболизме и выведении AGEs. 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 (УТ) [1]. 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. 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 УТ и медиаторы воспаления снижают доступность ряда детоксицирующих ферментов и клиренс данных продуктов, тем самым увеличивая карбонильный стресс и синтез AGEs [2,3,4].

Считают, что высокие сывороточные концентрации AGEs способствуют снижению функции почек, усугублению минерально-костных нарушений и СК, ведущих к росту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности как у пациентов, получающих консервативную, так и заместительную почечную терапию [5,6]. Но механизмы нефро- и кардиотоксического действия AGEs и воспаления остаются до конца не выясненными.

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- α), 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 (С1-С5Д);

- участия хронического персистирующего воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений, связанных с кальцификацией аорты и морфо-функциональными изменениями ЛЖ, на всех стадиях ХБП (С1-С5Д);

- патогенетической роли взаимосвязей нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма [интактный паратиреоидный гормон –(иПТГ), кальций, фосфор, щелочная фосфатаза (ЩФ)], маркеров воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), 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 показана идентичность изменений уровней AGEs, медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), также как показателей костно-минерального метаболизма и изменений сердечно-сосудистой системы при ХБП, обусловленной ДН, и при других этио-патогенетических вариантах ХБП, которые зависели, прежде всего, от стадии ХБП.

Впервые в результате проведенного многофакторного корреляционно-регрессионного анализа (регрессионного, дисперсионного) выявлена более сильная связь AGEs и факторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) 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.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов

Установлено, что у пациентов с ДН и при ряде других этиологических вариантов ХБП, на разных стадиях ХБП, включая корригируемую заместительной почечной терапией (ЗПТ) ТПН, в большинстве случаев определяются структурно-функциональные изменения миокарда (ГЛЖ), явления кальцификации аорты и других артерий эластического типа, приводящие, в конечном итоге, к хронической сердечной недостаточности и смерти больных. При этом, несмотря на более чем пятидесятилетнюю историю изучения кардиоваскулярных осложнений при ХБП, в основе которых лежит кальцификация сосудов и структур сердца, механизмы их развития и эффективные подходы к коррекции до конца не выявлены. В последние годы

обсуждается возможное участия в развитии ССО при ХБП ряда вновь выявленных уремических токсинов - конечных продуктов гликирования белков, липидов, нуклеиновых кислот - 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-α) в возникновении и прогрессировании кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП, с одной стороны. С другой - выявлением взаимосвязей нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма, изменений в маркерах воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), конечных продуктов гликирования – AGEs и параметров сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps) в развитии ССО у пациентов с ДН на разных стадиях ХБП, что приблизит к пониманию основных механизмов кальцификации и развития ССО и разработке их патогенетической терапии и профилактики на разных стадиях ДН и множестве других патогенетических вариантов ХБП (C1-C5Д).

В плане практической значимости настоящее исследование уточняет необходимость динамического контроля и медикаментозной коррекции минерально-костных нарушений, хронического воспаления, гипергликемии, анемии, артериальной гипертензии, начиная с ранних стадий ХБП. Кроме того, предполагается, что дальнейшие клинико-экспериментальные исследования установят нефро- и кардиопротективную эффективность нормализации уровней AGEs и ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α на разных, включая ранние, стадиях ХБП как при ДН, так и при множестве других этио-патогенетических вариантов ХБП.

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

Методология и методы исследования

Данная диссертационная работа является прикладным научным исследованием, направленным на решение актуальной задачи выявления патогенетических особенностей развития кардиоваскулярных осложнений при ХБП, и прежде всего, при ДН на разных стадиях заболевания (ХБП С1-С5Д) с перспективой дальнейшей разработки эффективных методов их лечения и профилактики.

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, в том числе получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ), и контрольная группа - здоровые лица, сопоставимые с основной по полу и возрасту.

Предмет исследования - параметры, отражающие структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, V_{ps}), лабораторные маркеры минерально-костного метаболизма, гемопоэза, а также медиаторы воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), вновь выявленные уремические токсины – AGEs.

В работе использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение, измерение, сравнение), специальные (опросные, инструментальные, получение биологических образцов, иммунноферментный анализ с определением AGEs, медиаторов воспаления, показателей костно-минерального метаболизма), статистическая обработка полученных результатов с использованием многофакторного корреляционного 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-α), 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-α), уровня уремических токсинов (AGEs).

Степень достоверности результатов

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 и публикации

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).

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.).

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 все 7 статей в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus, из них 3 – Web of Science и Scopus. Получена приоритетная справка на изобретение № 2023117230.

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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах компьютерного текста шрифтом Times New Roman, кегль 14 и состоит из следующих глав: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение (заключение), выводы, практические рекомендации, а также списка литературы. Библиографический указатель включает 167 источников из них – 142 зарубежных, 25 российских. Работа содержит 35 таблиц и 18 рисунков.

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.

ГЛАВА 1

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Современное представление о хронической болезни почек

Хроническая болезнь почек (ХБП)- прогрессирующее заболевание, характеризующееся структурными и функциональными изменениями почек, связанными с различными этиологическими факторами. ХБП определяют как снижение функции почек с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² или наличием маркеров поражения почек, таких, как альбуминурия, гематурия или других отклонений от нормы, выявленных с помощью лабораторного тестирования или визуализации, которые сохраняются в течение как минимум 3 месяцев [12,21].

Основные механизмы развития ХБП связаны с системной и внутриклубочковой гипертензией и гиперфилтрацией, протеинурией, с хроническим воспалением (цитокины, ФНО-α), гиперпаратиреозом, анемией, генетическими и рядом других отклонений [11,30,51,71].

Глобальное бремя ХБП является значительным и продолжает расти: примерно 10% взрослого населения в мире страдают той или иной формой ХБП, что приводит к 1,2 миллионам смертей и потере 28 миллионов лет жизни каждый год. По оценкам международных исследований, к 2040 году ХБП может стать пятой по значимости причиной высокой летальности в мире, то есть одним из крупнейших прогнозируемых показателей роста среди всех ее основных причин [21,27,30].

В настоящее время те или иные признаки ХБП выявляют более чем у трети лиц пожилого возраста и у четверти трудоспособного населения России [11,12]. При этом распространенность ХБП различной этиологии значительно

варьируется в зависимости от региона. К ХБП приводит множество нозологий, в том числе СД, острый гломерулонефрит и кистозная болезнь почек, однако причинно-следственные связи их с ХБП до конца не изучены. Так, несмотря на тесную взаимосвязь ХБП и АГ, вопрос о том, является ли гипертензия причиной или следствием ХБП, остается открытым [51,71]. Также обнаружена связь ХБП с предполагаемой причиной - периодическим обезвоживанием, связанным с изменениями климата. Эта возможная причина ХБП неизвестной этиологии подчеркивает потенциальную роль адекватной гидратации как стратегии сохранения функции почек [116].

Установлено, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также прогрессирования ХБП, зависят от уровня альбуминурии и величины СКФ, что определяет необходимость их учета в классификации ХБП. В этой связи современная классификация ХБП выглядит следующим образом: стадия 1 (C1) соответствует СКФ > 90 мл/мин; C2 - 60-89 мл/мин; C3A- 45-59 мл/мин; C3B - 30-44 мл/мин; C4 - 15-29 мл/мин; C5 < 15 мл/мин и по градации альбуминурии (мг/сутки): A1 < 10-29- оптимальная или повышенная; A2 30-299 -высокая; A3 300-1999- очень высокая; A4 > 2000- нефротическая, на основе которых разработана стратификация рисков [11,24,25].

ХБП является признанным значительным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. При этом сосудистая кальцификация, являющаяся морфологической основой кардиоваскулярных осложнений, тесно связана с нарастанием тяжести уремии, а сердечно-сосудистые осложнения, в свою очередь, остаются основной причиной высокой смертности при ХБП [50,83,86]. У большинства больных ХБП протекает бессимптомно до тех пор, пока не становится «запущенной» (т.е. при рСКФ менее 30 мл/мин на 1,73м²). Признаки и симптомы почечной недостаточности возникают в результате прогрессирующей уремии, анемии, объемной перегрузки сердца, нарушений электролитного баланса, минеральных и костных нарушений, ацидоза и при неадекватной терапии нередко приводят к смерти [44]. Основная цель консервативной терапии ХБП-замедлить прогрессирование болезни, продлить додиализный период, достичь максимального качества и продолжительности

жизни больных. Эти стратегии также включают эффективное лечение сопутствующих внепочечных, и прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними осложнений [27,29,35].

Патогенетическая и поддерживающая (симптоматическая) терапия при ХБП включают такие вмешательства, как диета с низким содержанием соли, преобладанием растительной пищи и белков, а также фармакотерапию, включающую модуляторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) и новые нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые используются как эффективные кардиопротективные, нефропротективные, антигипертензивные препараты [23,29,33]. Также считают, что приоритетным должно быть проведение рандомизированных исследований адекватного масштаба для оценки эффективности новых фармакотерапевтических методов замедления прогрессирования ХБП и предотвращения ее осложнений, прежде всего, ССО, особенно на ранних стадиях заболевания.

1.2 Поражение почек при сахарном диабете-диабетическая нефропатия -как вариант хронической болезни почек

ДН – осложнение СД, включающее в себя морфологические изменения ткани почек, такие как узелковый (нодулярный) гломерулосклероз, изменения канальцев, сосудов и интерстиция почек, с развитием гломерулярной гипертензии, патогенетически связанное со стойкой гипергликемией, и проявляющееся микроальбуминурией/протеинурией, постепенным развитием артериальной гипертензии (АГ) и прогрессирующим снижением функции почек [2,125,126].

ДН - одно из классических микрососудистых осложнений СД, признаки которого, как правило, выявляются через 20-40 лет от начала СД1 типа и через 10-15 лет с момента манифестации СД2. ДН является ведущей причиной, приводящей к терминальной стадии ХПН: среди пациентов, получающих программный гемодиализ (ПГД), 40% больных страдают ДН

[22,140]. Как отмечалось ранее, ведущей причиной смерти больных с ДН являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения. В США каждый пятый больной, страдающий СД, не подозревает о наличии данного заболевания [45]. В случае с ХБП у 9 из 10 больных (у 2 из 5 при ХБП С4-С5) диагноз остается не установленным [45,145]. В этой связи неэффективный скрининг и неосведомленность о заболевании препятствуют внедрению адекватных методов терапии и, соответственно, улучшению прогноза заболевания.

Классификация ХБП (см. раздел 1.1) представленная KDIGO (The KidneyDisease: Improving Global Outcomes -инициативы по улучшению глобальных исходов болезней почек), основывалась на СКФ и МАУ [21,32]. В ряде когортных исследований было установлено, что риски прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений, а также летальность, увеличивались соответственно повышению протеинурии (ПУ) или снижению СКФ. Более того, стадии ХБП и категории риска, представленные в классификации KDIGO, определяют частоту скрининга и рекомендуемую терапию. В этой связи на сегодняшний день чаще применяется классификация ДН по величине рСКФ и категории альбуминурии, которая полностью соответствует описанным выше пяти стадиям общепринятой классификации ХБП по СКФ и альбуминурии [24].

Основным звеном патогенеза ДН является стойкая гипергликемия, которая обуславливает накопление конечных продуктов гликирования -AGEs, инициацию оксидативного стресса (ОС), активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7,73], нарастание инсулинорезистентности, а также эндотелиальную дисфункцию [33,36]. Стойкая гипергликемия инициирует ряд важнейших биохимических процессов, патогенетически обуславливающих развитие микроангиопатий. В частности, индукция полиолового пути метаболизма глюкозы приводит к избыточному образованию сорбитола и фруктозы, что способствует нарушению адекватного функционирования сосудистого эндотелия, нефронов, замедлению проведения нервного импульса, подавлению синтеза оксида азота и восстановления глутатиона. Кроме того, запускается неферментативное гликозилирование белков, в том числе входящих

в состав клеточной мембраны, а также активируется протеинкиназа С. Данные механизмы обуславливают сверхэкспрессию провоспалительных цитокинов, факторов роста, в результате чего нарушается внутривисцеральная гемодинамика и преобладают склеротические процессы в почке [71].

Наряду с вышеизложенными патологическими биохимическими явлениями вклад в формирование гломерулярной гиперфилтрации и внутривисцеральной гипертензии на ранних стадиях ДН вносят классические факторы сердечно-сосудистого риска: курение, ожирение, метаболический синдром. Внутривисцеральная гипертензия обусловлена дисбалансом тонуса приносящей и выносящей артериол: дилатация афферентного (под воздействием глюкагона, простациклина, оксида азота, гипергликемии) и констрикция эфферентного сосуда (вследствие избыточной выработки ангиотензина II, тромбоксана A₂, эндотелина, адреналина) способствуют повышению давления в капиллярах клубочка [28,33]. Как следствие, внутривисцеральная гипертензия принимает перманентный характер и развивается системная АГ, которая, в свою очередь, поддерживает интрагломерулярное давление [33]. Таким образом, порочный круг, ведущий к склерозированию клубочков и развитию терминальной стадии ХБП, замыкается.

Другой важнейший механизм прогрессирования ДН до конечной стадии ХБП связан с процессами возникновения и роста МАУ, ведущая роль в которых отводится развитию подоцитопатий. МАУ же рассматривается как один из основных элементов последующего прогрессирования гломерулярного поражения с формированием узелкового (нодулярного) гломерулосклероза, гломерулярного гиалиноза, увеличения мезангиального матрикса и тубуло-интерстициального фиброза [76,102,167]. На данном этапе характерно присоединение ПУ и АГ, запускающих и поддерживающих дальнейшие процессы повреждения почечных структур, ведущих к прогрессирующему снижению функции почек до терминальной стадий почечной недостаточности [33,83,102]. Кроме того, АГ в сочетании с иными характерными для СД механизмами (активация нейрогуморальных систем, эндотелиальная дисфункция, гипер- и дислипидемия, системное воспаление, протромботические

изменения) способствуют значительному возрастанию сердечно-сосудистого риска [23,44].

На этапе гломерулярной гиперфилтрации, продолжительность которого варьируется от 5 до 15 лет, диабетическая нефропатия [103] клинически не проявляется (МАУ отсутствует). В дальнейшем повышенные уровни СКФ снижаются до нормальных, появляется МАУ, прогрессирующая далее до ПУ [134]. В дальнейшем ДН характеризуется развитием ПУ от минимальной до выраженной (может достигать нефротического уровня), возможным появлением микрогематурии, цилиндрурии, усугублением АГ. В дальнейшем развитие ХБП достигает выраженной почечной недостаточности (ХБП С3-С5). При этом, разумеется, клиническая картина включает присущие СД в целом и ДН в особенности многочисленные сердечно-сосудистые осложнения [6,48,65,106], включая ИБС, нарушения ритма сердца, ГЛЖ, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), а также другие макро- и микрососудистые осложнения сахарного диабета [33, 102,134].

Таким образом, ДН-одно из наиболее тяжелых осложнений СД, основные механизмы которого связаны с гипергликемией, ведущей к развитию внутриклубочковой гипертензии и склерозированию клубочков, ведущих к развитию хронической и терминальной почечной недостаточности, то есть к развитию ХБП, вариантом которой является ДН.

1.3 Особенности поражения сердечно–сосудистой системы при хронической болезни почек.

Многочисленными международными исследованиями установлено, что основной причиной высокой смертности при ХБП являются ССЗ [64,144]. Ранняя сердечно-сосудистая смертность при СД и связанным с ним вариантом ХБП - ДН связана с классическими факторами риска, описанными ранее (избыточный вес и ожирение, гипергликемия, дислипидемия, АГ). Также показано, что гипергликемия тесно связана с развитием ССЗ, с прогрессированием сердечной недостаточности и является решающим фактором инициации кардиоренальных осложнений [11,23,116,134]. Ряд наблюдательных

исследований выявил связь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и длительностью течения СД, а также возникновением сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов [53,111,116].

Исследования последних лет выявили новые патогенетические механизмы ССО, связанные с хроническим воспалением, гиперфосфатемией, оксидативным стрессом (ОС), возникающие по мере прогрессирования ХБП и способствующие развитию кальцификации сосудистой стенки [38,72]. Имеющийся значительный интерес к сосудистой кальцификации при ХБП связан с оценкой СК как основного механизма поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) и вызванными им осложнениями. Появляются новые сведения, отражающие процессы развития ССО, однако последовательность изменений в сосудистой стенке по-прежнему подлежит обсуждению и требуют скорого разрешения, так как кальцификация сосудов ведет к увеличению ригидности сосудистых стенок, развитию диастолической дисфункции ЛЖ (ДД), ГЛЖ и, как следствие, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и высокой летальности как при ДН, так и ХБП в целом[1,38,132].

В ходе международных многоцентровых исследований выявлено, что АГ, ГЛЖ и ИБС значительно повышают риск развития внезапной сердечной смерти. К началу заместительной почечной терапии (ЗПТ) ГЛЖ отмечается примерно у 75% пациентов, начиная формироваться при ХБП С3а [88,114,150]. В основе ГЛЖ лежат увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и толщины его стенок вследствие гипертрофии самих кардиомиоцитов, диффузного фиброза эндокарда, а также кальцификации клапанного аппарата сердца и аорты. В результате чего снижается васкуляризация миокарда и формируется ДД ЛЖ [88,151].

У пациентов с ХБП С5Д в процессе сеанса ГД синдиализная АГ и аритмия могут инициировать ангинозные приступы [29]. Стоит отметить, что частота ИБС при ХБП и ДН в несколько раз превышает таковую по сравнению с общей популяцией [74]. Степень АГ и ее длительность – наиболее ранние факторы, которые определяют ММЛЖ и лежат в основе его концентрической гипертрофии. Регресс ГЛЖ после трансплантации почки в условиях адекватного

контроля АД лишь подтверждает значение высоких цифр АД в патогенезе ГЛЖ у пациентов с ДН. Чаще всего встречается натрий-объемзависимая гипертензия, обусловленная задержкой натрия и, соответственно, увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК). Важную роль в регуляции АД занимает активация РААС и эндотелина 1, сочетающаяся с депрессией вазодилатирующих факторов, таких как оксид азота (NO) [119].

Хроническая нагрузка на ЛЖ при увеличении общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), обусловленного активацией РААС, способствует систолическому напряжению стенок ЛЖ, что приводит к концентрической гипертрофии ЛЖ: утолщаются стенки ЛЖ без дилатации его полости. Прогрессирующее снижение эластичности, соответственно, нарушение расслабления миокарда и уменьшение наполнения ЛЖ в диастолу способствуют возникновению ДД. Хроническая нагрузка объемом же обуславливает развитие эксцентрической гипертрофии ЛЖ - дилатации полости без существенного утолщения стенок ЛЖ [121,167]. Встречается также смешанная форма гипертрофии ЛЖ как результат комбинированного воздействия на миокард нагрузки и сопротивлением, и объемом. Она характеризуется значительным утолщением стенок ЛЖ в сочетании с дилатацией его полости [121].

Еще один важнейший фактор кардиоваскулярных осложнений при ХБП - нефрогенная анемия, степень тяжести которой возрастает по мере прогрессирования стадии ХБП, способствует развитию ГЛЖ и значительно отягощает течение ИБС. Механизмы развития нефрогенной анемии включают недостаточную выработку почками эритропоэтина, дефицит железа, уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремической интоксикации, а также кровопотери (остатки крови в экстракорпоральном контуре при проведении процедур гемодиализа, кровотечения различного генеза у пациентов с ХБП С5Д) [90,104]. Установлено, что при анемии компенсаторно возрастает частота сердечных сокращений – возникает тахикардия, способствующая относительной гипоксии миокарда. В этой связи становится более ясным кардиопротективное действие коррекции анемии, которая, в том числе, способствует регрессу ГЛЖ [90,96,110].

Значительным гемодинамическим фактором прогрессирования ГЛЖ является атеросклероз. При гистологическом исследовании резистивных сосудов эластического типа выявляются фиброзно-эластическое утолщение интимы и кальцификация меди, без липидных отложений. В эксперименте у животных данные патологические явления выявляются даже при отсутствии артериальной гипертензии. УЗ – исследование регистрируют утолщение интимы и меди аорты и более мелких артерий, степень которого коррелирует с возрастом, а также концентрацией фосфора и ПТГ в крови [46,72,108].

Медиальный кальцифицирующий склероз – процесс концентрический, более выраженный при СД2 типа в сравнении с иными причинами развития ХБП. Некоторые механизмы кальцификации меди схожи с таковыми при интимальной кальцификации. Особенностью кальцификации меди является деградация богатого эластином матрикса. Образованные в стенке сосудов кальцифицированные кристаллы блокируют эластиновые волокна, разрушая последние, что провоцирует атеросклероз, разрыв атеросклеротических бляшек и остеогенную дифференцировку СГМК [51,129]. Разрушение эластиновых волокон предрасполагает к гипертрофии ЛЖ и прочим фатальным сердечно-сосудистым заболеваниям [81].

У пациентов с ХБП кальцификация сосудов значительно чаще распространена в сравнении с общей популяцией и имеет более раннее начало и большую скорость прогрессирования. Выделяют минеральную и клеточную (процесс схож с остеогенезом) стадии сосудистой кальцификации. Существует несколько основных факторов риска: ХБП-ассоциированное расстройство минерально-костного метаболизма, воспаление, ОС и уремическая интоксикация, которые способствуют ускоренной кальцификации и увеличению риска развития и прогрессирования ССЗ. Активность процессов кальцификации отражают матриксные пузырьки, присутствующие в кальцифицированных участках сосудов, пораженных атеросклерозом, которые связаны с образованием нерастворимых прочных кристаллов гидроксиапатита [20,62,123], а также наличие участвующих в кальцификации, мультипотентных стволовых клеток [74].

Следствием артериосклероза, возникающего при кальцификации артерий эластического типа, и прежде всего наиболее крупной из них – аорты- является нарушение демпфирующей функции артерий, отвечающей за непрерывность кровотока в диастолу благодаря формированию волны отражения в сосудах эластического типа. Как следствие, возрастает постнагрузка ЛЖ и развивается ГЛЖ [27].

Склеротические изменения при ХБП развиваются преимущественно в аорте и коронарных артериях. Артерии мышечного типа поражаются в меньшей степени. Характерно расширение просвета артерий с одновременной гипертрофией их стенок, утолщением интимы и меди, а также кальцификацией последней, что в комплексе приводит к повышению жесткости сосудистой стенки [27]. При ДН увеличение жесткости стенок артерий возникает на додиализной стадии и достигает максимума у пациентов, получающих ЗПТ (гемо- или перитонеальный диализ) [95].

Для оценки демпфирующей функции аорты, состояния ее стенки, просвета аорты определяют пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (V_{ps}) посредством дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера [8,91]. На скорость кровотока в аорте влияют возраст больного и индивидуальные особенности сосудистой стенки, ее тонус, уровень АД. При атеросклерозе увеличивается скорость пульсовой волны преимущественно по сосудам эластического типа. При гипертонической болезни (ГБ) ввиду повышения АД и сосудистого тонуса увеличение скорости пульсовой волны фиксируется по обоим типам сосудов - мышечного и эластического. Скорость распространения пульсовой волны в артериях коррелирует с увеличением сопротивления артериальных стенок и уменьшением их растяжимости [33,99]. Кроме того, чрезмерная жесткость стенок артерий способствует повышению пульсового АД (ПАД - разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением). Регистрацию скорости распространения пульсовой волны в сосудах производят с целью оценки эластичности сосудистой стенки для прогнозирования возникновения и прогрессирования ССО [8,115].

В формировании ГЛЖ, тесно связанной с развитием систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, немалую роль играют предсердный натрийуретический пептид, синтезируемый кардиомиоцитами и обладающий гипертрофическим эффектом, прямое действие на миокард ангиотензина II, альдостерона и медиаторов симпатической нервной системы [109].

Основными проявлениями ХСН при ХБП выступают диастолическая и систолическая дисфункция миокарда [74]. При диастолической дисфункции ввиду увеличения жесткости и изменения растяжимости миокарда ЛЖ ретроградно повышается давление в левом предсердии и легочных венах. Диагностируется ДД при помощи эхокардиографии в доплеровском режиме с измерением времени изоволюмического расслабления ЛЖ [74,92]. На более поздних стадиях ХБП ДД приводит к развитию систолической дисфункции ЛЖ (снижение сократительной способности миокарда). Систолическая дисфункция наиболее неблагоприятна и в большинстве случаев развивается у пациентов при ХБП С5-5Д [142].

Для ХБП в целом характерным является небольшое повышение концентрации тропонинов I и T, наиболее специфичных в отношении сердечной мышцы. Тропонины – глобулярные белки, расположенные между нитями актина в миокарде и скелетной мускулатуре, которые, структурно модифицируясь под воздействием кальция, способствуют соединению актина с миозином, соответственно, опосредуют мышечное сокращение [74,91].

В случае повреждения миокарда тропонины I и T в больших количествах выходят в системный кровоток. Уровень их повышения прямо отражает объем поражения миокарда. Экспериментально выявлено, что концентрации высокочувствительного тропонина T коррелируют с заболеваемостью ХСН в когорте пациентов, страдающих ХБП [143].

Таким образом, варианты поражения ССС при ХБП многочисленны, разнообразны по механизмам, но основу большинства из них составляют атеросклеротические и артериосклеротические изменения резистивных артерий эластического типа, в основе которых лежат характерные для ХБП нарушения костно-минерального (или фосфорно-кальциевого) обмена, ведущие к

кальцификации сосудов, повышению их ригидности и снижению эффективности в регуляции системного кровотока - демпфирующей функции

1.4 Механизмы развития сосудистой кальцификации– патогенетической основы кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек

При ХБП прогрессирующее снижение функции почек приводит к нарушениям минерального и костного метаболизма, которые называют вторичным гиперпаратиреозом. Увеличение уровня сывороточного ПТГ связано со снижением Са и кальцитриола в крови и /или повышением уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и фосфата в сыворотке, с различными другими метаболическими нарушениями, такими как ацидоз, недоедание, воспаление и накопление уремических токсинов, способствующих кальцификации сосудов, являющейся следствием дисбаланса между многочисленными ингибиторами и промоуторами минерализации мягких тканей [19, 27,91].

Сосудистая кальцификация (СК) широко распространена у больных с ХБП и встречается и у молодых пациентов с ТПН при отсутствии типичных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как АГ или дислипидемия [21,65,91,141]. СК характеризуется отложением и накоплением солей кальция (Са) и фосфора (Р) в стенке артерий. Кальцификация медиального слоя артерий (медиа) способствует повышению жесткости стенки сосудов, увеличению скорости распространения пульсовой волны, повышению АД вследствие увеличения общего периферического сопротивления и, в отличие от поражения интимы, не вызывает окклюзии артерий [27].

Кальцификация коронарных артерий вызывает снижение резерва коронарного кровотока, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты возникновения неблагоприятных кардиальных событий, а также возрастанию сердечно-сосудистой смертности [19,92]. Следует отметить, что более распространенной формой кальцификации сосудов пациентов с ХБП является кальцификация медиа, поражение которой является основной причиной

сердечно-сосудистой летальности [91,141]. По установленным данным, у большинства пациентов с поражением почек СК инициируется на 10–20 лет раньше по сравнению с общей популяцией. Распространенность СК на додиализных стадиях ХБП достигает 80%, а на старте ЗПТ – 100% [51,156]. Важно отметить, что процессы кальцификации у больных с идентичными факторами риска (прием препаратов кальция, возраст и другие) выражены в разной степени [8,13].

В норме сосудистая стенка защищена от избыточных концентраций Са и Р рядом естественных ингибиторов: фетуин-А и пирофосфат препятствуют переходу растворимых аморфных соединений фосфата кальция- Са/Р- в стабильные кристаллы гидроксиапатита. В стенке сосудов в норме синтезируется пирофосфат – ингибитор минерализации, а в печени экспрессируется фетуин-А, являющийся кальций-связывающим белком, который также в большом количестве обнаружен в сыворотке эмбрионов. К основным функциям фетуина-А относятся: стимуляция фагоцитоза, избавление крови от избытка кальция и фосфора, предотвращение осаждения фосфата кальция в сосудах [41]. У пациентов на программном гемодиализе в связи с хроническим воспалением снижен уровень фетуина-А, что коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой смертности. В условиях дефицита фетуина-А у экспериментальных мышей, в отличие от контрольных, при наличии высокоминерализованной и богатой витамином D диеты развивается массивная эктопическая кальцификация [89,149].

Повышение концентрации в крови Са и Р играют ведущую роль в механизме СК. В стенке сосудов повышенные уровни Са и Р приводят к превращению сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) в остеохондрогенные: морфологически данное явление характеризуется потерей сократительных маркеров, а также повышением экспрессии генов, стимулирующих рост костной ткани, таких как BMP2 (bonemorphogeneticprotein – костный морфогенетический белок2), RUNX2 (runt-related transcription factor – связанный с карликовостью транскрипционный фактор2) и TNAP (tissue non specific alkaline phosphatase – тканевая неспецифическая ЩФ). Установлено, что

сверхэкспрессия TNAP способствует гидролизу пиррофосфата – ингибитора кальцификации. Активность BMP2 инициирует трансформацию гладкомышечных клеток медиального слоя в остеобластоподобные клетки [36,51,87,148].

Несмотря на то, что кальций и фосфаты индивидуально и синергетически индуцируют остеохондрогенный переход СГМК, ключевая роль в развитии патологического процесса отводится именно Са [12,127]. Незначительное увеличение концентрации Са на фоне повышенного уровня фосфатов приводит к СК [127,142]. Кальций, откладываясь в сосудах, способствует снижению антикальцифицирующих маркеров, а также запускает механизм оксидативного стресса - ОС. Однако точный механизм инициации гиперкальциемией трансформации СГМК в остеобластоподобные остается неизвестным [132].

Даже при сохранной функции почек повышенный уровень Р крови ассоциируется с сердечно-сосудистой смертностью и кальцификацией коронарных артерий, что позволяет предположить, что фосфаты играют значительную роль в развитии внекостной кальцификации. СК – процесс, продолжающийся и при восстановлении нормального уровня Са и Р [132]. Накопление фосфатов в результате снижения почечного клиренса и развития вторичного гиперпаратиреоза играет ключевую роль во внекостной кальцификации. Фосфатемия экспрессирует остеогенные гены *in vitro* [37]. Обнаружено, что чрезмерно высокие уровни циркулирующего неорганического фосфата вызывают апоптоз гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Процесс кальцификации сосудистой стенки имеет много общих черт с остеогенезом. В качестве подтверждения данной гипотезы рассматриваются обнаруженные в пораженных участках сосудов внеклеточные матриксные пузырьки, которые участвуют в формировании нерастворимых кристаллов гидроксиапатита в костной ткани [47].

Экспрессия в кальцифицированных участках сосудистой стенки генов, стимулирующих рост костной ткани (BMP-2 и BMP-4) связана с потерей СГМК способности к сокращению, а также приводит к гиперпродукции ЩФ, коллагена I типа и остеокальцина (белок костного матрикса, связывающий кальций и

гидроксиапатиты) [72]. BMP-2 посредством активации RANKL (receptor activator of nuclear factor kappaB – рецептор активатор нуклеарного фактора NF-kB) NF-kB (nuclear factor kappaB – ядерный фактор каппа В) инициирует синтез остеокластов и продукцию макрофагального колониестимулирующего фактора [72,158].

Как и при остром повреждении почечных канальцев, так и при ДН, в собирательных трубочках снижается выработка морфогенетического белка BMP-7, ответственного за адекватное развитие скелета, сетчатки и почек. BMP-7 оказывает протективный эффект при сосудистой кальцификации, так как приводит к снижению сывороточной концентрации фосфора, увеличивая объем его распределения, а BMP-2 и BMP-4, напротив, ускоряют явления кальцификации сосудов [7,163].

Как отмечалось ранее, при ХБП существует множество триггеров, активирующих сосудистую кальцификацию (преимущественно меди): воспалительные цитокины, уремические токсины, гиперкальциемия и гиперфосфатемия [153,164]. Накопление активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов в сосудистой стенке может ускорять экспрессию RUNX2 и BMP-2, стимулирующих проявление остеохондрогенного фенотипа СГМК [36,92,163]. Как правило, действие факторов кальцификации уравнивается ингибирующими кальцификацию факторами по механизму обратной связи. К примеру, MGP (matrix glaprotein – матриксный г-карбоксиглутаровокислый протеин) – ингибитор BMP-2, экспрессируемый в СГМК, блокируется при ХБП. Было показано, что в отсутствии ингибиторов СК ускоряются явления кальцификации сосудов [7].

Остеохондрогенный переход СГМК напрямую связан с секрецией прокальцинирующего матрикса, богатого коллагеном 1 типа и синтезом металлопротеиназ 2 и 9, способствующих деградации эластина. Пептиды эластина легко подвергаются кальцификации, образуя нерастворимые соли кальция. Апоптотические тела, полученные из СГМК, способствуют образованию кристаллов гидроксиапатитов, а свободная ДНК поврежденной

артериальной стенки является молекулярной матрицей для осаждения солей кальция и фосфора [127,136].

СК— это активно регулируемый гладкомышечными клетками процесс. СГМК, обладая сократительной функцией, реагируют на множество медиаторов, таких как ацетилхолин и норадреналин, для экспрессии своего фенотипа. Однако, в отличие от других мышечных клеток, гладкомышечные клетки сосудов окончательно не дифференцируются, демонстрируя фенотипическую пластичность, зависящую от факториального окружения. Ранее существовало мнение, что после прекращения действия какого-либо триггера, СГМК обращались к своему исходному, генетически детерминированному, сократительному фенотипу. Однако последние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гладкомышечные клетки способны представлять весь доступный им спектр фенотипов (остеохондрогенный, адипоцитарный и тип пенистых отложений) клеток в зависимости от своего факториального окружения [129,162].

Наиболее распространенным и тяжелым вариантом нарушения минерально-костного обмена является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). При обследовании 197 пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, G. Coen et al. обнаружили, что у больных с высокими показателями ПТГ явления сосудистой кальцификации более распространены, чем у лиц с более низкими и нормальными значениями ПТГ [14,37,136]. Тем не менее, итогом других, более поздних исследований непосредственного влияния уровня ПТГ на прогрессирование поражения сосудистой стенки выявлено не было [163].

Стоит отметить влияние факторов риска, таких, как α -Klotho и FGF-23 (fibroblast growth factor-23 - фактор роста фибробластов-23), а также дисбаланс кишечной микрофлоры на возникновение и прогрессирование сосудистой кальцификации [8,14].

α -Klotho представляет собой мембраносвязанный белок, вырабатываемый почками, паращитовидными железами и поступающий в кровоток в растворимой форме, основной функцией которого является

поддержание нормальной концентрации фосфора в крови путем ингибирования реабсорбции последнего в проксимальных канальцах и усиления выведения его с мочой. Утверждение о выработке фактора α -Klotho сосудистой стенкой остается спорным [78].

FGF-23- белок, синтезируемый остеоцитами, остеобластами, остеокластами, который, образуя ось с рецептором FGFR, ко-рецептором α -Klotho, ингибирует реабсорбцию фосфора, а также блокирует экспрессию 1 α -гидроксилазы в почках, в результате чего снижается образование кальцитриола и повышается выработка ПТГ паратиреоцитами. Стоит отметить, что уровень FGF-23 обратно коррелирует с концентрацией ингибитора кальцификации – фетуином-А [41,127,128].

Экспериментально доказано, что воздействие фактора α -Klotho на ГМК сосудистой стенки подавляет остеохондрогенный переход СГМК. У α -Klotho дефицитных мышей экспериментально подтверждена значительно более распространенная кальцификация мягких тканей, по сравнению с особями с избыточной выработкой α -Klotho. Аналогичную картину в СГМК продемонстрировали исследования в условиях нокдауна α -Klotho [78,128].

Путем образования лиганд–рецепторного комплекса с FGFR1 (рецепторная изоформа 1 FGF) α -Klotho нивелирует кальцификацию сосудов, что продемонстрировано на Рi-мезенхимальных стволовых клетках костного мозга человека; избыток FGF-23 наряду с дефицитом α -Klotho связывают с неблагоприятными исходами у пациентов с ХБП; экзогенный FGF-23 препятствует кальцификации сосудов в культивируемых ГМК, однако нокдаун α -Klotho подобную опосредованную защиту нивелирует, что может говорить о возникновении сосудистой резистентности к FGF-23 при условиях дефицита α -Klotho у пациентов с ХБП [97].

Кроме того, высокие уровни FGF-23 ассоциируются с атеросклерозом коронарных артерий и гипертрофией миокарда левого желудочка [51,54,128].

S. Singh et al. выявили стимулирующее влияние FGF-23 на экспрессию ИЛ-6 и С-реактивного белка печенью путем активации FGFR4, а, соответственно, использование изоформ антител, специфически блокирующих FGFR4, снижает

уровни данных цитокинов в крови. Кроме того, выявлено, что применение кальцитриола снижает уровень ИЛ-6 у пациентов с ХБП С5Д [52].

Исследования механизмов СК самых последних лет показали, что дисбаланс кишечной микрофлоры способствует выработке уремических токсинов, продуцируемых бактериями, таких как индоксилсульфат (ИС), паракрезилсульфат (PCS), паракрезолсульфат, р-крезол и другие, которые усугубляют процессы кальцификации сосудов, в том числе, путем усиления процессов хронического воспаления, оксидативного стресса и другими невыявленными пока путями. Данные метаболиты, попадая в кровоток через поврежденный кишечный барьер, в норме выводятся почками, а их задержка при прогрессирующей почечной недостаточности при ХБП связана с процессами ремоделирования сосудов, усугублением ССО и патологии почек [68,84].

Большинство исследователей считают, что дисбиоз кишечника участвует в возникновении и развитии сахарного диабета и ДН, что может быть обусловлено индукцией резистентности к инсулину и длительным хроническим воспалением при СД. В исследованиях дисбаланс кишечной микрофлоры изучался у пациентов с СД и у лиц без данной патологии [141]. Было установлено, что дисбиоз кишечника связан с резистентностью к инсулину, нарушениями липидного обмена и артериосклеротическими процессами [161]. Установили, что помимо влияния на инсулинорезистентность, существуют и другие пути развития СД и ДН [161].

Таким образом, процессы СК при ХБП сложны и многообразны, включают взаимодействие факторов индукции и подавления процессов кальцификации сосудов, среди которых ведущая роль отводится избыточному содержанию Са и Р в крови, участвующим как в непосредственном отложении ионов в сосудистой стенке, так и в процессах остеобластной трансформации СГМК при нарушении костно-минерального метаболизма, представленного вторичным гиперпаратиреозом при ХБП.

1.5 Обновленные механизмы кальцификации сосудов и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек

1.5.1 Роль воспаления в развитии сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек

Связь хронического воспаления с ХБП изучалась в ряде исследований [31,42,61]. В настоящее время обнаружено несколько механизмов активации воспалительных реакций, таких как с участием p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinases - митоген-активируемая протеинкиназа p38), ИЛ6/JAK (janus kinases-янускиназа)/преобразователь сигнала, STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3) [42,118,163]. ХБП инициирует воспалительный процесс в сосудистой стенке, что характеризуется повышением концентрации маркеров воспаления в крови [63,117,161]. Цитокины являются небольшими белками (15–20 кДа), играющими важную эффекторную и информационную роль, участвуют в аутокринной, паракринной и эндокринной передаче сигналов [118,122,138]. Несмотря на ограниченную биологическую активность, обусловленную коротким периодом полураспада, при необходимости могут проявлять и системные эффекты. Острая фаза воспаления, как правило, кратковременна, однако стойкая стимуляция биологическими, химическими или физическими раздражителями, а также неадекватная реакция иммунной системы на аутоантигены, могут привести к развитию хронического воспаления [31]. Возможная связь цитокинов с ДН была обнаружена около 30 лет назад при ХБП [100]. Кроме того, на животных моделях показано, что оксидативный стресс-ОС, встречающийся практически у всех пациентов с ХБП, достоверно коррелирует с повышением маркеров воспаления [117,124].

Одной из важнейших групп цитокинов, за экспрессию которых отвечают лейкоциты, являются интерлейкины (ИЛ). ИЛ разделены на семейства, взаимодействующие с разными рецепторными комплексами. Наиболее важными являются: суперсемейство ИЛ1, семейство ИЛ6, ИЛ10, ИЛ12 и ИЛ17 [118,152].

Выявлено, что повышение уровней провоспалительных маркеров, таких как ИЛ6 или ФНО-а, связаны со значительно возрастающим риском смертности от сердечно-сосудистых осложнений, в частности ИМ [118,160].

В последнее время с целью коррекции воспаления при ХБП в качестве потенциальной терапевтической мишени рассматривают ИЛ1. ИЛ1 β является одним из наиболее изученных. За его транскрипцию ответственны толл-подобный рецептор, рецептор ИЛ1 либо ФНО-а [77,120]. ИЛ-1 индуцирует синтез ИЛ6, что независимо связано с увеличением смертности у пациентов, находящихся на гемодиализе и на преддиализных стадиях ХБП [118,122].

R.Buckley et al. пришли к выводу, что ИЛ1 может являться потенциальным ключевым медиатором воспаления при сердечной недостаточности и ХБП, т.к. в ходе их исследования наблюдалось снижение концентрации маркеров воспаления после использования Анакинры – рекомбинантного антагониста человеческого рецептора ИЛ1 [35,77,120].

Следует отметить, что ингибирование ИЛ1 β показало многообещающие результаты на моделях животных с различными заболеваниями почек и было связано со значительно более низкой частотой повторных сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, ИЛ1 β инициирует пролиферацию мезангиальных клеток [13,77]. Экспериментально доказано, что мезангиальные клетки почек крыс после инкубации с рекомбинантным ИЛ1 стимулируют продукцию простагландина E2 в ответ на воздействие ангиотензинаII [35], что, вероятно, связано с нарушением внутриклубочковой гемодинамики.

W. Tsai-Hung et al. выявили, что ингибирование ИЛ1 у пациентов с ХБП улучшает противовоспалительные и антиоксидантные свойства содержащей липопротеины высокой плотности (ЛПВП) фракции плазмы [35,120].

Экспериментальные данные подтверждают связь воспаления с сосудистой кальцификацией. К примеру, ФНО-а, наряду с ИЛ1, стимулирует минерализацию, остеохондрогенный переход, апоптоз СГМК, снижает биодоступность пиррофосфата. Системное воспаление также способствует кальцификации сосудов [92,100,148].

ИЛ6 является наиболее изученным при патологии почек цитокином; он известен своими провоспалительными эффектами, включая стимуляцию В-лимфоцитов и индукцию белков острой фазы, а также участием в метаболических и регенеративных процессах. ИЛ6 вносит вклад в развитие аутоиммунных заболеваний, например таких, как ревматоидный артрит [122]. Когортное исследование среди пациентов с ХПН продемонстрировало связь между повышением уровня ИЛ6 и снижением расчетной СКФ [18,69]. Основным патогенетическим механизмом, посредством которого ИЛ6 участвует в развитии, прогрессировании, а также возникновении осложнений ХБП, является атеросклероз (АС). У пациентов, получающих ЗПТ методом ПГД, уровень ИЛ6 коррелирует с повышенной жесткостью стенки аорты, а также увеличенной скоростью каротидно-бедренной пульсовой волны [69,118]. При определении ИЛ6 у южноафриканских пациентов с ХБП было выявлено, что высокие уровни ИЛ6 связаны с наличием распространенных каротидных АС-бляшек, что обуславливалось полиморфизмом -174G/C в гене ИЛ6 [49].

Другим возможным эффектом ИЛ6 является увеличение экспрессии FGF23 при ХБП, что связано с повышенной смертностью у этой категории пациентов [42]. Определена роль ИЛ-6 в эритропоэзе: у пациентов, получающих ЗПТ методом ПГД, со сниженной реакцией на терапию стимуляторами эритропоэза, выявлены более высокие значения ИЛ6 [49].

Ряд недавних исследований демонстрируют противоречивые результаты относительно роли ИЛ6 в развитии и прогрессировании почечной дисфункции. М. Salimii соавт. протестировали несколько маркеров воспаления в исследовании in Chianti, где уровни ИЛ6 в начале исследования или их изменение во время наблюдения не были значимо связаны с функцией почек у пожилых людей [52].

Исследование К. Maniatis et al. выявило увеличение содержания ИЛ6 у пациентов с ИБС, что позволило предположить наличие взаимосвязи между прогрессированием ИБС и сосудистым воспалением. ИЛ6 уменьшает выработку в печени фетуина-а, который образует временные растворимые соединения с Са и Р, тем самым способствуя кальцификации сосудов [52].

Некоторые исследователи описывают активацию провоспалительных цитокинов как проостеогенных факторов у пациентов с начальными стадиями ХБП. У пациентов, получающих ПГД, повышается уровень сывороточного ИЛ6, который является независимым относительно модифицируемым фактором риска общей смертности. Повышенные показатели маркеров воспаления были обнаружены у пациентов еще до начала заместительной почечной терапии [69].

ИЛ6 выполняет роль колониестимулирующего фактора, активирует Т- и В-лимфоциты. У пациентов с ДН регистрируется повышенная концентрация ИЛ6, которая достоверно коррелирует с толщиной базальной мембраны капилляров клубочка при диабетической гломерулопатии [69,118]. В когорте больных СД2 фиксируемый в моче уровень ИЛ6 был связан с прогрессированием ДН [18]. Кроме того, матричная РНК (мРНК) ИЛ6 экспрессируется на клетках гломерулярного эпителия и интерстициальных клетках у пациентов с СД2 и ДН, что может быть связано с мезангиальной пролиферацией и повреждением почек. Следует отметить, что уровень экспрессии мРНК ИЛ6 связан с тяжестью мезангиального поражения, характерного для ДН [56].

Исследования показали, что ИЛ6, ФНО- α , ИЛ1 наряду с онкостатином М, участвуют не только в остеохондрогенном переходе сосудистых клеток, но и в высвобождении кальцифицирующих матриксных везикул [35,42,51]. Дело в том, что образование нанокристаллов Са/Р в сосудах при ХБП стимулирует макрофаги к выработке провоспалительных цитокинов, что усугубляет явления кальцификации сосудов [8,127]. Наряду с секрецией провоспалительных маркеров, высокие концентрации Са/Р также побуждают макрофаги к высвобождению везикул, имеющих протеомный профиль, аналогичный везикулам, высвобождаемым остеобластами. Ионы кальция и фосфора, поступающие в матриксные везикулы через фосфатные каналы, образуют комплексы кальция с фосфором, которые, накапливаясь, образуют первичные кристаллы гидроксиапатита. Кристаллы гидроксиапатитов продолжая расти, разрывают мембрану везикул и образуют петрифицированные участки [35, 42, 46].

Стоит отметить, что ФНО- α также играет важную роль в кальцификации сосудов. Одним из возможных механизмов воздействия его при ХБП является стимуляция повышения концентрации FGF23, регулирующего гомеостаз солей фосфора и, как следствие, вызывающего минеральные и костные нарушения, что, в свою очередь, связано с увеличением смертности у пациентов с ХБП [54,156].

Некоторые исследования выявили повышение уровня ФНО- α у больных СД по сравнению со здоровыми лицами, при этом его концентрации возрастали при прогрессировании ДН [54]. Повышение растворимых TNFR (tumor necrosis factor receptor superfamily —рецептор из надсемейства рецепторов ФНО- α) также независимо предсказывало сердечно-сосудистые заболевания и смертность у пациентов с ДН [160]. Возрастающий уровень циркулирующих TNFR указывает на снижение рСКФ и прогрессирование ХБП вплоть до терминальной стадии [160]. Исследование на мышах продемонстрировало, что блокада ФНО- α при ДН обеспечивает некоторую нефропротекцию, выражающуюся в снижении протеинурии и уровня сывороточного креатинина. О влиянии концентраций TNFR на снижение фильтрационной способности почек сообщалось и в исследовании Heart and Soul [54,81]. Выявлено, что более высокие уровни ФНО- α в сыворотке крови являются потенциальными биомаркерами для оценки тяжести патологии почек, поскольку связаны с уровнем ПУ и стадией ХБП [54].

При ДН провоспалительный эффект ФНО- α обусловлен влиянием его на дифференцировку иммунокомпетентных клеток, цитотоксичность последних в отношении почечного эпителия, индукцию апоптоза, увеличение проницаемости сосудистого эндотелия и интенсификацию окислительного стресса, а также изменение внутриклубочковой гемодинамики. ФНО- α активирует биологическую передачу сигналов посредством соединения с рецепторами TNFR1 и TNFR2 [92,117,161]. У пациентов с ДН концентрация ФНО- α в сыворотке крови и моче значительно повышена и тесно связана с МАУ [54,160]. Также у пациентов с ДН, включенных в исследование NEPTUNE, гломерулярная экспрессия ФНО- α обратно коррелировала с рСКФ, чего нельзя заключить ни об экспрессии рецептора фактора некроза опухоли 1 (TNFR1), ни - TNFR2. Однако

в когорте пациентов с СД1 типа с нормо- и микроальбуминурией (2-е исследование почек Джослина) растворимые в сыворотке TNFR1 и TNFR2 были тесно связаны со снижением рСКФ, независимо от МАУ и ПУ [160].

В исследуемых когортах пациентов с СД2 (ACCORD) и прогрессирующей ДН (VA-Nephron-D) выявлена связь между повышением концентраций TNFR1 и TNFR2 и KIM-1 (KIM-1 –kidney injury molecule-1, молекула повреждения почек-1); риск неблагоприятных почечных исходов был значительным в обеих когортах [54]. В пользу внутрипочечной продукции ФНО-а говорит отсутствие корреляции между его концентрацией в сыворотке крови и в почечных клубочках [92].

Обызвествленные сосудистые клетки, инкубированные с увеличивающимися концентрациями ФНО-α, демонстрировали дозозависимое увеличение активности ЩФ и отложения солей кальция. Также было показано, что ФНО-а стимулирует экспрессию в мезенхимальных клетках BMP-2. Индуцированный на животных экспериментально СД вызывает адвентициальную сосудистую воспалительную реакцию, характеризующуюся повышенной экспрессией ФНО-а.

Таким образом, в настоящее время ФНО-а, также как ИЛ1 и ИЛ6, рассматривают в качестве факторов, опосредующих кальцификацию сосудов и ССО при СД, ДН и ХБП [101,160].

1.5.2 Влияние конечных продуктов гликирования (AGEs) на сосудистую кальцификацию и сердечно-сосудистые осложнения при хронической болезни почек

Конечные продукты гликирования-advanced glycation end products (AGEs)-соединения, образованные в результате необратимой неферментативной реакции Майяра – взаимодействия глюкозы и других редуцирующих углеводов с аминогруппой белков, липидов и нуклеиновых кислот. Стойкая гипергликемия при СД приводит к образованию и накоплению AGEs в условиях прогрессирующего снижения СКФ при ДН и ХБП. Установлено, что AGEs,

взаимодействуя со своими рецепторами R-AGE, способствуют снижению почечных функций и возрастанию риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ТПН. Ось AGE-RAGE предположительно играет основную роль в феномене метаболической памяти, заключающемся во влиянии на прогрессирование ССО предшествующего контроля гликемии. Вместе с тем установлено, что уровень AGEs увеличивался как при СД, так и без него [7,112,130]. Лиганд-рецепторный комплекс AGE-RAGE стимулирует и ускоряет остеохондрогенный переход СГМК активацией сигнального пути p38/MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа) с последующей экспрессией транскрипционного фактора NF-κB, что приводит к кальцификации сосудистой стенки. Кроме того, повышенные уровни AGEs обуславливают усиление оксидативного стресса (ОС), поддерживающего их высокие концентрации, а также инициацию апоптоза СГМК [25,54,112].

У пациентов с ХБП, даже при незначительном снижении функции почек, наблюдается повышенная жесткость артерий, которая является проявлением кальцификации и сосудистым биомаркером, связанным с независимым риском ССЗ [8,40, 127]. Процесс развития кальцификации сосудов и его последствия являются результатом накопления уремических токсинов, ведущего к воспалению сосудов, эндотелиальной дисфункции и усилению ОС. Вместе с другими уремическими токсинами AGEs вносят свой значительный вклад в развитие уремической васкулопатии. Так, AGEs индуцируют артериальную жесткость за счет снижения экспрессии эндотелиальных синтаз оксида азота (NO), что приводит к дисфункции эндотелия и активации провоспалительного ответа, что в дальнейшем ведет к перекрестному связыванию молекул медиального коллагена и остеогенной дифференцировке СГМК, что является ключевым механизмом кальцификации меди сосудов [36,119,130]. Что касается кальцификации интимы сосудов, связанной с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца, то установлено, что AGEs коррелируют с маркерами кальцификации коронарных артерий как у пациентов с ХБП, так и у пациентов с ТПН и высокой частотой атеросклеротического поражения сосудов [1,116,136].

Ввиду подверженности всех белков организма процессу гликирования, AGEs встречается во всех органах, тканях, а также в сыворотке крови (всего – более 20 видов). Экспериментальные модели на животных показали, что AGEs фильтруются в почечных клубочках, затем реабсорбируются клетками проксимальных канальцев [5,7,57]. У пациентов с ХБП концентрация AGEs, как правило, обратно пропорциональна стадии почечной недостаточности [85,112].

Существует ряд рецепторов, связывающих AGEs, включая рецептор конечных продуктов повышенного гликирования (RAGE), на котором сосредоточено большинство исследований, поскольку *in vitro* выявлено, что связывание AGEs с их рецепторами RAGE стимулирует и ускоряет остеохондрогенный переход СГМК и сосудистую кальцификацию через активацию сигнального пути p38 /MAPK [57,60, 161].

RAGE оказывают существенное влияние на пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток. Образование лиганд-рецепторного комплекса AGEs/RAGE, активируя транскрипционный путь NF-κB, способствует сверхэкспрессии провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов, молекул адгезии, в результате чего поддерживается характерное для ХБП хроническое воспаление, также как и при СД и ДН [82,153,161].

RAGE представлены на мембранах клеток слизистых оболочек, присутствуют в легких, желудочно-кишечном тракте, а также в иммунных клетках [80]. При интактной почке экспрессия генов RAGE происходит в СГМК, эпителии проксимальных и дистальных канальцев и значительно интенсифицируется при различных воспалительных и невоспалительных заболеваниях почек. Также выявлена активация RAGE на подоцитах при ДН [103,130].

AGE – опосредованная патология является результатом отложения AGEs и сшивание структурных белков в органах и тканях и активацией сигнальных путей после образования лиганд–рецепторного комплекса. Накопление AGEs способствует развитию кардиосклероза за счет поперечного связывания белков (коллагенов, ламининов и т. д.), активирует передачу сигналов, связанную с

RAGE [15,67,82]. В результате снижается эластичность артерий резистивного типа, аорты, что в значительной мере обуславливает ССО при ДН и ХБП [60,67,154]. Образование лиганд-рецепторного комплекса AGE-RAGE связано с осложнениями СД и ДН, а также осложнениями других хронических неинфекционных заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, саркопения, атеросклероз, катаракта, сосудистая деменция и многих других [67,94].

Несмотря на то, что взаимодействие AGEs/RAGE с РААС недостаточно изучено, следует отметить: AGEs стимулируют экспрессию ангиотензиногена, а активация РААС способствует образованию и накоплению AGEs [61, 115, 161].

Независимо от наличия у пациентов СД некоторые исследования установили связь между повышением уровня AGEs в крови и прогрессирующим снижением функции почек [107,161]. В исследовании ADVANCE с участием 3763 человек, страдающих СД2, выявили положительную связь между циркулирующими AGE и RAGE (связанными с рецептором) и прогрессированием ХБП, что побудило исследователей предположить следующее: воздействие на ось AGE-RAGE может представлять стратегически важное значение для профилактики и лечения ДН [57,107, 130].

В проспективном исследовании пациентов с СД1 типа на ранних стадиях ДН отмечалось уменьшение концентрации циркулирующих AGEs, связанное с повышенным их клиренсом; в дальнейшем высокая концентрация AGEs коррелировала с последующим быстрым снижением СКФ. По-видимому, это может быть результатом гломерулярной гиперfiltrации, которая встречается на ранних стадиях ДН и способствует снижению концентрации низкомолекулярных AGEs [60,96]. J. Kern et al. также пришли к выводу, что определение AGEs в моче является полезным ранним маркером почечного повреждения [80,137].

Циркулирующие AGEs демонстрируют связь с маркерами воспаления и ОС у пациентов с ХБП [153,161]. Кроме того, на фоне гипергликемии и высокой концентрации AGEs происходит выработка остеобластами RANKL - цитокина суперсемейства ФНО, что способствует деградации костной ткани с

высвобождением в кровь Са и Р в высоких концентрациях, ведущих к последующему остеохондрогенному переходу СГМК и сосудистой кальцификации. Так же повышенные концентрации AGEs приводят к избыточной выработке провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ФНО-а и ИЛ-6, усилению ОС, нарушению функции эндотелия-установленных значительных факторов кальцификации сосудов и структур сердца [7,135,161].

Экспериментально установлено, что увеличение циркулирующих AGEs и потребление продуктов с высоким содержанием AGEs приводит к снижению уровня инсулина, а также чувствительности к нему органов-мишеней [43,98].

Гипертрофия левого желудочка -ГЛЖ, лежащая в основе сердечной недостаточности, диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, является одним из основных проявлений сердечно-сосудистых осложнений при ХБП. Предполагается, что AGEs активируют, как минимум, три различных пути, которые ведут к ГЛЖ. Во-первых, AGEs непосредственно участвуют в перекрестном связывании белков внеклеточного матрикса, что снижает эластичность артерий, и, прежде всего, аорты и в конечном итоге ведет к ХСН. Во-вторых, связываясь со своим рецептором - RAGE, AGEs активируют внутриклеточные медиаторы профиброза, такие как трансформирующий фактор роста β (TGF- β). В-третьих, AGEs вызывают задержку усвоения кальция, что увеличивает продолжительность фазы реполяризации сердечного сокращения [17,29,80,154]. Также AGEs способствуют развитию ГЛЖ и повышают риск сердечной недостаточности, индуцируя экспрессию FGF23- недавно открытого гормона, регулирующего метаболизм фосфатов и витамина D в почках, и предложенного в качестве дополнительного этиологического фактора выраженной ГЛЖ [23,97]. Было показано, что диастолическая функция коррелирует с AGEs у крыс с СД и ожирением, а концентрация кальция снижена в сердце трансгенных мышей со сверхэкспрессией RAGE [72,151]. Аналогичные результаты были получены у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, у которых высокие уровни пентозидина (вариант AGEs) коррелировали с изменениями геометрии сердца. В других исследованиях

высокие уровни sRAGE предсказывали неблагоприятный прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [7,61,80].

В связи с исследованиями кардиотоксического действия AGEs было показано, что окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) может инициировать формирование атеросклеротического поражения или ускорять его развитие. Одним из возможных механизмов, связывающих ХБП и развитие атеросклероза, является модификация ЛПНП под действием AGEs. Воздействие на ЛПНП сывороточных AGEs человека приводит к синтезу соединения AGEs-ЛПНП, который имитирует классическое окисление ЛПНП. Накопление AGEs в атероме коронарных артерий у пациентов с диабетической тХПН также было продемонстрировано с помощью анти-AGEs специфических антител. Новейшие исследования свидетельствуют о взаимосвязи между AGEs и субклиническим атеросклерозом на ранних стадиях ХБП [59,111,147].

Исследования последних лет, связанные с поиском путей снижения сывороточной концентрации AGEs показали, что в настоящее время единственным радикальным методом снижения концентрации в крови AGEs является трансплантация почки [139].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что кардиоваскулярные осложнения при ХБП, включая ДН, в значительной мере определяют продолжительность и качество жизни больных. В основе ССО лежит кальцификация артерий эластического типа (медии и интимы), включая аорту, развивающаяся как следствие минерально-костных (фосфорно-кальциевых) нарушений с развитием вторичного гиперпаратиреоза. Процессы кальцификации сосудов при ХБП усиливают длительное хроническое воспаление, характерное для ХБП, и высокие концентрации конечных продуктов гликирования-AGEs, появляющиеся при прогрессирующем снижении функции почек при ХБП. Однако механизмы нефро и кардиотоксического действия как воспаления, так и AGEs до конца не выяснены и требуют дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн научного исследования

Протокол исследования был утвержден на заседании кафедры внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СОГМА» (протокол №9.2 от 09.11.2019 г.) в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Научное исследование проводилось в отделении нефрологии Республиканской клинической больницы (РКБ) г. Владикавказа, диализных центрах ООО «Кристалл-Мед», ООО «Медторгсервис» г. Владикавказа, Республиканского эндокринологического диспансера (РЭД) г. Владикавказа.

Критерии включения:

- пациенты с ХБП С1-С5
- пациенты с ХБП С5Д, получающие программный гемодиализ (ПГД)
- возраст от 18 до 75 лет

Критерии исключения:

- вирусный гепатит, инфицированность HBV, HCV
- инфицированность ВИЧ, СПИД
- активный туберкулез, туберкулез в анамнезе
- положительный диаскинтест (воспалительная папула любого размера)

- онкологические заболевания
- демиелинизирующие заболевания нервной системы
- тяжелая застойная сердечная недостаточность, печеночная недостаточность
- системные заболевания соединительной ткани
- активная бактериальная или вирусная инфекция
- острый коронарный синдром.

Исследование состояло из двух этапов:

1. подписание пациентами информированного согласия, сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, общеклиническое обследование (измерение АД, общий анализ крови, биохимический, электролитный анализ крови, ЭКГ, ЭхоКГ), определение методом ИФА: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , AGEs, иПТГ
2. статистическая обработка полученных данных с последующим их анализом, оформление текста диссертации, публикация результатов исследования и внедрение их в практику.

2.2 Клиническая характеристика больных

В исследование включено 105 пациентов на всех стадиях ХБП (С1-С5Д), находящихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении РКБ г. Владикавказа, РЭД г. Владикавказа, а также получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) – ПГД в диализных центрах «Кристалл-Мед», «Медторгсервис» г. Владикавказа. Средний возраст больных в исследуемой группе составил 51,42 года.

Мужчины – 48 человек – 45,7%.

Женщины – 57 человек – 54,3%.

Все пациенты были распределены на 5 групп в зависимости от стадии ХБП:

I группа – ХБП С1-С2 – 12 человек

II группа – ХБП С3а – 11 человек

III группа – ХБП С3б – 19 человек

IV группа – ХБП С4 – 31 человек

V группа - ХБП С5-С5Д – 32 человека

Контрольная группа – 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой пациентов.

Стадии ХБП рассчитывали, опираясь на критерии KDIGO 2012 г. и уровень креатинина по формуле СКД-EPI (2009 г.): $141 \times \min(\text{СКр}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{СКр}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}]$, где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл), κ – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α – коэффициент, равный - 0,329 для женщин и - 0,411 для мужчин, мин – минимальное значение СКр/ κ или 1, макс – максимальное значение СКр/ κ или 1.

Распределение больных по нозологическим единицам в группе больных в целом было следующим:

ДН – 77 человек (74%),

хронический гломерулонефрит – 8 человек (7,5%),

гипертонический нефроангиосклероз – 6 человек (5,5%),

хронический пиелонефрит – 8 человек (7,5%),

прочие (поликистоз почек, амилоидоз почек, мочекаменная болезнь) – 6 человек (5,5%)

Из 8 пациентов с хроническим гломерулонефритом у 2 функция почек оставалась сохранной, у 6 – отмечалась стойкая азотемия (креатинин крови >140 мкмоль/л). Нефробиопсия произведена 7 пациентам с целью подтверждения диагноза и верификации морфологического варианта: мембранозная нефропатия выявлена у 5 пациентов, фокальный сегментарный гломерулосклероз - у 2 пациентов.

ДН, выявленная у 77 больных, была представлена следующими стадиями: С1-2 – 8 больных; С3а. – 8; С3б – 12; С4 – 21; С5 – 14; С5Д – 14 больных.

2.3 Общеклиническое обследование больных

Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой включал определение: количества эритроцитов, гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), эритроцитарных индексов. Биохимический анализ крови производился на анализаторе «Биомаджестик» (Япония) с измерением уровней: общего белка и альбумина, сахара крови, общего холестерина, показателей азотемии (креатинин, мочевины), мочевой кислоты, ферритина, трансферрина, коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ). Суточная альбуминурия определялась посредством сбора суточной мочи без использования консервантов методом иммунотурбидиметрии на полуавтоматическом биохимическом анализаторе, референсные значения составляли 0-30,0 мг/сут., определялся гликированный гемоглобин (HbA1c) - референсные значения 4.27-6.07%.

Исследовали кислотно-щелочной и электролитный состав крови: pH, натрий, калий.

Производилось измерение АД; фиксировались систолическое АД (САД), пульсовое АД (ПАД).

2.4 Дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования

С целью уточнения характера и механизмов развития минерально-костных нарушений при ХБП, а также их влияния на сосудистую кальцификацию у пациентов с ДН и при других патогенетических вариантах ХБП на всех стадиях ХБП были определены: уровень иПТГ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в полученных образцах сыворотки крови определяли концентрации медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), AGEs, иПТГ. ИФА исследование производилось на анализаторе «MultiscanFC» (Финляндия) с применением коммерческих наборов реактивов фирм BluGenebiotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), «ELISA Kit» (Biomedica, Австрия). Для проведения исследования использовалась утренняя венозная кровь; забор производился натощак (в пробирки с активатором

свертывания и разделительным гелем). Далее путем центрифугирования отделяли сыворотку, которую затем разливали в пробирки Эппендорфа. Готовые образцы хранили при температуре - 70°C

2.4.1 Определение интерлейкина – 1 и интерлейкина-6

В основе исследования лежит метод твердофазного иммуноферментного анализа в микропланшетном формате. Исследуемые образцы были разведены в 3 раза. В лунки планшета, сорбированные конъюгированными с биотином специфичными к ИЛ-1 и ИЛ-6 антителами (АТ), добавляют стандарты или образцы, после чего в каждую лунку вносят авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) с последующей инкубацией планшета.

После инкубации, в ходе которой образуется «сэндвич»: АТ с биотином, специфичные к ИЛ1 и ИЛ6 - человеческие ИЛ1 и ИЛ6 - авидин с HRP, лунки промывают с целью удаления несвязавшегося конъюгата АТ с ферментом. Добавление хромогена (ТМБ) способствовало изменению цвета в лунках, содержащих комплекс из ИЛ-1 и ИЛ-6, АТ с биотином и авидина с HRP, после чего фотометрическим методом при длине волны 450 ± 10 нм производили измерение оптической плотности (ОП). Раствором серной кислоты останавливали ферментативную реакцию. Концентрация ИЛ-1 и ИЛ-6 в образцах рассчитывалась в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой.

После получения дублированных средних значений ОП для стандартов, контролей и образцов, на логарифмических координатах откладывают точки, соответствующие концентрациям ИЛ-1 и ИЛ-6 (по оси ординат (Y)) и оптической плотности (по оси абсцисс (X)). Затем через полученные точки прочерчивается кривая, и при помощи программы CurveExpert строится график. Концентрация, полученная при помощи стандартной кривой, умножается на фактор разведения, так как образцы были разведены в 3 раза.

2.4.2 Определение фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)

В основе исследования лежит метод твердофазного иммуноферментного анализа в микропланшетном формате. Исследуемые образцы были разведены в 3 раза. В лунки планшета, сорбированные конъюгированными с биотином специфичными к ФНО- α антителами (АТ), добавляют стандарты или образцы, после чего в каждую лунку вносят авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) с последующей инкубацией планшета.

После инкубации, в ходе которой образуется «сэндвич»: АТ с биотином, специфичные к ФНО- α - ФНО- α - авидин с HRP, лунки промывают с целью удаления несвязавшегося конъюгата АТ с ферментом. Добавление хромогена (ТМБ) способствует изменению цвета в лунках, содержащих комплекс из ФНО- α , АТ с биотином и авидина с HRP, после чего фотометрическим методом на длине волны 450 ± 10 нм производят измерение оптической плотности (ОП). Раствором серной кислоты останавливают ферментативную реакцию. Концентрация ФНО- α в образцах рассчитывается в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой.

После получения дублированных средних значений ОП для стандартов, контролей и образцов, на логарифмических координатах откладывают точки, соответствующие концентрациям ФНО- α (по оси ординат (Y) и оптической плотности (по оси абсцисс (X)). Затем через полученные точки прочерчивается кривая и при помощи программы CurveExpert строится график. Концентрация, полученная при помощи стандартной кривой, умножается на фактор разведения, так как образцы были разведены в 3 раза.

2.4.3 Определение интактного паратиреоидного гормона в сыворотке крови

Данный метод основан на методе твердофазного иммуноферментного анализа с увеличенной чувствительностью в микропланшетном формате. Образцы и стандарты взаимодействуют с захватывающими поликлональными антителами (РАб, козы антигеном к фрагменту 1-34 ПТГ), сорбированными в лунках микропланшета. После инкубации избыток антигена удаляется из лунок при

промывке. Затем в лунки вносят моноклональные антитела (MAb, мышинные антитела к фрагменту 44-68 ПТГ), конъюгированные с пероксидазой (ПТГ).

После инкубации, в ходе которой образуется «сэндвич»: иммобилизованные в лунках PABs – человеческий ПТГ – MAb – HRP, лунки промывают для удаления несвязавшегося конъюгата антител с ферментом. Связавшиеся конъюгированные антитела выявляют с помощью хромогенной реакции. Затем в лунки вносят раствор хромогена (ТМБ) и инкубируют. Реакцию останавливают добавлением стоп-раствора, появившееся окрашивание измеряют с помощью микропланшетного спектрофотометра при соответствующей длине волны. Количество превращенного субстрата, измеренное колориметрически, пропорционально концентрации ПТГ.

Калибровочную кривую строят, откладывая значения абсорбции против соответствующей концентрации человеческого ПТГ для каждого стандарта, концентрация человеческого ПТГ в протестированных образцах определяется непосредственно из калибровочной кривой. Диапазон нормальных значений 9,5-75 пг/мл.

2.4.4 Определение конечных продуктов гликирования -AGEs

В основе исследования лежит метод твердофазного иммуноферментного анализа в микропланшетном формате. Исследуемые образцы были разведены в 3 раза. В лунки планшета, сорбированные конъюгированными с биотином специфичными к AGEs антителами (АТ), добавляют стандарты или образцы, после чего в каждую лунку вносят авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) с последующей инкубацией планшета.

После инкубации, в ходе которой образуется «сэндвич»: АТ с биотином, специфичные к AGEs - AGEs - авидин с HRP, лунки промывают с целью удаления несвязавшегося конъюгата АТ с ферментом. Добавление хромогена (ТМБ) способствует изменению цвета в лунках, содержащих комплекс из AGEs, АТ с биотином и авидина с HRP, после чего фотометрическим методом на длине волны 450 ± 10 нм производят измерение оптической плотности (ОП). Добавлением стоп-раствора останавливают ферментативную реакцию.

Концентрация AGEs в образцах рассчитывается в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой.

После получения дублированных средних значений ОП для стандартов, контролей и образцов, на логарифмических координатах откладывают точки, соответствующие концентрациям AGEs (по оси ординат (Y) и оптической плотности (по оси абсцисс (X)). Затем через полученные точки прочерчивается кривая, и при помощи программы CurveExpert строится график. Концентрация, полученная при помощи стандартной кривой, умножается на фактор разведения, так как образцы были разведены в 3 раза. Диапазон нормальных значений - 850 - 2900 нг/мл

2.4.5 Эхокардиография

Для проведения ЭхоКГ - исследования использовали аппарат «ALOKA 4000» Toshiba (Япония) в В-режиме по стандартной методике (в положении больного на левом боку). Из верхушечной четырехкамерной позиции с применением метода Simpson определяли конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы, после чего по формуле рассчитывали ФВ ЛЖ (норма > 60%): $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$

Систолическую дисфункцию диагностировали при $ФВ < 45\%$.

С целью измерения массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) изучали следующие параметры: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка. ММЛЖ (г) рассчитывали по формуле, рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом (ASE):

$ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм.

ИММЛЖ, г/м² определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Площадь поверхности тела (ППТ) определяли по формуле

$ППТ = 0,024265 \times \text{Рост (см)} \times 0,3964 \times \text{Вес (кг)} \times 0,5378$.

Для количественной оценки характера гемодинамических изменений, косвенно характеризующих эластичность стенки аорты, ее просвета, методом

дуплексного сканирования с применением эффекта Допплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты -V_{ps}.

2.5 Характеристика консервативной и диализной терапии больных с хронической болезнью почек

Пациентам на всех стадиях ХБП осуществлялась адекватная патогенетическая, симптоматическая терапия: нефропротективная и кардиопротективная терапия, коррекция артериальной гипертензии в формате монотерапии либо с использованием комбинаций следующих групп антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - иАПФ (лизиноприл – до ХБП С4; применение рамиприла, моноприла продолжалось вплоть до ХБП С5Д); блокаторы рецепторов ангиотензина II - БРА (валсартан, лозартан, телмисартан – до ХБП С4); β-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол – под контролем ЧСС, ЭКГ); блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, леркамен – в случае возникновения отеков при приеме амлодипина); препараты центрального действия–стимуляторы имидазолиновых рецепторов (моксонидин); ингибиторы неприлизина и новые нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Пациентам с диагностированным хроническим гломерулонефритом в зависимости от морфологического варианта в формате пульс–терапии либо перорально назначались глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), цитостатики (циклофосфамид, микофеноловая кислота, микофенолата мофетил, азатиоприн). Кроме того, индивидуализировано подходили к применению антиагрегантов (аспирин кардио, тромбо асс, кардиомагнил), антикоагулянтов (гепарин, клексан, эниксум). С целью коррекции гиперхолестеринемии использовали статины (аторвастатин, розувастатин). Коррекция анемии производилась с учетом патогенетических механизмов, а также степени тяжести анемического синдрома с использованием препаратов эритропоэтина, железа. Дозировки рассчитывались индивидуально для каждого пациента с учетом лабораторных данных. Наряду с уровнем Нв (для женщин целевой показатель составлял от 110 г/л, для мужчин - 120 г/л),

гематокрита (Ht) учитывались значения ферритина, трансферрина, сывороточного железа, КНТ. С целью адекватной коррекция минерально-костных нарушений производился анализ следующих лабораторных данных: общий кальций, фосфор, иПТГ, ЩФ. С опорой на клинические рекомендации использовали фосфат-связывающие препараты, кальцимитетики, активные формы витамина Д. Больные с ДН по показаниям получали пероральную сахароснижающую терапию - бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ-2) и другие.

Заместительная почечная терапия – программный гемодиализ (ПГД) - проводилась пациентам с рСКФ менее 15 мл/мин три раза в неделю по 3,5–4,5 часа на аппаратах BBraun «Dialog +», Fresenius (Германия), однако индивидуально для каждого больного с учетом клинико – лабораторных данных, первоначальной массы тела был определен «сухой» вес, сформирована программа и сделаны медикаментозные назначения. Как «сухой» определяли наименьший зафиксированный вес пациента, при котором отсутствуют проявления водно-электролитных нарушений и гиповолемии (гипотония, судороги, осиплость голоса).

Адекватность процедур гемодиализа определялась по индексам eKT/V (вычисляется по уравнению на основе двухкамерной кинетической модели с учетом последидиализного рикошета мочевины), $spKT/V$ (single-pool, однокамерная кинетическая модель), $URR\%$, где K - фактический клиренс диализатора по мочеvine (мл/мин), T - время диализа (мин), V - объем распределения мочевины (мл), $URR\%$ – процент снижения мочевины в ходе сеанса гемодиализа. При $eKT/V > 1,3$ гемодиализ считался адекватным.

В группе пациентов, получающих ЗПТ, характеристики гемодиализа были следующими:- скорость потока крови в среднем 303.75 мл/мин (280-370 мл/мин);- $spKt/V$ в среднем 1,78 (1,42–2,04) л/нед;- URR в среднем 73,25% (68-81%);- Объем ультрафильтрации в среднем 2825 мл (1200-4500 мл).

2.6 Методы статистической обработки результатов исследования

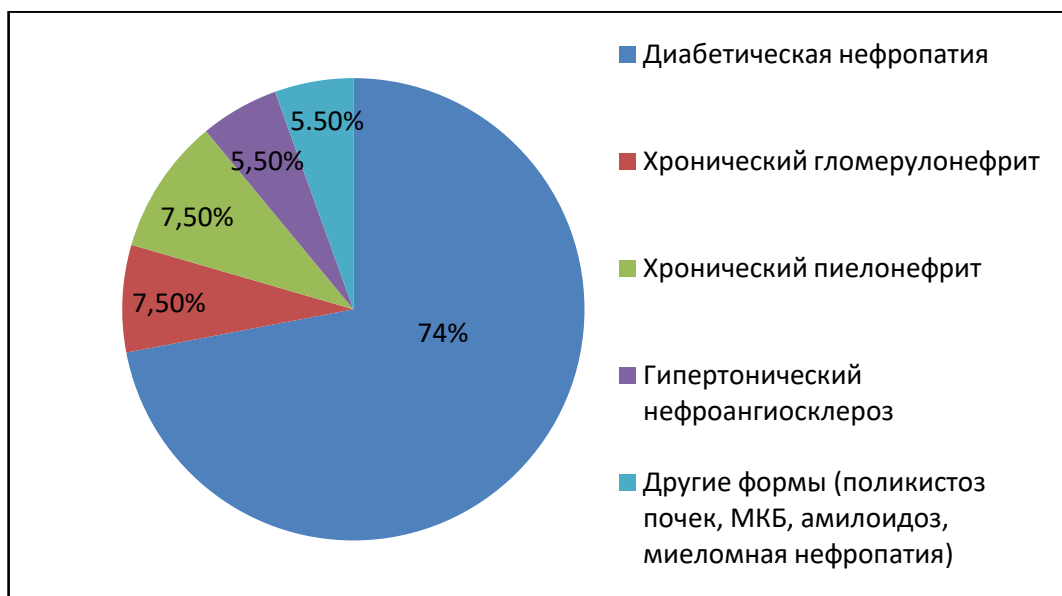
Для статистической обработки полученных результатов использовали программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США). Применяли методы описательной статистики: медианы и интерквартильный размах, средние значения $\pm$ стандартное отклонение, а также частоты n (%). Кроме того, использовали многофакторный корреляционно-регрессионный анализ (метод множественной логистической регрессии) с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а также регрессионный анализ. Для одно – и многофакторного анализа 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии с поставленными задачами у 105 больных с различными стадиями ХБП (C1-C5Д), 77(74%) из которых составляли пациенты с ДН, исследованы особенности поражения 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



Из рисунка 1 следует, что наибольшее количество больных с ХБП было представлено пациентами с ДН, что обусловлено особенностями запланированного исследования –изучение роли конечных продуктов гликирования, основным источником которых является гипергликемия, в развитии ССО при ХБП.

3.1 Клинико-лабораторные и инструментальные данные в общей группе пациентов и контрольной группе на момент обследования.

Таблица 1. Клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов с ХБП (n=105) и контрольной группы (n=15) на момент обследования

Параметры	Пациенты, абс. (%)	Контрольная группа	p (для тренда)
Мужской пол, абс. (%)	48 (45,7)	9 (60,0)	0,069
Возраст, лет	51,4 (19,0-75,4)	39,0 (22,0–51,0)	0,358
ДН	77 (74%)	-	
Нб, г/л	103 (89–136)	132 (118–156)	<0,05
НbA1с, %.	7,81 (6.52-8,41)	5,01 (4,52-6.03)	<0,05
МАУ, мг/сутки	186 (132-267)	22,7 (15,9-28,6)	<0,05
АГ	91 (86,66)	-	
ИММЛЖ, г/м ²	136,2±15	109,4±14	<0,001
ФВ, %	43,2±1,5	65,±2,5	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,79±0,002	0,48±0,002	0,041
Vps, см/с	121,6±3,1	69,23±3,1	<0,001
Сахароснижающие препараты	67 (63,81)	-	-
Аналоги витамина D	21 (20,0)	-	-
Статины	21 (20,0)	-	-
Фосфатбиндеры	19 (18,09)	-	-

Антигипертензивные препараты	91 (86,66)	-	-
Антианемические препараты	46 (44)	-	-
рСКФ СКД-ЕПІ, мл/мин на 1,73 м ²	41,4 (10,2–109,6)	91,3 (69,8–121,4)	<0,001
Стадии ХБП: С1-С2/С3А/С3Б/С4/С5, %	11,42/10,4/18,1/29,51/30,58	-	-
Са, ммоль/л	2,31 (1,51–2,83)	2,26 (1,41–2,69)	0,05
Фосфор, ммоль/л	1,16 (0,62–2,41)	0,7 (0,21–1,29)	<0,001
иПТГ, пг/мл	79,0 (24,00–501,00)	27,0 (29,00–61,00)	<0,01
AGEs, нг/мл	9563,5±2574,3	2057,3±737,4	<0,001
ИЛ1, пг/мл	6,7 ±1,3	2,3± 0,4	<0,001
ИЛ6, пг/мл	8,33(6,22-8,41)	4,1 (2,31-4,05)	<0,05
ФНО-α, нг/л	31,1 (16,2-31,1)	6,9 (5,9-9,01)	<0,001

Примечание. HbA1c –гликированный Hb, МАУ-микроальбуминурия, ДН-диабетическая нефропатия, Vps-(peaksystolicvelocity) – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты; СКД-ЕПІ – формула для определения рСКФ; иПТГ- паратгормон; AGEs-advanced glycation end products (конечные продукты гликирования); ИЛ1,6-интерлейкин 1,6; ФНО-α- фактор некроза опухоли-α. Стандартная описательная статистика ,медианы (межквартильный интервал, среднее± среднее отклонение, Р критерий Краскела - Уоллиса).

Как свидетельствуют данные **таблицы 1**, в группе больных в целом отмечено статистически достоверное увеличение ИММЛЖ ($p < 0,001$), свидетельствующее о развитии различных вариантов ГЛЖ; снижение систолической функции ЛЖ (ФВ 43% vs 65% в контрольной группе). Различные варианты АГ выявлены у 86,7%. Обращает на себя внимание существенное повышение Vps (пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты), свидетельствующее об увеличении ригидности и толщины стенки аорты, уменьшении ее просвета, а также достоверное увеличение уровня тропонина I ($p < 0,041$), тонко улавливающего ишемические изменения в миокарде. Что касается минерально-костного метаболизма, то у части больных, преимущественно на поздних стадиях ХБП, выявлено достоверное увеличение уровня Са, но в группе в целом отличия от контрольной группы носили не столь выраженный характер

($p=0,05$); достоверное увеличение уровней фосфора и иПТГ ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Также обращало на себя внимание значительное увеличение уровня конечных продуктов гликирования - AGEs ($p<0,001$) и медиаторов воспаления ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α ($p<0,001$, $p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно).

3.2 Особенности клинической симптоматики в общей группе больных с ХБП

В качестве неспецифических проявлений ХБП выделены: общая слабость, быстрая утомляемость, головная боль, сухость во рту, кожный зуд, боль в суставах. Частота встречаемости вышеизложенных жалоб представлена в таблице 2.

Таблица 2. Частота встречаемости жалоб у пациентов с ХБП в группе больных в целом

Жалоба	Частота встречаемости, %
Общая слабость	75,3 $\pm$ 0,2
Быстрая утомляемость	65,7 $\pm$ 0,3
Головная боль	51,1 $\pm$ 10,3
Сухость во рту	77 $\pm$ 0,1
Кожный зуд	43,7 $\pm$ 0,5
Боль в суставах	67,8 $\pm$ 0,8

Примечание: Результаты представлены как среднее $\pm$ среднее отклонение

При анализе частоты встречаемости нами были выделены 8 комбинаций жалоб. Стоит отметить, что по мере прогрессирования стадии ХБП количество жалоб, составляющих комбинации, возрастало, а отсутствия жалоб или их малочисленных комбинаций снижалось.

Таблица 3. Наиболее частые комбинации жалоб у пациентов с ХБП в группе в целом

	Наиболее частые комбинации жалоб, %
--	-------------------------------------

Стадия ХБП	СВР	СВР ОС	СВР ОС УТ	СВР УТ СБ	СВР ОС УТ СБ	СВР УТ КЗ СБ	СВР ОС УТ СБ ГБ	СВР ОС УТ СБ ГБ КЗ	Без жалоб
С1	0	0	12,1	0	36,3	0	0	0	27,2
С2	0	0	0	0	45,7	0	0	0	14,2
С3	0	0	0	0	11,1	0	88,9	0	0
С4	0	0	0	3,8	3,8	0	34,6	55,5	0
С5	0	0	0	0	0	6,4	0	93,5	0

Примечание: СВР – сухость во рту, ОС – общая слабость, УТ – утомляемость, СБ – боль в суставах, КЗ – кожный зуд, ГБ – головная боль

Для пациентов с ХБП С1–С2 самым частым сочетанием жалоб были: сухость во рту, общая слабость, быстрая утомляемость и суставная боль. У пациентов с ХБП С3 наиболее частым сочетанием жалоб являлись сухость во рту, общая слабость, быстрая утомляемость, суставная боль и к этой комбинации у 87,5% присоединялась головная боль. У пациентов с ХБП С4 помимо сухости во рту, общей слабости, быстрой утомляемости, суставной и головной боли в 57,6% случаев присоединялся кожный зуд; и у пациентов с ХБП С5 кожный зуд был зарегистрирован у всех пациентов.

С целью установления связи между значениями медиаторов воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-альфа), AGEs и частотой встречаемости неспецифических проявлений ХБП проведен корреляционный анализ. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Связь между показателями ИЛ1, ИЛ6, ФНО-альфа, AGEs и неспецифическими проявлениями ХБП

Жалобы	Общая слабость	Быстрая утомляемость	Головная боль	Сухость во рту	Кожный зуд	Боль в суставах
Показатель						
ИЛ1, пг/мл	0,4	0,57	0,8	0,4	0,79	0,63

ИЛ6, пг/мл	0,35	0,6	0,74	0,47	0,85	0,6
ФНО-альфа, пг/мл	0,31	0,46	0,71	0,31	0,83	0,69
AGEs, нг/мл	0,33	0,53	0,7	0,43	0,79	0,65

Примечание: использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена; данные, представленные в числовом формате, достоверны при $p < 0,05$.

Из **таблицы 4** следует, что головная боль, боль в суставах, а также зуд кожных покровов ассоциируются с высокими значениями маркеров воспаления в группе больных в целом, о чем свидетельствуют наиболее высокие коэффициенты корреляции - 0,80; 0,83; 0,85, достоверность которой повышается по мере приближения значений коэффициентов корреляции к 1.

3.3 Показатели минерально-костного метаболизма у пациентов на разных стадиях ХБП и их взаимосвязь с параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps)

3.3.1 Показатели минерально-костного метаболизма у пациентов на разных стадиях ХБП

Таблица 5. Показатели минерально-костного метаболизма в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП

Показатели	Группа 1 (C1- C2) n = 19	Группа 2 (C3a) n = 16	Группа 3 (C3b) n = 17	Группа 4 (C4) n = 27	Группа 5 (C5-C5D) n = 26	Контрольная группа 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
Ca 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

Анализ полученных данных (**Таблица 5**) продемонстрировал достоверное повышение уровня P в исследуемых группах больных в сравнении с показателями контрольной группы; концентрация P возрастала с ХБП С3а ($p < 0,05$). Максимальные значения иПТГ в сыворотке крови определялись в группе больных, получающих заместительную почечную терапию – ХБП С5Д ($p < 0,05$). Стоит отметить, что в 1 исследуемой группе медиана иПТГ превышала таковую в контрольной группе. Значения ЩФ также увеличивались по мере снижения СКФ, достигая максимальных цифр у пациентов 5 исследуемой группы ($p < 0,05$). Снижение концентрации Ca в сыворотке крови на ранних стадиях ХБП является одним из основных пусковых механизмов секреции ПТГ и развития вторичного гиперпаратиреоза, однако выявленная связь между нарастанием уровня кальция в группе больных в целом и прогрессированием стадии ХБП носила достоверный характер.

3.3.2 Взаимосвязь показателей минерально-костного метаболизма с параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, V_{ps}) в группах больных, выделенных в зависимости от тяжести ремоделирования ЛЖ и аорты

При анализе взаимосвязей морфо-функциональных изменений ЛЖ и аорты с параметрами минерально-костного метаболизма (Ca , P , ЩФ, иПТГ) в зависимости от тяжести поражения, определяемой ИММЛЖ и V_{ps} , исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и V_{ps} , 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями данных параметров. Из 105 больных у 31 (29,52%) выявлена относительно небольшая ГЛЖ (ИММЛЖ < 160 г/м²), у 74 (70,48%) повышение ИММЛЖ варьируется от умеренного до тяжелого (≥ 160 г/м²;).

Из 105 исследуемых больных у 37 (35,24%) установлено относительно небольшое повышение V_{ps} (< 100 м/с), у 68 (64,76%) пациентов отмечено выраженное повышение V_{ps} (≥ 100 м/с). Каждый показатель минерально-костного метаболизма, соотносимый с ИММЛЖ или V_{ps} , был разделен на 3

части (тертиля): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – изменения средней тяжести, 3-й тертиль – высокий уровень изменений данных показателей.

3.3.2.1 Взаимосвязи показателей минерально-костного метаболизма с ИММЛЖ в группах больных, выделенных в зависимости от величины ИММЛЖ

Таблица 6. Зависимость уровня Са от величины ИММЛЖ в группе пациентов в целом

Показатели	ИММЛЖ n=105			
	<160 г/м ²	≥160 г/м ²		
	n = 31	n = 74	ОШ [95% ДИ]	P
Са общий, ммоль/л				
<2,21	12 (38,7 %)	15 (20,3 %)	1	0,05
2,23–2,28	10 (29,4 %)	23 (31%)	0,88 [0,39-2,59]	
≥2,28	9 (31,9 %)	36 (48,7%)	0,5 [0,19-1,35]	

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

Из **таблицы 6** следует, что в общей группе больных корреляция между изменением концентрации Са и величиной ИММЛЖ прямая, достоверная ($p=0,05$). Среди больных с тяжелыми изменениями ИММЛЖ у наибольшего количества пациентов (36) выявлены максимальные уровни сывороточного Са: у 36 человек с ИММЛЖ ≥ 160 г/м² уровень Са наиболее высокий (3-й тертиль) $\geq 2,28$ ммоль/л. На ранних стадиях ХБП Са сыворотки крови является одним из основных пусковых механизмов секреции ПТГ и развития вторичного гиперпаратиреоза; на поздних стадиях ХБП нарушение фосфорно-кальциевого обмена является ключевым фактором кальцификации сосудистой стенки как в связи с отложением Са в виде нерастворимого гидроксиапатита, во взаимодействии с Р, в том числе в виде фосфата кальция, так и в клеточных механизмах кальцификации сосудов.

Таблица 7. Зависимость уровня Р от величин ИММЛЖ в группе пациентов с ХБП в целом

Показатели	ИММЛЖ n=105			
	<160 г/м ²	≥160 г/м ²		
	n = 31	n = 74	ОШ [95% ДИ]	Р
Р, ммоль/л				
<0,84	9 (31,9 %)	14 (18,9 %)	1	0,05
0,84–1,35	12 (38,7 %)	22 (29,7 %)	1,16 [0,43-3,09]	
≥1,35	10 (29,4 %)	38 (51,4 %)	3,14 [1,05-4,4]	

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

Из **таблицы 7** следует, что в группе пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ, в отличие от лиц с невыраженной ГЛЖ, зафиксировано достоверное статистически значимое повышение уровня Р, что подтверждается выявленными тяжелыми изменениями ИММЛЖ у наибольшего количества больных (38 человек) с максимальной концентрацией фосфора-≥1,35 ммоль/л - 3-й тертиль- (р=0,05), участвующего вместе с Са в клеточных и минеральных процессах кальцификации аорты и резистивных артерий эластического типа, лежащей в основе ССО при ХБП.

Таблица 8. Зависимость уровня ЩФ от величины ИММЛЖ в группе пациентов с ХБП в целом

Показатели	ИММЛЖ n=105			
	<160 г/м ²	≥160 г/м ²		
	n = 31	n = 74	ОШ [95% ДИ]	Р
ЩФ, Ед/л				
<88,7	8 (25,8%)	10 (13,5 %)	1	0,0044
88,7–113	15 (48,4 %)	25 (33,8 %)	2,75 [1,15-6,28]	
≥113	8 (25,8 %)	39 (52,7 %)	4,03 [3,01-7,09]	

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

Подтверждена достоверная корреляция между повышением концентрации ЩФ и нарастанием величины ИММЛЖ, наиболее выраженная среди пациентов со значительными изменениями данных параметров. У наибольшего количества больных с максимальной концентрацией ЩФ (39 человек), что соответствует третьему тертилю, выявляются тяжелые изменения $\text{ИММЛЖ} > 160 \text{ г/м}^2$. ЩФ является одним из самых чувствительных маркеров повышенного костного обмена при ВГПТ, нарушения гомеостаза Р и усиления резорбции костной ткани с поступлением в циркуляцию избыточного количества ионов Са и Р - то есть гиперкальциемии и гиперфосфатемии - ведущих факторов кальцификации аорты. артерий эластического типа и структур сердца.

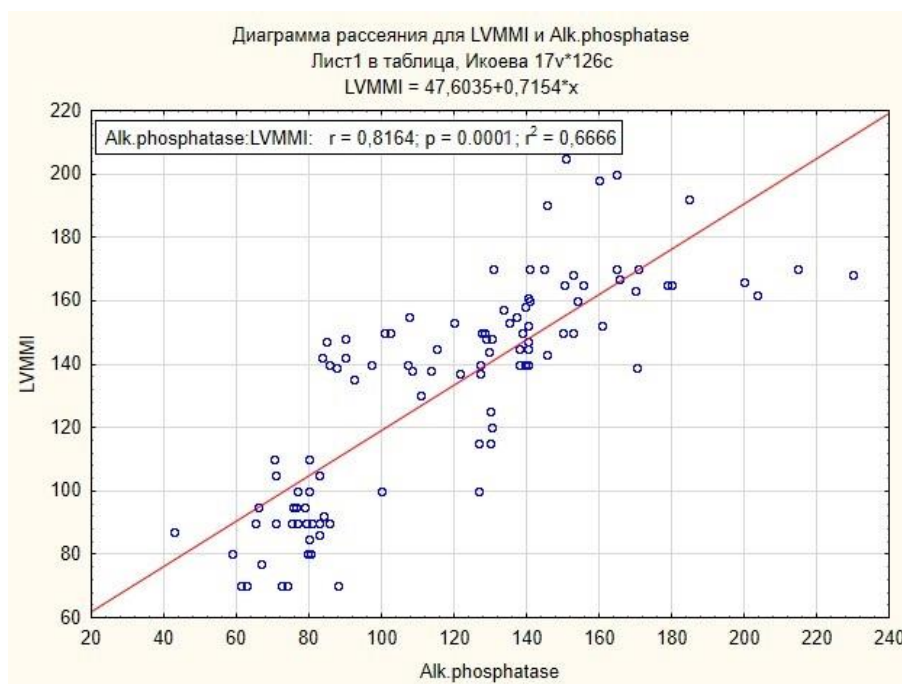
Таблица 9. Зависимость уровня иПТГ от величины ИММЛЖ в группе в целом

Показатели	ИММЛЖ n=105			
	<160 г/м ²	≥160 г/м ²		
	n = 31	n = 74	ОШ [95% ДИ]	P
иПТГ, пг/мл				
<38,7	10 (29,4 %)	8 (10,8%)	1	0,0044
38,7–104	10 (29,4 %)	26 (35,1%)	1,41 [1,03-3,53]	
≥104	11 (41,2 %)	40 (54,1%)	2,51 [1,07-4,94]	

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

Данные **таблицы 9** свидетельствуют, что сывороточная концентрация иПТГ (основной показатель ВГПТ) также в значительно большей степени нарастала в группах больных с выраженными изменениями ИММЛЖ ($p=0,0044$), так как у наибольшего количества пациентов третьего тертиля (40 человек) определяются более тяжелые изменения $\text{ИММЛЖ} \geq 160 \text{ г/м}^2$.

Рисунок 2. Корреляция между уровнем ЩФ и величиной ИММЛЖ ($r=0,8164$, $p=0,0001$) в группе больных в целом



Из **рисунка 2** следует, что по мере увеличения концентрации ЩФ достоверно увеличиваются значения ИММЛЖ в группе больных в целом.

Рисунок 3. Корреляция между уровнем иПТГ и величиной ИММЛЖ ($r=0,6453$, $p=0,0001$) в группе больных в целом

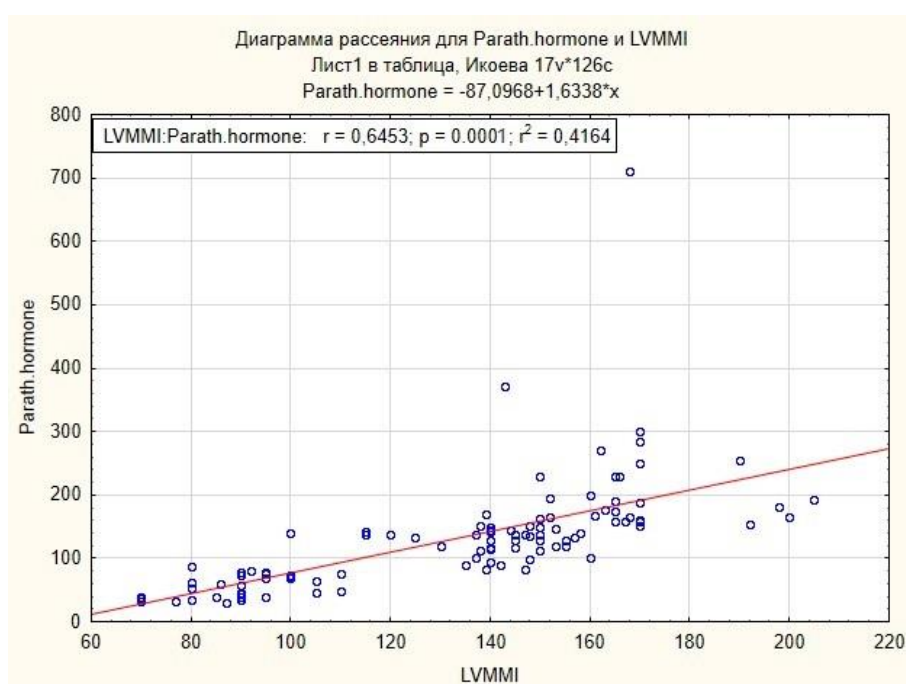


Рисунок 3 демонстрирует достоверное повышение значений иПТГ по мере нарастания тяжести ГЛЖ в группе больных в целом.

Таким образом, исследование взаимосвязи изменений показателей минерально-костного метаболизма - патогенетической основы кальцификации сосудов и структур сердца - с изменениями ИММЛЖ в группах больных, выделенных в зависимости от величины ИММЛЖ, выявило значительное увеличение параметров минерально-костного метаболизма (иПТГ, Са, Р, ЩФ), свидетельствующее о развитии ВГПТ, особенно выраженное в группе больных с более тяжелым ремоделированием миокарда ЛЖ (ИММЛЖ > 160 г/м²).

3.3.2.2 Взаимосвязи показателей минерально-костного метаболизма с уровнем Vps в группах больных, выделенных в зависимости от величины Vps

Таблица 10. Зависимость уровня Са от величин Vps у пациентов с ХБП в группе пациентов в целом

Показатели	Vps n=105			
	<100 см/сек	≥100 см/сек		
	n = 37	n = 68	ОШ [95% ДИ]	P
Са общий, ммоль/л				
<2,21	12(32,45 %)	14 (20,6 %)	1	0,05
2,23–2,28	13 (35,1 %)	25 (36,7%)	0,92 [0,37-2,27]	
≥2,28	12 (32,45%)	29 (42,7 %)		
			0,24 [0,47-2,2]	

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

Из **таблицы 10** следует, что выявлена достоверная прямая корреляция между изменением концентрации Са и величиной Vps в группе больных в целом (p=0,05). Среди больных с тяжелыми изменениями Vps у наибольшего количества лиц (29 человек) отмечены максимальные значения Са.

Таблица 11. Зависимость уровня Р от величин Vps у пациентов с ХБП в группе больных целом

Показатели	Vps n=105			
	<100 см/сек	≥100 см/се		
	n = 37	n = 68	ОШ [95% ДИ]	Р
Р, ммоль/л				
<0,84	10 (27 %)	13 (19,1 %)	1	0,0069
0,84–1,35	14 (37,8 %)	19 (27,9 %)	2,1 [1,43-2,78]	
≥1,35	13 (35,2 %)	36 (53 %)	3,19 [1,36-4,6]	

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

Данные **таблицы 11** демонстрируют, что в группе пациентов с тяжелыми изменениями Vps зафиксировано достоверное статистически значимое повышение уровня Р ($p=0,0069$). Большую часть третьего тертиля (36 человек) составляют пациенты с максимальными значениями Р и выраженными изменениями параметра Vps.

Таблица 12. Зависимость уровня ЩФ от величин Vps у пациентов с ХБП в группе больных в целом

Показатели	Vps n=105			
	<100 см/сек	≥100 см/сек		
	n = 37	n = 68	ОШ [95% ДИ]	Р
ЩФ, Ед/л				
<88,7	10 (27 %)	12 (17,6 %)	1	0,0001
88,7–113	15 (40,5 %)	21 (30,9 %)	1,88 [1,34-2,24]	
≥113	12 (32,5 %)	35 (51,5 %)	3,03 [2-4,26]	

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

Таблица 12 отражает достоверную корреляцию между повышением концентрации ЩФ и нарастанием величины Vps, выраженную среди пациентов со значительными изменениями данных параметров. У наибольшего количества лиц с максимальной концентрацией ЩФ ≥113 Ед/л (35 человек), что соответствует третьему тертилю, выявляются тяжелые изменения

$V_{ps} \geq 100$ см/сек ($p=0,0001$).

Таблица 13. Зависимость уровня иПТГ от величин V_{ps} у пациентов с ХБП в группе в целом

Показатели	V_{ps} n=105			
	<100 см/сек	≥ 100 см/сек		
	n = 37	n = 68	ОШ [95% ДИ]	P
иПТГ, пг/мл				
<38,7	11 (29,7 %)	13 (19,1 %)	1	0,0001
38,7–104	16 (43,3 %)	24 (35,2 %)	1,35 [1,02-3,70]	
≥ 104	10 (27 %)	31 (47,7 %)	3,03 [1,7-5,26]	

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

Уровень иПТГ у лиц с выраженными изменениями V_{ps} достоверно превышал таковой у пациентов с незначительными изменениями V_{ps} . Максимальные концентрации иПТГ (≥ 104 пг/мл) соответствовали тяжелым изменениям V_{ps} , так как у наибольшего количества пациентов третьего тертиля (31 человек) определялись наиболее выраженные изменения параметров V_{ps} ($p=0,0001$).

Рисунок 4. Корреляция между уровнем ЩФ и Vps ($r=0,6363$, $p=0,0001$) в группе больных в целом

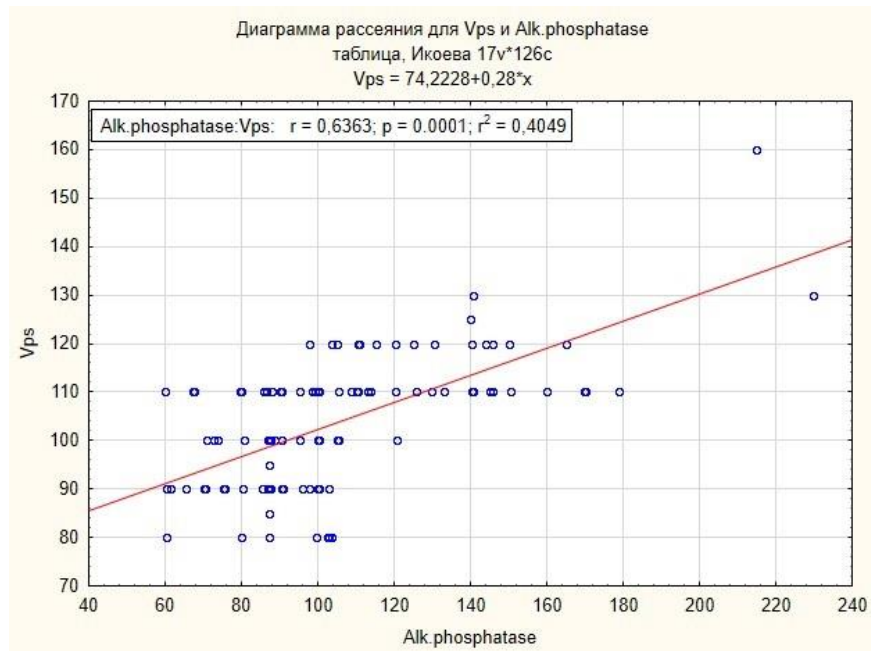
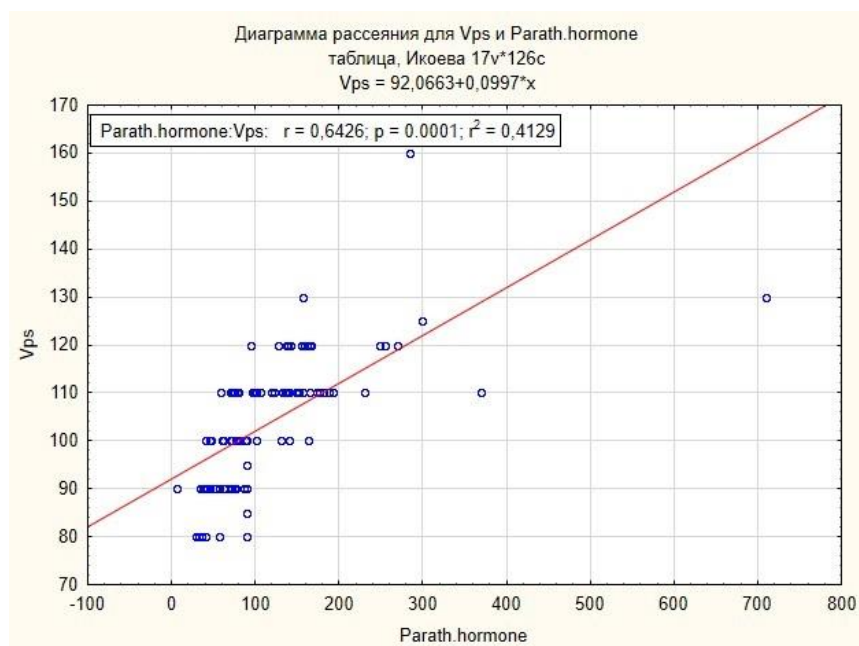


Рисунок 4 демонстрирует прямую достоверную связь между повышением значений ЩФ и нарастанием значений Vps в группе больных в целом.

Рисунок 5. Корреляция между уровнем ПТГ и Vps ($r=0,6426$, $p=0,0001$) в группе больных в целом



Из **рисунка 5** следует, что по мере увеличения концентрации иПТГ достоверно возрастают значения Vps в группе больных в целом.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о тесной прямой связи показателей ремоделирования миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и аорты (Vps) с параметрами минерально-костного метаболизма (иПТГ, Са, Р, ЩФ), связанными с развитием ВГПТ различной выраженности, лежащим в основе кальцификации сосудов и ССО в группах, выделенных в зависимости от уровня ИММЛЖ и Vps

3.4 Параметры общей гемодинамики и морфо-функциональных показателей ЛЖ и аорты у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек

Таблица 14. Показатели общей гемодинамики, ИММЛЖ и Vps в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП.

Параметры	Группа 1 (C1-C2) n = 12	Группа 2 (C3a) n = 11	Группа 3 (C3б) n = 19	Группа 4 (C4) n = 31	Группа 5 (C5-C5Д) n = 32	Контроль ная n = 15	P
ПАД, мм рт.ст	40 (35-65)	45 (30-70)	48 (35-75)	52 (40-80)	55 (45-80)	38 (30-60)	<0,001
САД, мм рт.ст.	120 (110-140)	125 (110-160)	130 (115-165)	135 (120-170)	140 (120-180)	115 (105-120)	<0,001
ФВ, %	60 (49-61)	55,5 (50-61)	51 (46-58)	48 (42-55)	42 (36-45)	62 (59-65)	<0,001
ТЗСЛЖ, мм	10,1 (10-10,3)	11,3 (10,4-11,5)	11,95 (10,3 - 12,8)	12,6 (11,4-13,7)	13,0 (11,5-18,0)	10,0 (9,9-10,3)	<0,001
ТМЖП, мм	10,1 (10-10,2)	10,7 (10,3-11,1)	11,9 (10,7-12,4)	12,3 (11,1-14,1)	13,0 (11,5-19,0)	10,0 (9,9-10,2)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	93,8±9,3	141,3±12,8	152,7±8,4	178±9,3	192±10,1	92,5±8,3	<0,001
Vps, см /с	93,3±5,9	104,1±8,0	108,2±8,7	112±9,2	115,8±9,9	90,1±7,3	<0,001

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

Из **таблицы 14** следует, что по мере прогрессирования стадии ХБП возрастают основные параметры гемодинамики и миокарда ЛЖ (САД, ПАД, ЗСЛЖ, ТМЖП), а также данные ЭхоКГ - ИММЛЖ, Vps ($p<0,001$). Значения исследуемых показателей в каждой последующей группе больных превышают

таковые в предыдущей; уровень изучаемых параметров среди людей, составляющих контрольную группу, также достоверно ниже таковых в первой исследуемой группе ($p < 0,001$).

Подтверждено увеличение ИММЛЖ за счет достоверного нарастания линейных размеров сердца – ЗСЛЖ и ТМЖП ($p < 0,001$). Максимальные значения ИММЛЖ отмечены среди пациентов 5 исследуемой группы ($p < 0,001$).

Кроме того, с целью оценки сократительной функции ЛЖ определяли ФВ ЛЖ. Как было отмечено ранее, по мере нарастания тяжести уремии выявлено достоверное снижение ФВ ЛЖ ($p < 0,001$).

Пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты (V_{ps}) является критерием жесткости стенки аорты и основных участков артериального русла, косвенно отражает эластичность, ригидность и характеризует демпфирующую функцию артериальной стенки. Рост V_{ps} ассоциируется с тяжелыми исходами на всех стадиях ХБП, вплоть до ТПН. По мере увеличения категории ХБП статистически значимо возрастали значения V_{ps} , достигая максимальных в 5 исследуемой группе больных (ХБП С5-5Д), включая пациентов, получающих ЗПТ ($p < 0,001$).

Таким образом, установлено, что у пациентов исследуемых групп по сравнению с контрольной выявлена высокая частота кардиоваскулярных осложнений, обусловленная увеличением жесткости стенки аорты, коронарных артерий, в основе которого лежит сосудистая кальцификация -СК, а также ГЛЖ; с развитием систолической и диастолической дисфункций, что в итоге приводит к ишемическому поражению миокарда и развитию ХСН.

3.5 Показатели гемопоэза и обмена железа у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек

Нефрогенная анемия имеет большое влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ДН и ХБП в общем понимании, в соответствии с чем были определены значения показателей гемопоэза (гемоглобин и гематокрит), обмена железа (ферритин, трансферрин и КНТ) в С1-С5Д группах пациентов.

Таблица 15. Показатели гемопоэза в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП

Параметры	Группа 1 (C1-C2) n = 12	Группа 2 (C3a) n = 11	Группа 3 (C3б) n = 19	Группа 4 (C4) n = 31	Группа 5 (C5- C5Д) n = 32	Контрольная группа n = 15	P
Нб, г/л	135,6,9 ± 12,6	118,9 ± 9,0	102,0 ± 11,3	94 ± 12,0	87,3±6,7	137 (121–154)	<0,05
Нт, %	36,3 ± 5,2	32,8 ± 5,0	31,0 ± 6,4	28 ± 3,9	24,7 ± 5,7	37,4± 4,9	<0,05
Ферритин мкг/л	232,5 (72 - 346)	130,5 (16 - 316)	120 (10 - 209)	116 (11 - 187)	105 (45 - 180)	251(74-351)	>0,05
Трансферрин г/л	34,5 (25 - 42)	31 (23 – 40,3)	29,3 (17 – 35,7)	27 (40 - 12)	25 (35 - 13)	38,6(29-46)	<0,05
КНТ, %	37,03±0,9	33,1±0,7	23,5±0,8	21,5±0,5	19,7±0,6	39,01±0,8	<0,05

Примечание: Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал, 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

Данные **таблицы 15** свидетельствуют о достоверном снижении уровней гемоглобина и гематокрита по мере прогрессирования стадии ХБП, наиболее выраженном в 5 исследуемой группе больных ($p<0,05$). Выявлено также прогрессирующее снижение уровня трансферрина и КНТ, прямо коррелирующее с нарастанием уремии ($p<0,05$). Значения изучаемых параметров в контрольной группе превышали таковые в 1 исследуемой группе. Достоверной связи между изменением концентрации ферритина и усугублением стадии ХБП выявлено не было ($p>0,05$).

3.6 Концентрации конечных продуктов гликирования (AGE)-на разных стадиях ХБП и их взаимосвязь с показателями сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps)

Таблица 16. Уровень AGEs в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП

Параметр	Группа 1 (C1-C2) n = 12	Группа 2 (C3a) n = 11	Группа 3 (C3б) n = 19	Группа 4 (C4) n = 31	Группа 5 (C5- C5Д) n = 32	Контрольная группа n = 15	P
----------	-------------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------------------------	------------------------------	---

					n = 32		
AGEs, нг/мл	2798,9±944, 4	3590±15 70	6567,2±2035, 5	9763±31 40	12244,8± 3470,1	1820±8 76,3	<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 **таблицы 16** 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, последний был разделен на 3 тертиля: 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средневывраженные, 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 у 31 (29,52%) была выявлена относительно небольшая ГЛЖ (ИММЛЖ < 160 г/м²), у 74 (70,48%) изменения показателя ИММЛЖ варьировались от умеренных до тяжелых (≥ 160 г/м²;). Из 105 исследуемых у 37 (35,24%) зафиксировано относительно небольшое повышение Vps (< 100 м/с), у 68 (64,76%) пациентов - выраженное повышение Vps (≥ 100 м/с).

Таблица 17. Взаимосвязи уровней AGEs от величины ИММЛЖ у пациентов с ХБП в группе в целом

Показатели	ИММЛЖ n=105			
	<160 г/м²	≥160г/м²		
	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. Использован метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95%ДИ)

Выявленная достоверная корреляция демонстрирует прогрессирующее увеличение уровня AGEs по мере нарастания ИММЛЖ (тяжести ГЛЖ). 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 ($\text{ИММЛЖ} \geq 160 \text{ г/м}^2$) достоверно отличалась от таковой в группе пациентов с умеренно выраженными изменениями ЛЖ ($p=0,0001$).

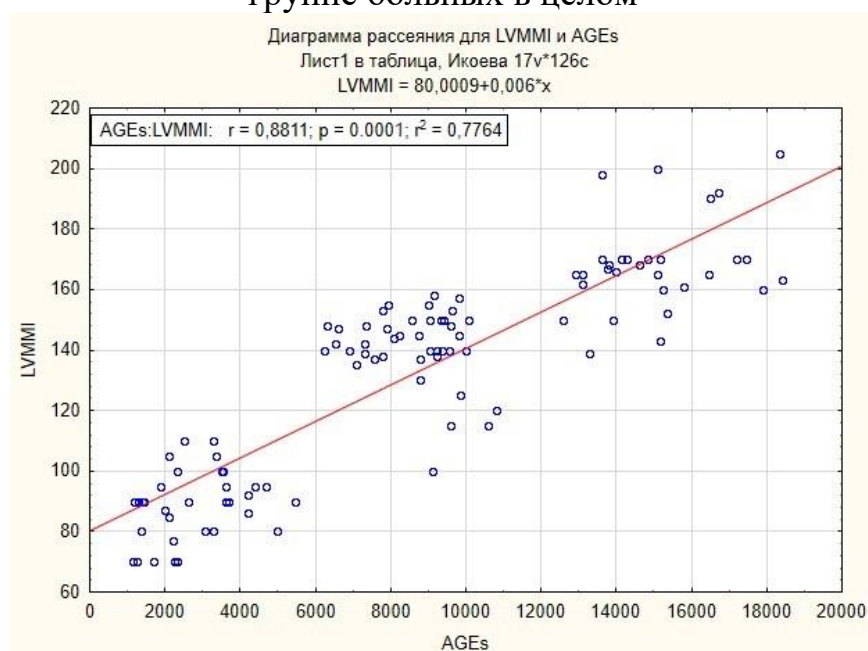
Таблица 18. Зависимость уровня AGEs от величин Vps у пациентов с ХБП в группе в целом

Показатели	Vps n=105			
	<100 см/с	≥ 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. Использован метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95%ДИ).

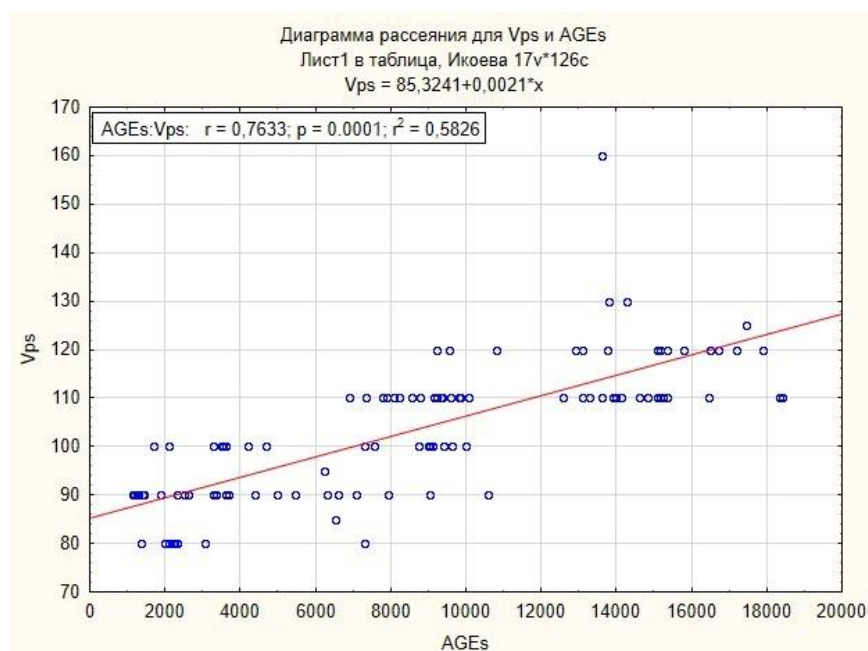
Таблица 18 демонстрирует прогрессирующее увеличение концентрации AGEs по мере нарастания величины Vps, при этом у наибольшего количества пациентов с максимальным уровнем AGEs – третий тертиль >10600 нг/мл (33 человека) выявлены наиболее тяжелые изменения параметра $Vps \geq 100$ см/с ($p=0,0001$). Медиана уровней AGEs у пациентов с тяжелыми изменениями Vps достоверно отличалась от таковой в группе больных с умеренно выраженными изменениями Vps ($p=0,0001$).

Рисунок 6. Корреляция между AGEs и ИММЛЖ ($r=0,8811$, $p=0,0001$) в группе больных в целом



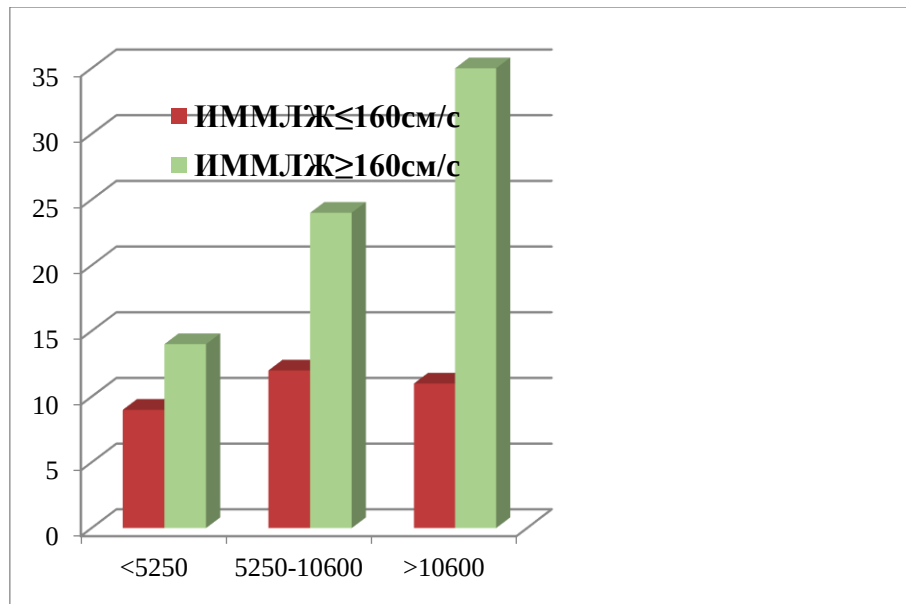
Из **рисунка 6** следует, что по мере увеличения концентрации AGEs достоверно возрастают значения ИММЛЖ в группе больных в целом.

Рисунок 7. Корреляция между уровнями AGEs и Vps ($r=0,7633$, $p=0,0001$) в группе больных в целом



Из **рисунка 7** следует, что имеется положительная достоверная корреляция между концентрацией AGEs и величиной Vps в группе больных в целом.

Рисунок 8. Количество пациентов, выделенных в зависимости от уровня ИММЛЖ и AGEs в 1,2,3 тертилях в группе в целом (n=105)



Из **рисунка 8** следует, что третий тертиль AGEs (>10600 нг/мл) содержит наибольшее количество пациентов с тяжелой ГЛЖ (максимальными значениями ИММЛЖ), что в клинике соответствует поздним стадиям ХБП (С5-5Д).

Рисунок 9. Количество пациентов, выделенных в зависимости от уровня Vps и AGEs в 1,2,3 тертилях в группе в целом (n=105)

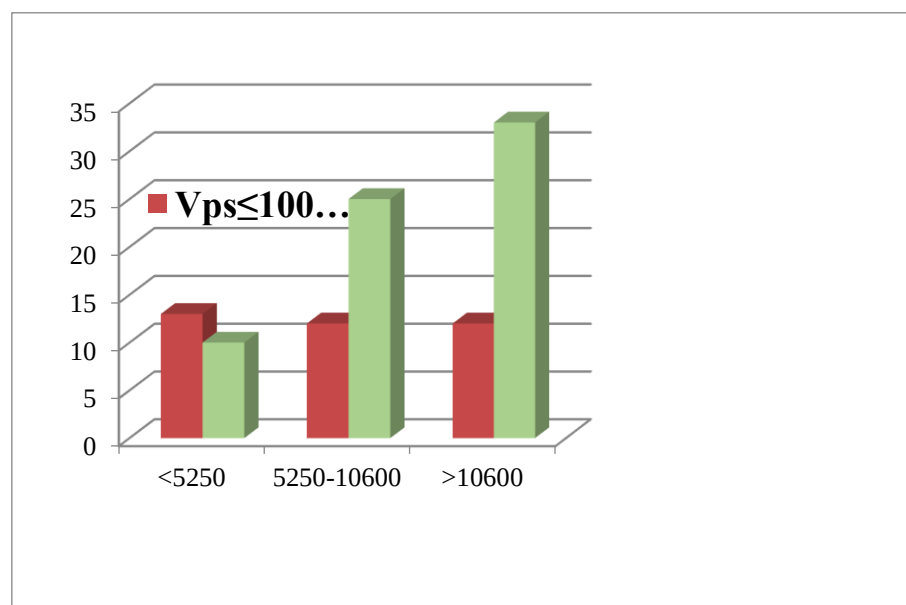


Рисунок 9 свидетельствует, что большая часть пациентов с тяжелыми изменениями Vps составляет третий тертиль AGEs, что соответствует поздним стадиям ХБП (С5-5Д).

3.7 Значения медиаторов воспаления в зависимости от стадии ХБП и их взаимосвязь с показателями кардиоваскулярной системы (ИММЛЖ, Vps)

Учитывая, что ИЛ1 является индуктором синтеза ИЛ6, целесообразно определение его концентрации наряду с ИЛ6, ФНО- α .

Данные, представленные в **таблице 19**, свидетельствуют о прогрессирующем повышении концентраций провоспалительных цитокинов – ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α в 1-5 группах больных по сравнению с контрольной группой. Максимальные значения изучаемых параметров выявлены у пациентов 5-й исследуемой группы. Показатели медиаторов воспаления в 1 группе достоверно превышали таковые в группе контроля ($p < 0,001$).

Таблица 19. Параметры медиаторов воспаления в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α)

Параметры	Группа 1 (C1-C2) n = 12	Группа 2 (C3a) n = 11	Группа 3 (C3б) n = 19	Группа 4 (C4) n = 31	Группа 5 (C5-C5Д) n = 32	Контрольная n = 15	P
ИЛ1, пг/мл	2,7 $\pm$ 0,6	4,3 $\pm$ 0,9	6,9 $\pm$ 1,1	8,0 $\pm$ 1,1	9,1 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 0,4	<0,001
ИЛ6, пг/мл	3,0 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 1,0	9,15 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,5	<0,001
ФНО- α , пг/мл	7,2 $\pm$ 0,6	9,5 $\pm$ 1,1	14,9 $\pm$ 1,7	19,3 $\pm$ 2,1	28,5 $\pm$ 1,9	6,8 $\pm$ 0,7	<0,001

Примечание: Результаты представлены как среднее $\pm$ 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

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

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.

Таблица 20. Зависимость уровня ИЛ1 от величины ИММЛЖ у пациентов с ХБП в группе больных в целом

Показатели	ИММЛЖ n=105			
	<160 г/м ²	≥160г/м ²		
	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

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

Из полученных результатов следует, что в группе пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ, в отличие от лиц с невыраженной ГЛЖ, зафиксировано достоверное статистически значимое повышение уровня ИЛ1, что подтверждается выявленными тяжелыми изменениями ИММЛЖ у наибольшего количества больных (41 человек) с максимальной концентрацией ИЛ1>8,2 пг/мл (p=0,0044).

Медиана ИЛ1 в группе пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ достоверно превышает таковую в группе с невыраженными изменениями ИММЛЖ<160 г/м² (p=0,0001).

Таблица 21. Зависимость уровня ИЛ6 от величины ИММЛЖ у пациентов с ХБП в группе больных в целом

Показатели	ИММЛЖ n=105			
	<160 г/м ²	≥160г/м ²		
	n = 31	n = 74	ОШ (95% ДИ)	p
ИЛ6				
<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

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

Подтверждена (**таблица 21**) достоверная корреляция между повышением концентрации ИЛ6 и нарастанием величины ИММЛЖ, наиболее выраженная среди пациентов со значительными изменениями данных параметров. У наибольшего количества больных с максимальной концентрацией ИЛ6 $>7,5$ пг/мл (40 человек), что соответствует третьему тертилю, выявляются тяжелые изменения ИММЛЖ $\geq 160 \text{ г/м}^2$ ($p=0,0001$).

Медиана ИЛ-6 в группе пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ достоверно превышает таковую в группе с невыраженной ГЛЖ ($p=0,0001$).

Таблица 22. Зависимость уровня ФНО- α от величины ИММЛЖ у пациентов с ХБП в группе в целом

Показатели	ИММЛЖ n=105			
	$<160 \text{ г/м}^2$	$\geq 160 \text{ г/м}^2$		
	n = 31	n = 74	ОШ(95% ДИ)	p
ФНО – α , 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. Использован метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95%ДИ)

Из **таблицы 22** следует, что выраженные изменения ИММЛЖ соответствуют максимальным полученным концентрациям ФНО- α , так как у наибольшего количества пациентов третьего тертиля $>16,9$ пг/мл (37 человек) определяются более тяжелые изменения ИММЛЖ $\geq 160 \text{ г/м}^2$ ($p=0,0001$).

Медиана ФНО- α в группе пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ достоверно превышает таковую в группе с невыраженными изменениями ИММЛЖ ($p=0,0001$).

Таблица 23. Зависимость уровня ИЛ1 от величины Vps у пациентов с ХБПв группе больных в целом

Показатели	Vps n=105			
	<100 см/с	≥100 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

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

Из **таблицы 23** следует, что в группе пациентов с тяжелыми изменениями Vps≥100 см/с зафиксировано достоверное статистически значимое повышение уровня ИЛ1, что подтверждается выявленными тяжелыми изменениями Vps у наибольшего количества больных (36 человек) с максимальной концентрацией ИЛ-1>8,2 пг/мл (p=0,0001).

Медиана ИЛ1 в группе лиц с тяжелыми изменениями Vps достоверно превышает таковую среди пациентов с невыраженными изменениями Vps (p=0,0001).

Таблица 24. Зависимость уровня ИЛ6 от величины Vps у пациентов с ХБП в группе больных в целом

Показатели	Vps n=105			
	<100 см/с n=37	≥100 см/с n=68	ОШ(95% ДИ)	P
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

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

Таблица 24 отражает достоверную корреляцию между повышением концентрации ИЛ6 и нарастанием величины Vps, наиболее выраженную среди пациентов со значительными изменениями данных параметров. У наибольшего количества больных с максимальной концентрацией ИЛ6 $>7,5$ пг/мл (33 человека), что соответствует третьему тертилю ($>7,5$ пг/мл), выявляются более тяжелые изменения Vps ≥ 100 см/с ($p=0,0001$). Медиана ИЛ6 у пациентов с тяжелыми изменениями Vps также достоверно превышает таковую среди лиц с невыраженными изменениями Vps ($p=0,0002$).

Таблица 25. Зависимость уровня ФНО- α от величины Vps у пациентов с ХБП в группе больных в целом

Показатели	Vps n=105			
	<100 см/с N=37	≥ 100 см/с N=68	ОШ(95% ДИ)	P
ФНО- α пг/мл				
$<11,7$	9 (24,3 %)	11 (16,2 %)	1	0,0001
11,7-16,9	16 (43,2 %)	19 (27,9%)	2,11 [1,03 – 4,39]	
$>16,9$	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]	0,0002

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

Данные **таблицы 25** свидетельствуют, что выраженные изменения Vps достоверно коррелируют с нарастающими показателями ФНО- α , так как у наибольшего количества пациентов третьего тертиля (ФНО- α $>16,9$ пг/м) - 38 человек - определяются более тяжелые изменения Vps- ≥ 100 см/с ($p=0,0001$).

Медиана ФНО- α в группе пациентов с тяжелыми изменениями Vps достоверно отличалась от таковой в группе с умеренно выраженными изменениями Vps ($p=0,0002$).

Таким образом, проведенное исследование позволило установить тесную взаимосвязь изменений морфо-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы- ЛЖ и аорты (ИММЛЖ и Vps) с изменениями показателей минерально-костного метаболизма, гемодинамики, гемопоэза, также как с

нарастанием уровня конечных продуктов гликирования (AGEs) и медиаторов воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α) в процессах прогрессирования ХБП от начальной до конечной стадии (С1-С5д) с использованием различных методов статистики, включая метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95 %ДИ) и критерия Краскела – Уоллиса.

3.8 Многофакторный корреляционно-регрессионный анализ между маркерами воспаления, конечными продуктами гликирования и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты

С целью увеличения патогенетической и прогностической ценности проводимого исследования был проведен многофакторный корреляционно-регрессионный анализ взаимосвязей и влияния исследуемых параметров ЛЖ и аорты с факторами риска ССО, в том числе в зависимости от стадий ХБП - ранних С1-С2 и поздних - С3-С5 (корреляционный анализ - таблицы 26-32), а также анализ совокупного влияния на исследуемые параметры (ИММЛЖ и Vps) двух (рисунки 10-18), трех, четырех и пяти факторов риска ССО в группе больных в целом (таблицы 27-29) - методом множественной логистической регрессии

Использован корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена: силу зависимости между признаками оценивают следующим образом:

- $\rho < 0,3$ — слабая зависимость;
- $0,3 \leq \rho < 0,7$ — умеренная зависимость;
- $\rho \geq 0,7$ — 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.

3.8.1 Корреляционный анализ между маркерами воспаления, конечными продуктами гликирования и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты

Таблица 26. Корреляции между маркерами воспаления, AGEs и параметрами сердечно-сосудистой системы в группе больных в целом (n=105)

№ п/п	Показатель, ед. изм.	ФНО-α, пг/мл	ИЛ1, пг/мл	ИЛ6, пг/мл	AGEs, нг/мл
1	ИММЛЖ, г/м ²	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: Использован корреляционный анализ с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена, данные, представленные в числовом виде, достоверны (p<0,05)

Данные **таблицы 26** свидетельствуют, что статистическим методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена подтверждена стабильно высокая положительная корреляция между параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования с провоспалительными цитокинами плазмы крови (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-α) 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 стадии.

Таблица 27. Корреляции между величиной СКФ и параметрами ремоделирования миокарда у пациентов с ХБП С1–С2

Показатель	ИММЛЖ, г/м ²	Vps, см/с	ТМЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	P
СКФ, мл/мин/1,73м ²	–0,4	–0,02	–0,2	–0,19	<0,05

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

Как следует из **таблицы 27**, между показателем фильтрационной способности почек (СКФ) и параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования при ХБП С1–С2 отмечается слабая корреляция ($p > 0,05$).

Таблица 28. Зависимость между величиной СКФ и параметрами ремоделирования миокарда у пациентов с ХБП С3–С5

Показатель	ИММЛЖ, г/м ²	Vps, см/с	ТМЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	P
СКФ, мл/мин/1,73м ²	–0,88	–0,55	–0,68	–0,56	<0,05

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

Из **таблицы 28** следует, что при усугублении тяжести ХБП (С3–С5) больший вклад в прогрессирование сердечно-сосудистого ремоделирования вносит нарушение фильтрационной способности почек, что демонстрируется появлением сильной зависимости между СКФ и всеми изучаемыми параметрами кардиоваскулярного ремоделирования ($p < 0,05$).

Прогрессирование процессов ремоделирования миокарда ЛЖ так же ассоциировалось с утяжелением почечной дисфункции.

Стоит отметить, что в зависимости от стадии ХБП меняется характер взаимодействия между параметрами ремоделирования ЛЖ и аорты, медиаторами воспаления и AGEs.

Таблица 29. Зависимость между медиаторами воспаления, AGEs и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты у пациентов с ХБП С1–С2

	Показатель	ФНО- α , пг/мл	ИЛ1, пг/мл	ИЛ6, пг/мл	AGEs, нг/мл	P
--	------------	-----------------------	------------	------------	-------------	---

1	ИММЛЖ, г/м ²	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

Таблица 30. Корреляции между медиаторами воспаления, AGEs и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты при ХБП С3–С5

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

Примечание: использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Из таблиц 29,30 следует, что изучаемые факторы воспаления и AGEs в большей степени реализовывали свой отрицательный потенциал на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты на ранних стадиях ХБП, теряя свое влияние по мере утяжеления почечной дисфункции и снижения значений СКФ - нарастания концентрации креатинина.

Таблица 31. Зависимость между ЩФ, иПТГ и параметрами ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с ХБП С1-С2

	Показатель	ЩФ, Ед/л	иПТГ, пг/мл	Р
1	ИММЛЖ, г/м ²	0,53	0,73	<0,05
2	ТМЖП, мм	0,62	0,84	
3	ЗСЛЖ, мм	0,47	0,81	
4	Vps, см/с	0,4	0,3	

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

Таблица 32. Зависимость между ЩФ, иПТГ и параметрами ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с ХБП С3–С5

	Показатель	ЩФ, Ед/л	иПТГ, пг/мл	Р
--	------------	----------	-------------	---

1	ИММЛЖ, г/м ²	0,52	0,3	<0,05
2	ТМЖП, мм	0,38	0,2	
3	ЗСЛЖ, мм	0,5	0,25	
4	Vps, см/с	0,62	0,46	

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

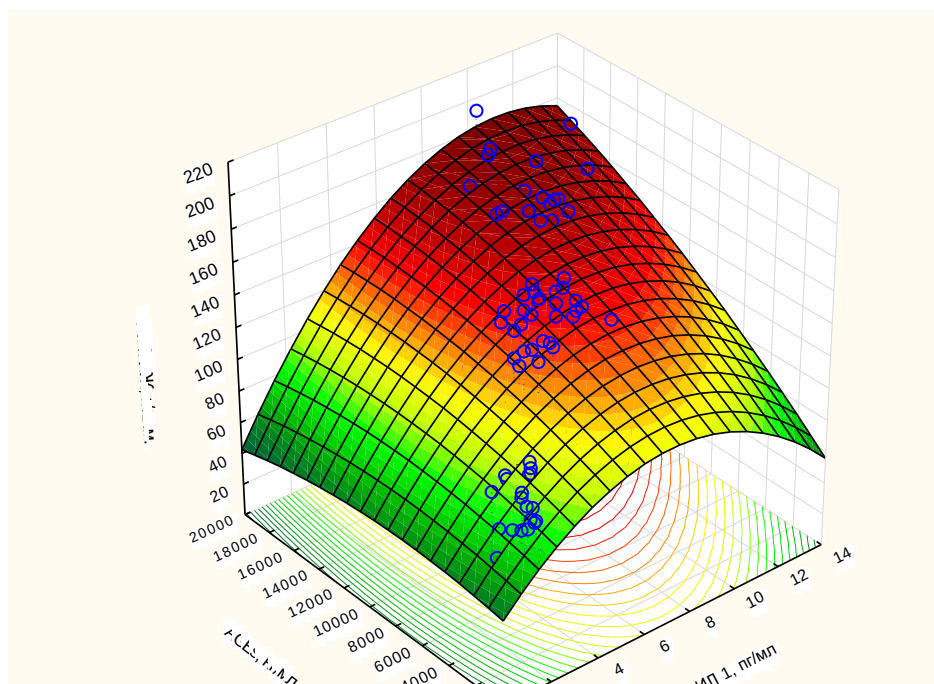
Из таблиц 31,32 следует, что ЩФ в равной степени влияла на изменение параметров сердечно-сосудистой системы как на ранних, так и на поздних стадиях ХБП; иПТГ же реализовывал свой отрицательный потенциал в отношении ремоделирования миокарда при ХБП С1-2, теряя свое влияние по мере утяжеления почечной дисфункции и снижения значений СКФ.

По мере прогрессирования почечной дисфункции, начиная с ХБП С3а, медиаторы воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α), а также AGEs снижают свое прогностическое значение. иПТГ на ранних стадиях ХБП, а именно С1–С2, является неблагоприятным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования, снижая свое негативное воздействие по мере утяжеления стадии ХБП. Такое противоречие объясняется нарастанием уремической интоксикации и сочетанного влияния нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма у пациентов со значительно сниженной фильтрационной способностью почек. Т.е. самостоятельное влияние иПТГ на развитие сердечно-сосудистого ремоделирования имеет прогностическое значение только на стадиях ХБП С1-С2, по мере же утяжеления ХБП приобретают значения все факторы риска, ассоциированные с нарушением костного метаболизма. Для ХБП С3Б-С5 именно уремическая интоксикация приобретает более важное отрицательное значение. ЩФ оказывала равное влияние на изменение параметров сердечно-сосудистого ремоделирования на всех стадиях ХБП.

3.8.2 Многофакторный регрессионный анализ влияния медиаторов воспаления, конечными продуктами гликирования и азотемии на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты

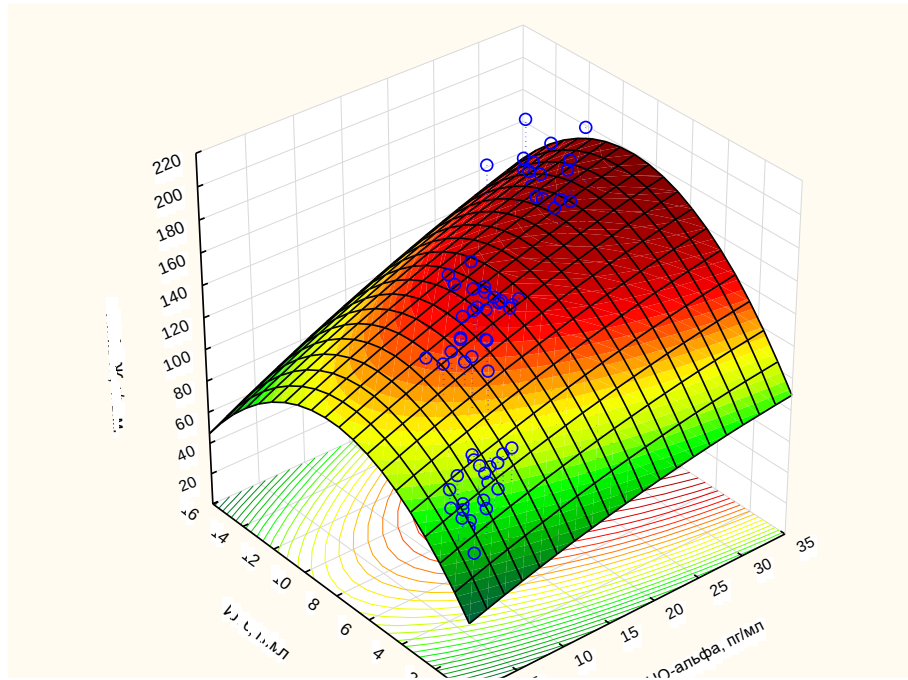
При проведении многофакторного анализа методом множественной логистической регрессии для показателя ИММЛЖ были определены следующие сочетания факторов, влияющие в комбинации на ремоделирование миокарда ЛЖ в группе больных в целом (n=105):

Рисунок 10. Выраженность влияния ИЛ1 и AGEs на величину ИММЛЖ



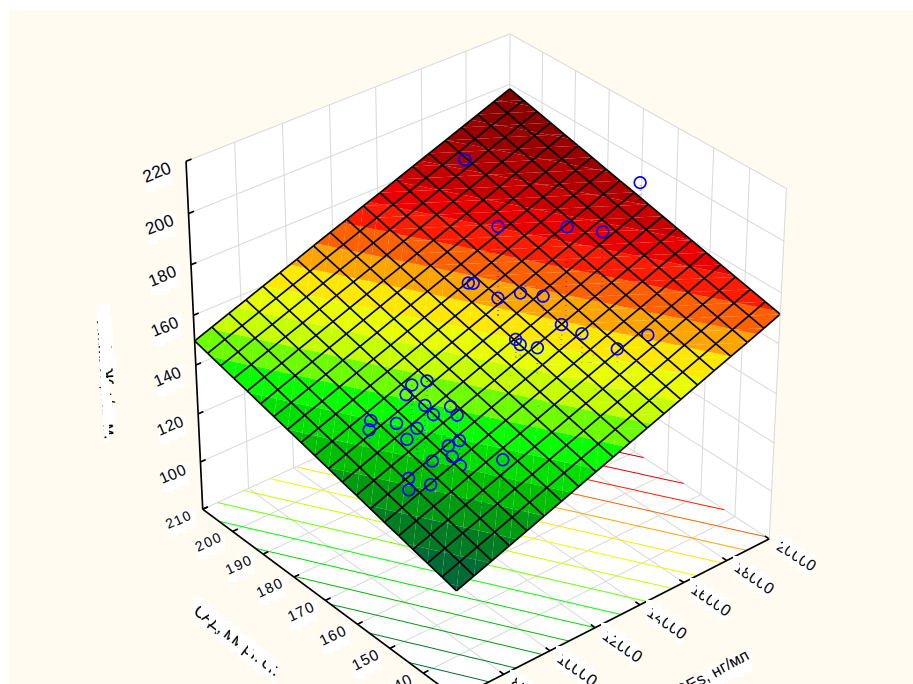
Как следует из **рисунка 10**, максимальные значения ИММЛЖ (тяжелая ГЛЖ) соответствуют высоким концентрациям ИЛ1 и AGEs в группе больных в целом. Прогностическое влияние ИЛ1 и AGEs на ремоделирование ЛЖ может быть выражено уравнением: $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 72,7813 + 0,53 \cdot x + 0,32 \cdot y$, где 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 11. Выраженность влияния ФНО- α и ИЛ6 на величину ИММЛЖ



Как следует из **рисунка 11**, 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: $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 76,9 + 0,446 \cdot x + 0,431 \cdot y$, где x – ФНО-α, пг/мл; y – ИЛ6, пг/мл

Рисунок 12. Выраженность влияния AGEs и САД на величину ИММЛЖ



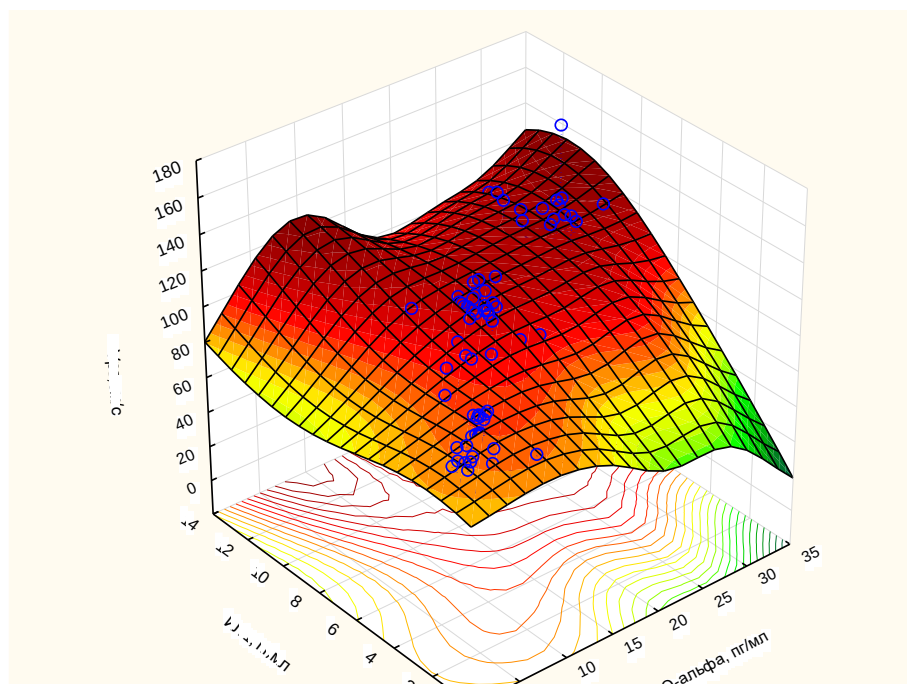
Как следует из **рисунка 12**, максимальные значения AGEs соответствуют тяжелым изменениям ИММЛЖ, в то время как высокие показатели САД

ассоциированы с нетяжелой ГЛЖ. Зависимость между величиной ИММЛЖ, AGEs и САД выражается уравнением: $\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 59,4 + 0,58 \cdot x + 0,2 \cdot y$, где x – AGEs, нг/мл; y – САД, мм рт. ст.

Здесь следует отметить, что ИММЛЖ является интегральной величиной, достоверно отражающей процессы сердечного ремоделирования, проявляющегося ГЛЖ. Медиаторы воспаления, AGEs, индуцируя эндотелиальную дисфункцию, а также остеохондрогенный переход СГМК, способствуют увеличению жесткости сосудистой стенки, интенсифицируют явления сосудистой кальцификации. В результате возрастает нагрузка сопротивлением, следствием чего является ГЛЖ. Высокое САД обуславливает увеличение ОПСС, что также способствует развитию ГЛЖ.

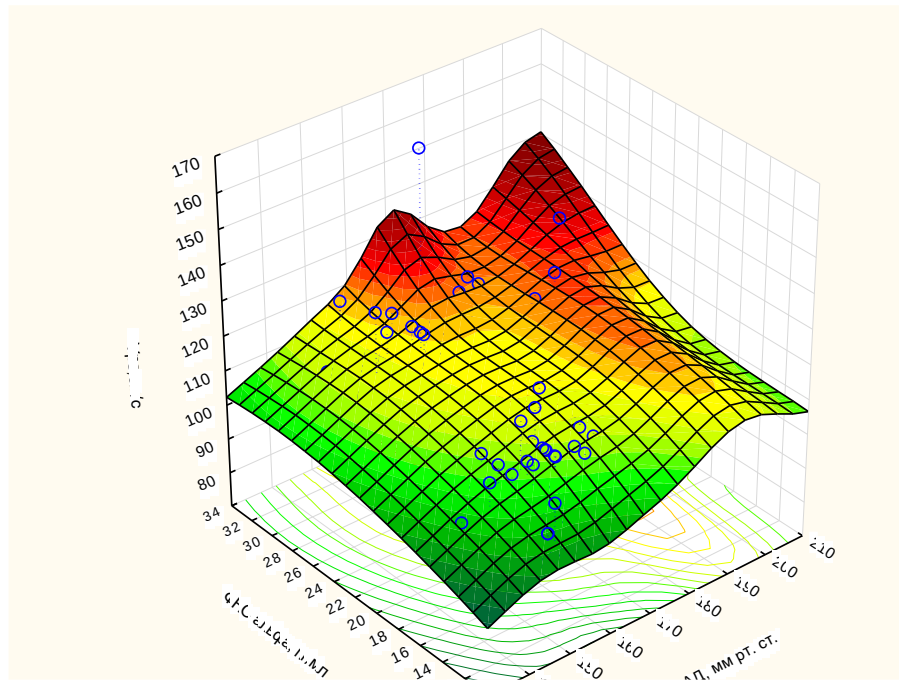
При проведении многофакторного анализа методом множественной логистической регрессии для показателя, характеризующего состояние аорты – Vps были определены следующие сочетания факторов, влияющие в комбинации на ремоделирование аорты в группе пациентов в целом ($n=105$):

Рисунок 13. Выраженность влияния ИЛ1 и ФНО- α на величину Vps



Как следует из **рисунка 13**, максимальные значения V_{ps} соответствуют наибольшим концентрациям, при этом минимальные показатели ФНО- α ассоциированы с более низкими значениями V_{ps} в группе больных в целом. Зависимость между величиной V_{ps} , ИЛ1 и ФНО- α выражается уравнением: $V_{ps}, \text{см/сек} = 81,9 + 0,379 \cdot x + 0,457 \cdot y$, где x – ФНО- α , пг/мл; y – ИЛ1, пг/мл

Рисунок 14. Выраженность влияния ФНО- α и САД на величину V_{ps}



Как следует из **рисунка 14**, максимальные значения САД и ФНО- α соответствуют тяжелым изменениям V_{ps} . Зависимость между величиной V_{ps} , ФНО- α и САД выражается уравнением: $V_{ps}, \text{см/сек} = 54,5 + 0,42 \cdot x + 0,32 \cdot y$, где x – ФНО- α , пг/мл; y – САД, мм рт. ст.

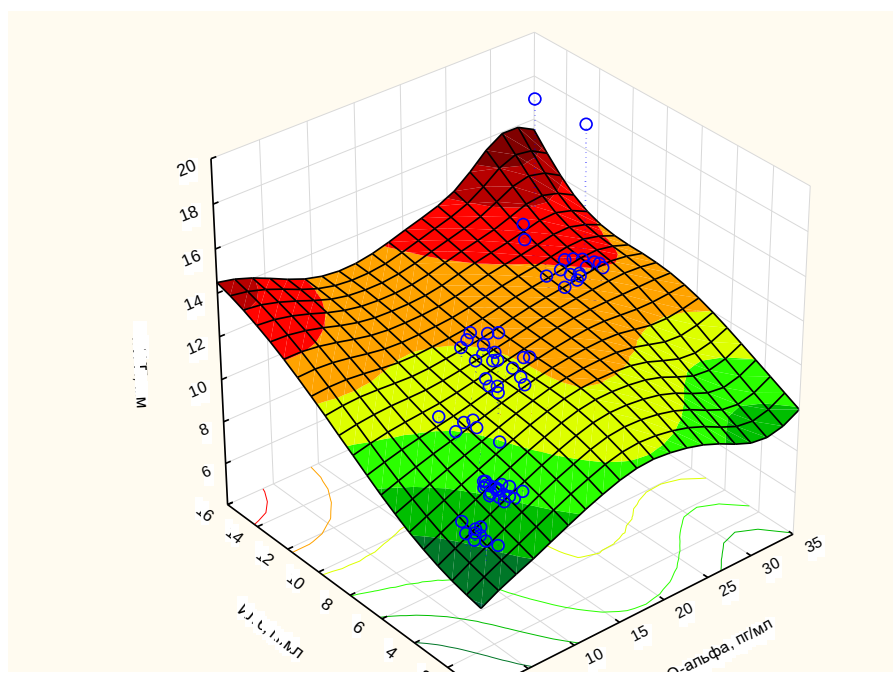
Здесь следует отметить, что другие предикторы поражения аорты при ХБП -ИЛ6, AGEs, являясь самостоятельными факторами риска, влияющими на ремоделирование аорты, в комбинации с другими факторами риска не оказывали столь существенного влияния на изменение V_{ps} .

Влияние САД, ФНО- α и ИЛ1 на процессы сосудистого ремоделирования определяются рамками патологической реакции, приводящей к эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге к ускорению процессов повышения ригидности сосудистой стенки. Являясь универсальными медиаторами системного

воспалительного ответа, ФНО- α и ИЛ1 проявляют своё патогенетическое действие на старте ХБП, определяя дальнейшее развитие сосудистого ремоделирования, повышение уровня артериального давления. САД является независимым модифицируемым фактором риска развития и прогрессировал сердечно сосудистого ремоделирования. Выявленная ассоциация между уровнем САД и скоростными характеристиками кровотока в аорте (V_{ps}) отражает механизм сосудистого ремоделирования по принципу «порочного круга». В контексте проводимого исследования ФНО- α и ИЛ1 являются ранними пусковыми триггерами кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с ХБП начальных стадий, постепенно теряя своё прогностическое значение по мере утяжеления ХБП. САД же является закрепляющим усугубляющим фактором риска сосудистого ремоделирования на уровне дуги аорты, поддерживая и провоцируя дальнейшие более глубокие структурные изменения комплекса интима-медиа сосудов.

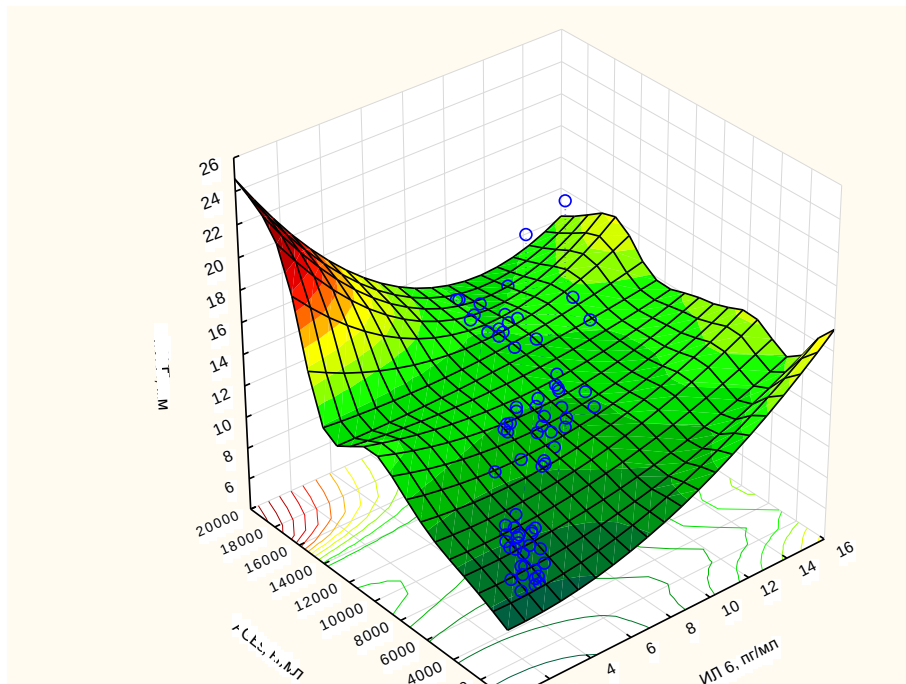
При проведении многофакторного анализа методом множественной логистической регрессии для показателей, характеризующих миокард ЛЖ, были определены следующие сочетания факторов, влияющие в различных комбинациях на ТМЖП и ЗСЛЖ в группе пациентов в целом ($n=105$):

Рисунок 15. Выраженность влияния ФНО- α и ИЛ6 на величину ТМЖП



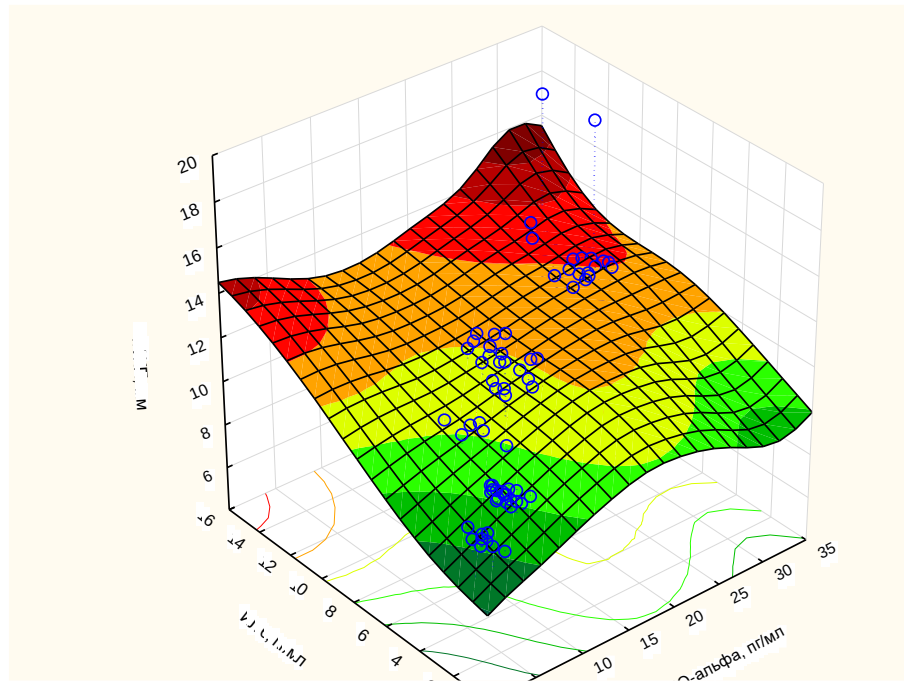
Как следует из **рисунка 15**, максимальные величины ФНО-α и ИЛ6 соответствуют наибольшим показателям ТМЖП. Зависимость между величиной ТМЖП, ФНО-α и ИЛ6 выражается уравнением: $\text{ТМЖП, мм} = 8,8 + 0,36 * x + 0,46 * y$, где x – ФНО-α, пг/мл; y – ИЛ6, пг/мл

Рисунок 16. Выраженность влияния ИЛ6 и AGEs на величину ТМЖП



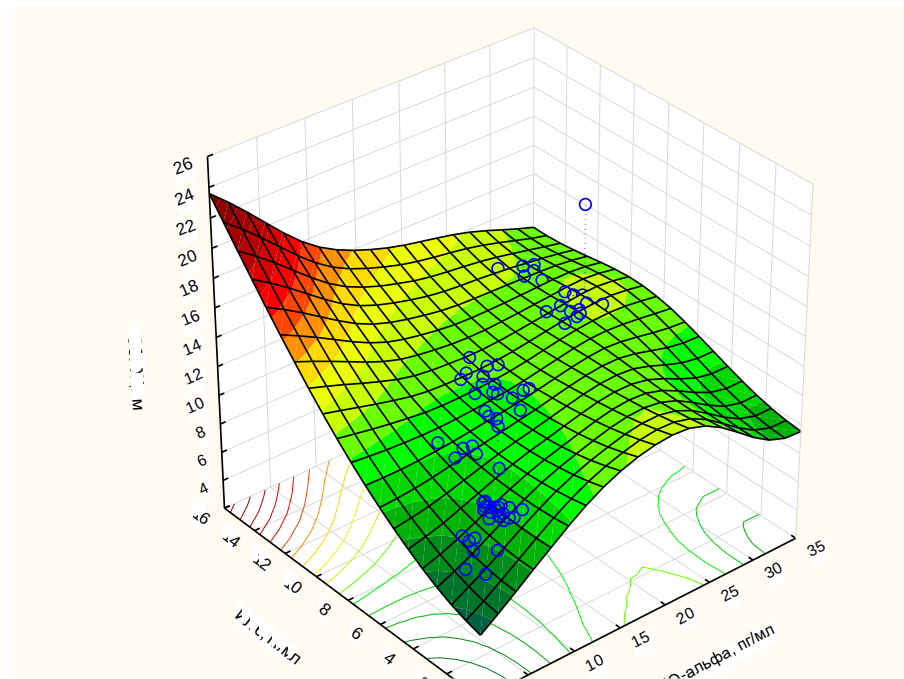
Как следует из **рисунка 16**, максимальные величины AGEs соответствуют наибольшим значениям ТМЖП. По мере возрастания величин ИЛ6 увеличиваются значения ТМЖП. Минимальные концентрации AGEs и ИЛ6 ассоциированы с невысокими показателями ТМЖП. Зависимость между величиной ТМЖП, ИЛ6 и AGEs выражается уравнением: $\text{ТМЖП, мм} = 8,8 + 0,4 * x + 0,42 * y$, где x – ИЛ6, пг/мл; y – AGEs, нг/мл

Рисунок 17. Выраженность влияния ФНО-α и ИЛ1 на величину ЗСЛЖ



Как следует из **рисунка 17**, максимальные концентрации ФНО-α и ИЛ1 соответствуют наибольшим значениям величины ЗСЛЖ; при этом изолировано максимальные величины ИЛ1 ассоциированы с невысокими значениями ЗСЛЖ. Зависимость между величиной ЗСЛЖ, ФНО-α и ИЛ1 выражается уравнением $Z_{СЛЖ}, мм = 8,5 + 0,4 * x + 0,45 * y$, где x – ФНО-α, пг/мл; y – ИЛ1, пг/мл

Рисунок 18. Выраженность влияния ФНО-α и ИЛ6 на величину ЗСЛЖ



Как следует из **рисунка 18**, максимальные значения ИЛ6 соответствовали наибольшим величинам ЗСЛЖ; высокие показатели ФНО-α ассоциированы с

относительно небольшими значениями ЗСЛЖ. Зависимость между величиной ЗСЛЖ, ФНО- α и ИЛ6 выражается уравнением ФНО- α , пг/мл и ИЛ6, пг/мл выражающееся уравнением: $\text{ЗСЛЖ, мм} = 8,5 + 0,42 \cdot x + 0,42 \cdot y$, где x – ФНО- α , пг/мл; y – ИЛ6, пг/мл

Таким образом, выявлены сочетания двух факторов, оказывающих достоверное влияние различной степени выраженности на ИММЛЖ (ИЛ1+AGEs, ФНО- α +ИЛ6, AGEs+САД), на ЗСЛЖ (ИЛ1+ФНО- α , ИЛ6+ФНО- α), на ТМЖП (ИЛ6+ФНО- α , ИЛ6+AGEs) и на V_{ps} (ИЛ1+ФНО- α , ФНО- +САД).

Учитывая, что логистическая регрессия при оценке влияния того или иного фактора риска ССО (предиктора) учитывает эффекты взаимодействия между предикторами (в данном исследовании интерлейкины, ФНО- α , AGEs) и то, что взаимодействия между предикторами могут изменять влияние одного предиктора на результат на основе значений другого предиктора, усложняя простую интерпретацию, нами было проведено исследование совокупной зависимости параметров миокарда ЛЖ от трех ,четырех и пяти факторов риска ССО в группе больных в целом.

Таблица 33 Совокупная зависимость параметров миокарда ЛЖ от трех факторов риска ССО в группе больных в целом

	Показатель	x	y	z	Значение
1	ИММЛЖ, г/м ²	ИЛ1, пг/мл	AGEs, нг/мл	Возраст, лет	$64,4 + 0,45 \cdot x + 0,42 \cdot y + 0,10 \cdot z$
2	ИММЛЖ, г/м ²	ИЛ1, пг/мл	AGEs, нг/мл	САД, мм рт. ст.	$29,4 + 0,35 \cdot x + 0,36 \cdot y + 0,24 \cdot z$
3	ТМЖП, мм	ИЛ6, пг/мл	ФНО- α , пг/мл	Креатинин, мкмоль/л	$8,7 + 0,42 \cdot x + 0,73 \cdot y - 0,35 \cdot z$

4	ЗСЛЖ, мм	ФНО– α, пг/мл	ИЛ1, пг/мл	Креатинин, мкмоль/л	$8,3+0,85*x+0,44*y-0,47*z$
5	ЗСЛЖ, мм	ФНО– α, пг/мл	ИЛ6, пг/мл	Возраст, лет	$8,1+0,44*x+0,37*y+0,12*z$
6	ЗСЛЖ, мм	ФНО– α, пг/мл	ИЛ6, пг/мл	Креатинин, мкмоль/л	$8,4+0,87*x+0,37*y-0,42*z$
7	ЗСЛЖ, мм	ИЛ1, пг/мл	AGEs, нг/мл	Креатинин, мкмоль/л	$8,4+0,37*x+0,75*y-0,29*z$
8	ЗСЛЖ, мм	ИЛ1, пг/мл	AGEs, нг/мл	Нв, г/л	$5,4*0,36*x+0,66*y+0,19*z$

Примечание: метод множественной логистической регрессии; X,Y,Z – значения факторов риска, в совокупности оказывающих влияние на изучаемые параметры ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты; данные достоверны при $p<0,05$, ДИ 95%, (здесь и далее: наибольшие по величине коэффициенты регрессии перед фактором риска свидетельствуют о более высокой степени влияния предиктора)

Таблица 34. Совокупная зависимость исследуемого параметра от четырех факторов риска ССО в группе больных в целом

	Показатель	x	y	z	w	Значение
1	ИММЛЖ г/м ²	ИЛ1, пг/мл	AGE s нг/м л	Возраст, лет	САД, мм рт. ст.	$23,1+0,33*x+0,34*y+0,01*z+0,23*w$
2	ЗСЛЖ, мм	ФНО –α, пг/мл	ИЛ1, пг/м л	Креатинин н мкмоль/л	AGEs, нг/мл	$8,3+0,47*x+0,31*y-0,47*z+0,52*w$
3	ЗСЛЖ, мм	ИЛ1, пг/мл	AGE s нг/м л	Нв, г/л	Креатинин , 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 при $p<0,05$, ДИ 95%

Таблица 35. Совокупная зависимость исследуемого параметра от пяти факторов риска ССО в группе больных в целом (n=105)

	Показатель	x	y	z	w	e	Значение
1	ЗСЛЖ, мм	ИЛ1 пг/мл	AGEs нг/мл	Нв г/л	Креатинин, мкмоль/л	ФНО- α, пг/мл	$4,8+0,35*x+0,64*y+0,22*z-0,50*w+0,52*e$
2	ЗСЛЖ, мм	ИЛ1, пг/мл	AGEs, нг/мл	Нв г/л	Креатинин, мкмоль/л	САД, мм рт. ст.	$3,2+0,31*x+0,79*y+0,19*z-0,29*w+0,21*e$

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

Таким образом, по мере прогрессирования стадии ХБП менялся прогностический вес маркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ-6, ФНО-α), а также AGEs относительно процессов ремоделирования миокарда ЛЖ.

Отсутствие влияния таких параметров, как возраст, показатели системной гемодинамики (САД, ПАД) при проведении многофакторного анализа характерно для ранних стадий ХБП (С1–С2). При этом провоспалительные цитокины и AGEs, обуславливающие процессы ремоделирования миокарда, снижали свой удельный вес, уступая место снижению СКФ - повышенному уровню креатинина.

Таким образом, представляется, что 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.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ХБП, являясь наднозологическим понятием, включает этиологический подход к диагностике и лечению конкретного заболевания почек, послужившего причиной почечной недостаточности, а также основывается на общности некоторых факторов риска и патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса. Важно, что заболевания сердечно-сосудистой системы и почек имеют общие факторы риска, а также усугубляют течение и прогноз друг друга. В свою очередь, значимым фактором, определяющим развитие кардиоваскулярной патологии и смертности от последней, является ХБП, в отношении же патологии почек аналогичная роль отводится сердечно-сосудистым заболеваниям [158].

У каждого десятого представителя общей популяции и более чем у 30% пациентов с ХСН выявляются признаки ХБП или снижение СКФ; среди лиц трудоспособного возраста нарушение функции почек отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистой патологии - у 26%. Распространенность СД и число связанных с ним осложнений, в том числе ДН, возрастает с каждым годом. Признаки поражения почек и/или снижение СКФ выявляют у 40–50% больных СД. Отметим, что на фоне СД риски смертности от кардиоваскулярных осложнений многократно увеличиваются [19,45,64].

В патогенезе сосудистой кальцификации, лежащей в основе кардиоваскулярных осложнений, задействованы различные механизмы. При ХБП С3а-С4 развиваются минерально-костные нарушения – изменения концентрации Са, Р, способствующие эктопическому отложению кальций-фосфатных комплексов, возрастание продукция иПТГ в рамках ВГПТ. В

последнее время обращают на себя внимание относительно новые механизмы, значительно расширяющие представление о патогенезе и прогрессировании СК: воспаление (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), уремические токсины, такие как конечные продукты гликирования - AGEs, индоксил сульфат, а также новые клеточные факторы кальцификации сосудов (циркулирующие кальцифицирующие клетки, мезенхимальные стволовые клетки Gli1 +, остеокластоподобные клетки и микроРНК), раскрытие которых позволит совершенствовать способы диагностики и медикаментозной терапии среди категорий обследованных больных [58].

Целью нашего исследования явилось уточнение роли конечных продуктов гликирования-AGEs, а также медиаторов воспаления – ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α в развитии кардиоваскулярных осложнений, прежде всего, у пациентов с ДН и при других патогенетических вариантах и на разных стадиях ХБП.

Для достижения поставленной цели были определены задачи, связанные с уточнением характера поражения сердечно-сосудистой системы, роли нарушений минерально-костного метаболизма в возникновении и прогрессировании кальцификации сердечно-сосудистой системы, с определением влияния маркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α) на развитие сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений, исследованием роли уремических токсинов – AGEs в возникновении и прогрессирования кальцификации сердечно-сосудистой системы, оценкой возможности использования изменений концентраций AGEs и маркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α) как предикторов кардиоваскулярных осложнений у пациентов на разных стадиях ХБП (С1-С5Д).

В исследование включили 105 пациентов с ХБП С1-С5Д. В зависимости от стадии ХБП больные были распределены по группам следующим образом: I группа – ХБП С1-С2 – 12 больных, II группа – ХБП С3а – 11, III группа – ХБП С3б – 19, IV группа – ХБП С4 – 31, V группа - ХБП С5-С5Д – 32 человека. Из них ДН диагностирована у 77 больных (74 %).

В проведенном нами исследовании установлено достоверное повышение содержания фосфора, иПТГ, ЩФ по мере прогрессирования стадии ХБП

($p < 0,001$). Максимальные уровни исследуемых параметров зафиксированы в 5 группе больных – ХБП С5-С5Д. В 1 исследуемой группе средняя величина показателей превышала таковую в контрольной группе. Уровень кальция по мере нарастания уремии имел тенденцию к увеличению ($p = 0,1701$).

В соответствии со степенью тяжести поражения сердечно-сосудистой системы изучаемые нами параметры - ИММЛЖ и Vps-были разделены на две группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями. В ходе нашего исследования подтверждена прямая сильная связь между увеличением концентраций иПТГ, ЩФ, фосфора и нарастанием величин ИММЛЖ, Vps. Максимальные концентрации изучаемых показателей минерально-костного метаболизма соответствовали наиболее тяжелым изменениям ИММЛЖ и Vps ($p < 0,001$).

Н. Warrensetal. [151] описали взаимосвязь между ХБП и кардиоваскулярными осложнениями, частота которых линейно возрастала по мере снижения СКФ.

Исследование E. DiAngelantonioetal. включало 16958 лиц в возрасте от 33 до 81 года без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний; 1210 (7%) участников имели ХБП. Выявлено, что у пациентов на ранних стадиях ХБП без явной кардиоваскулярной патологии значительно повышен риск последующей ИБС [72].

В проведенном нами исследовании зафиксировано нарастающее по мере прогрессирования ХБП повышение уровней САД, ПАД, начиная с ХБП С3а ($p < 0,001$). Кроме того, подтверждено снижение ФВ ЛЖ в исследуемых группах больных по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), усугублявшееся по мере выраженности почечной недостаточности. Результаты многофакторного корреляционного регрессионного анализа позволили нам отметить, что дисфункция и структурные изменения ЛЖ были прямо связаны со стабильным повышением цифр артериального давления, с нарушением минерально-костного метаболизма, степенью нефрогенной анемии и тяжестью уремии.

Наиболее важная патогенетическая роль в нарушении податливости стенки артерий отводится явлениям сосудистой кальцификации. Методом

дуплексного сканирования нами произведено исследование пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты (V_{ps}) с целью косвенной оценки состояния стенки аорты, ее просвета, а также основных участков артериального русла, так как артериальная ригидность, отражаемая данным параметром, связана с возникающими на фоне прогрессирования ХБП кардиоваскулярными осложнениями. Зафиксировано достоверное увеличение V_{ps} по мере нарастания тяжести уремии. Значения исследуемого показателя во второй группе больных превышают таковые в первой, достигая максимальных цифр у пациентов, получающих ЗПТ; уровень V_{ps} в контрольной группе был достоверно ниже, чем в первой исследуемой ($p < 0,001$).

Подтверждено, что по мере прогрессирования ХБП также возрастает величина ИММЛЖ, отражающая тяжесть ГЛЖ, достигая максимальных значений у пациентов ХБП С5-С5Д ($p < 0,001$).

Нефрогенная анемия является предиктором развития ИБС и ГЛЖ, а также связывается с возникновением кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП и ДН [148,158]. Очевидно, патогенетически это связано с компенсаторной тахикардией и увеличением ударного объема крови на фоне анемии, что обуславливает почечную вазоконстрикцию, активацию РААС и последующую задержку жидкости, способствующую увеличению ОЦК и преднагрузки (объемом) на сердце. Таким образом, ХБП, анемия и патология сердечно-сосудистой системы формируют замкнутый порочный круг, поддерживая и усугубляя друг друга.

О. М. Lawal et al. [83] указали на значительный вклад нефрогенной анемии в развитие ССО и неблагоприятных исходов последних из-за ее немаловажной роли в прогрессировании гипертрофии ЛЖ, ИБС, ХСН.

Учитывая значительное влияние нефрогенной анемии на возникновение и прогрессирование кардиоваскулярных осложнений у больных ХБП, в рамках нашей работы были исследованы показатели гемопоэза и обмена железа. По мере увеличения категории ХБП выявлено достоверное снижение уровней гемоглобина и гематокрита, наиболее выраженное в 5 исследуемой группе больных ($p < 0,001$). Зафиксировано также прогрессирующее снижение

трансферрина, КНТ, прямо коррелирующее с нарастанием тяжести уремии ($p=0,0008$).

В ряде исследований последних лет предположено, что в механизмах развития СК особую роль играют вновь выявленные уремические токсины, в том числе AGEs, уровень которых возрастает по мере снижения СКФ [58].

Стойкая гипергликемия при СД приводит к образованию и накоплению AGEs в условиях прогрессирующего снижения СКФ. AGEs – соединения, образованные в результате необратимой неферментативной реакции Майяра – взаимодействия глюкозы и других редуцирующих углеводов с аминогруппой белков, липидов, нуклеиновых кислот. AGEs, взаимодействуя со своими рецепторами RAGE, способствуют снижению почечных функций и возрастанию риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ТПН [154]. Максимальные концентрации AGEs отмечаются при СД, так как образуются под воздействием гипергликемии. Ось AGE-RAGE предположительно играет значительную роль в феномене метаболической памяти, заключающимся во влиянии на прогрессирование кардиоваскулярных осложнений предшествующего контроля гликемии. Стоит отметить, что уровень AGEs увеличивается как при СД, так и без него [5,80].

В ряде последних исследований показано, что повышенные концентрации AGEs у лиц с ДН и ХБП, кроме связанного со стойкой гипергликемией, обусловлены и образованием AGEs в результате аутоокисления моносахаридов и липидов, а также в результате перегруппировки промежуточных соединений реакции Майяра веществ с высокой реакционной способностью, таких, как глиоксаль, метилглиоксаль, 3-дезоксиглюкозон, которые, взаимодействуя со свободными аминогруппами, образуют AGEs [25,57].

В норме AGEs фильтруются клубочками, затем поглощаются проксимальными канальцами либо непосредственно поступают в перитубулярные капилляры. При прогрессирующей ХБП происходит накопление AGEs вследствие снижения фильтрационной способности почек и увеличения их продукции, которое связывают, в том числе, с усиленным образованием свободных радикалов на фоне высокой активности оксидативного

стресса - ОС [58]. Наши исследования также выявили достоверное увеличение сывороточной концентрации AGEs при прогрессировании уремии и, соответственно, ХБП.

Предполагают, что лиганд-рецепторный комплекс AGE-RAGE стимулирует и ускоряет остеохондрогенный переход СГМК путем активации p38/MAPK с последующей экспрессией транскрипционного фактора NF-κB, что приводит к кальцификации сосудистой стенки. Кроме того, повышенные уровни AGEs обуславливают усиление ОС, поддерживающего их высокие концентрации, а также инициацию апоптоза СГМК, что свидетельствует о множестве и разнообразии механизмов кальцификации сосудов при ДН и ХБП и делает перспективным их дальнейшее раскрытие в плане выявления и коррекции при ХБП [148, 158].

Выявлено, что высокие уровни AGEs индуцируют избыточную продукцию остеобластами RANKL, тем самым опосредуя разрушение костной ткани с высвобождением Ca и P и повышением их концентрации в сыворотке крови, что, соответственно, обуславливает остеохондрогенный переход СГМК [161]. В наших исследованиях высокие уровни AGEs, Ca и P, ПТГ и ЩФ также были связаны с остеобластной трансформацией СКГМ, приведшей к повышению ригидности стенки аорты, что подтверждалось ростом V_{ps} по мере увеличения стадии ХБП.

AGEs способны привести к поражению сердечно-сосудистой системы посредством активации нескольких путей: участвуя в сшивании белков внеклеточного матрикса, AGEs способствуют снижению эластичности артериальной стенки, следствием чего может явиться высокая ригидность, прежде всего, сосудистой стенки аорты, ведущая к снижению ее демпфирующей функции, ГЛЖ, диастолической и систолической дисфункции и в конечном итоге, хронической сердечной недостаточности [50, 154]. В проведенных нами исследованиях ФВ ЛЖ достоверно снижалась по мере увеличения стадии ХБП от СЗ до С5Д на фоне повышения V_{ps} по мере роста стадии ХБП. Рядом исследований установлено, что ось AGE-RAGE инициирует синтез $\text{TGF-}\beta$, что способствует фибротическим изменениям сердечно-сосудистой системы. Здесь

же стоит отметить, что AGEs вызывают задержку усвоения Са, тем самым удлиняя продолжительность фазы реполяризации сердечного сокращения [97].

AGEs опосредуют усугубление ГЛЖ, индуцируя экспрессию FGF23. Выявлена прямая корреляция между концентрацией пентозидина (разновидность AGEs) и морфофункциональными изменениями миокарда, а также уровнем sRAGE (растворимый RAGE) и неблагоприятными исходами при ХСН [50].

AGEs, наряду с другими уремическими токсинами, играют важную роль в развитии уремической васкулопатии: посредством снижения экспрессии синтаз NO приводят к эндотелиальной дисфункции. Кроме того, под воздействием AGEs происходит образование поперечных межмолекулярных связей коллагена меди в артериолах мышечного типа, что значительно ужесточает сосудистую стенку [50,154].

Под воздействием AGEs происходят модификация ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), имитирующая классическое их окисление, также активация эндоцитоза и образование некоторых регуляторных молекул, таких, как инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста тромбоцитов, стимулирующих деление СГМК, фибробластов и мезангиальных клеток. Данные процессы могут индуцировать атеросклеротическое поражение сосудов и ускорять его развитие. Ось AGE-RAGE приводит к фосфорилированию белка p21ras, регулирующего передачу сигнала к ядру клетки, а также MAPK, p38, что стимулирует миграцию к ядру NF- κ B, соответственно, начало транскрипции генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, которые обеспечивают рост атеросклеротической бляшки [7,161]. В проведенных нами исследованиях достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов -ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α -отмечалось уже на ранних стадиях ХБП, но более выраженным было при ХБП С4-С5Д.

Экспериментально доказано, что высокие концентрации AGEs способствуют снижению секреции инсулина, а также нарушению чувствительности к нему органов-мишеней [30,39]. Кроме того, выявлена взаимосвязь между стойкой гипергликемией, избыточной продукцией AGEs и микробиотой кишечника, нарушения которой вызывают с образованием одного

из наиболее действенных из известных в настоящее время почечных токсинов – уротоксианаиндоксилсульфата, высокая сывороточная концентрация которого также связана со снижением экскреторной функции почек по мере нарастания стадии ХБП [146].

Недавние исследования на клеточных моделях продемонстрировали стимулирующее влияние ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а на индукцию кальцификации СГМК, а также обратимость данного процесса при применении противовоспалительной терапии [51,54]. По-видимому, это связано с экспрессией провоспалительными цитокинам некоторых сигнальных путей (NF-kB, Wnt-3a/7a), участвующих в остеобластной трансформации СГМК, а также в ранней дифференцировке остеобластов (Msx2, osterix) [86].

В ходе последних исследований выявлена прямая корреляция между увеличением уровня ИЛ6 и снижением рСКФ [69,118], а также повышением жесткости артериальной стенки вследствие ее атеросклеротического поражения. По некоторым данным, ИЛ6, наряду с ФНО-а, индуцирует сверхэкспрессию FGF-23 у лиц с ХБП, а повышенные уровни ИЛ-6 обуславливают неадекватный ответ на терапию препаратами эритропоэтина [42,49]. Кроме того, ИЛ6, снижая продукцию фетуина-а, интенсифицирует явления СК [52]. Экспериментально показано, что концентрация ФНО-а в сыворотке крови прямо коррелирует с уровнем ПУ и обратно с рСКФ, отражая степень тяжести поражения почек. У пациентов с ДН высокие уровни ФНО-а способствуют нарушению внутриклубочковой гемодинамики и усугубляют процессы склерозирования почечного клубочка [54,117]. Показано, что экспериментальное удаление медиаторов воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а), AGEs и прочих уремических токсинов, элиминирование которых затруднено при использовании стандартных методов гемодиализа, уменьшает явления сосудистой кальцификации [50,158].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном нами исследовании по мере прогрессирования стадии ХБП отмечено нарастание уровня уремических токсинов – AGEs, наиболее выраженное в 5 исследуемой группе (ХБП С5-С5Д). Показатели AGEs среди лиц, составляющих 1 группу, достоверно превышали таковые в контрольной группе ($p < 0,001$). Выявленная высокодостоверная корреляция демонстрирует прогрессирующее увеличение значений AGEs по мере нарастания ИММЛЖ (тяжести ГЛЖ) и Vps. Максимальные концентрации AGEs отмечены среди лиц с наибольшими показателями ИММЛЖ, Vps ($p = 0,0001$, $p = 0,0001$ для ИММЛЖ и Vps соответственно).

В ходе нашей работы выявлено достоверное повышение концентраций маркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а) по мере нарастания тяжести уремии ($p < 0,001$), и, соответственно, прогрессирования ХБП. Подтверждена положительная линейная зависимость между уровнем ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а и показателями сердечно-сосудистой системы (Vps, ИММЛЖ); максимальные значения медиаторов воспаления соответствовали выраженным изменениям ИММЛЖ и Vps ($p = 0,0001$). Медианы ИЛ1, ИЛ6 и ФНО-а среди пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ, Vps также достоверно превышали таковые в группе с умеренно выраженными нарушениями исследуемых параметров ($p = 0,0001$).

Кроме того, нарушения минерально-костного метаболизма – изменения концентраций фосфора, ЩФ, иПТГ – достоверно прямо коррелируют с основными кардиоваскулярными осложнениями у пациентов, страдающих ХБП, в том числе при наиболее частой ее форме - ДН.

Таким образом, выраженные изменения параметров сердечно-сосудистой системы коррелируют с наиболее высокими уровнями AGEs, ИЛ1, ИЛ6 и ФНО-а, что говорит о непосредственном существенном влиянии изучаемых показателей на развитие кардиоваскулярных осложнений, обусловленных СК.

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 V_{ps}), 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. Повышенный титр конечных продуктов гликирования (AGEs) в крови является ранним маркером и фактором сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек, так как патогенетически тесно коррелирует с морфо-функциональными изменениями сердца и аорты именно на ранних стадиях заболевания. В этой связи исследование уровня конечных продуктов гликирования и его коррекция целесообразно включить в стандарты обследования и лечения пациентов с хронической болезнью почек.

2. Параметры хронического воспаления, имеющие патогенетически тесную корреляцию с морфо-функциональными изменениями сердца и аорты именно на ранних стадиях хронической болезни почек, могут использоваться как ранние маркеры кардиоваскулярных осложнений и включены в программы обследования и кардиопротективного лечения пациентов на ранних стадиях хронической болезни почек.

3. Систематическое эхокардиографическое исследование морфо-функционального состояния миокарда, а также доплеровское исследование аорты с определением пиковой систолической скорости кровотока или скорости пульсовой волны аорты необходимо для оценки нарушения дисфункции аорты и своевременной диагностики и предупреждения кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек.

Список сокращений

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арчакова, Т.В. Факторы кальцификации сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих лечение программным гемодиализом / Т.В. Арчакова, Л.В. Недосугова // Сахарный диабет. 2020;23(2):125-131.
2. Багрий, А.Э. Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики (обзор литературы) / А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, О.И. Шверова// Крымский терапевтический журнал. 2022. №1. С15-20.
3. Борисов, А. Г. Диабетическая нефропатия: современные принципы классификации, диагностики и особенности сахароснижающей терапии / А. Г. Борисов, С. В. Чернавский, М. А. Смирнова [и др.]// Лечащий Врач. 2021;9(24):53-58.
4. Василькова, О.Н. Инсулиноподобный фактор роста 1 и хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / О.Н. Василькова, Т.В. Мохорт, Е.П. Науменко [и др.]// МЭЖ. 2019. №1.
5. Гаврилова, А.О. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии / А.О. Гаврилова, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова [и др.] // Сахарный диабет. 2021;24(5):461-469.
6. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148.
7. Дзгоева, Ф.У. 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 [и др.] // Нефрология. 2023;27(3):68-75.
8. Дзгоева, Ф.У. Обновленные механизмы кальцификации сердечно – сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек (обзорная статья) / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Г. Голоева [и др.] // Нефрология. 2020;24(5):18-28.
9. Егшатын, Л.В. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез / Л.В. Егшатын, Н.Г. Мокрышева // Нефрология. 2017;21(4):30-39.
10. Железнякова, А.В. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России./ А.В. Железнякова, О.К. Викулова, А.А. Серков [и др.] // ConsiliumMedicum. 2020;22(10):39–44.
11. Клинические практические рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек / Перевод на русский язык: А.Ю. Земченков, К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев под редакцией Е.В. Захаровой // Нефрология и диализ. 2023.25(2):141-221.
12. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). // Нефрология. 2021;25(5):10-82.
13. Кузьмина А.В. Нутритивная поддержка пациентов с хронической болезнью почек додиализной стадии. Терапевтический архив. 2020; 92

- 14.Ларина, И.И. Конечные продукты гликирования и окислительный стресс как основа метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / И.И. Ларина, А.С. Северина, И.С. Маганева [и др.] // Терапевтический архив. 2021;93(10):1155–1163.
- 15.Леонова, Т.С. Влияние конечных продуктов глубокого гликирования на клеточные процессы / Т.С. Леонова, М.В. Вихнина, Т.В. Гришина [и др.] // МНИЖ. 2018. №12-1(78).
- 16.Мамбетова, А.М. Взаимосвязь факторов системного воспаления и сердечно-сосудистой кальцификации у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии / А.М. Мамбетова, М.Х. Хутуева, И.К. Тхабисимова [и др.] // Нефрология. 2020;24(5):58-63.
- 17.Мокрышева, Н.Г. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио- и нефропротекции / Н.Г. Мокрышева, И.С. Маганева // Медицинский совет. - №4. – 2018. – С60-65.
- 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 [и др.] // Архивъ внутренней медицины. 2019;9(6):428-433.
- 19.Полонская, Я.В. Оценка кальцификации коронарных артерий и отдаленный прогноз сердечно-сосудистых заболеваний / Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, А.В. Аникина [и др.] // Бюллетени сибирской медицины. 2020;19 (1):172–179.
- 20.Смирнов, А.В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II/ А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. 2015;19(1):8-17.
- 21.Согласование определений и классификации острой и хронической болезни почек: отчет о консенсусной конференции KDIGO (инициативы по улучшению глобальных исходов болезней почек). Перевод на русский язык А.Ю. Земченкова и А.Ш. Румянцева под редакцией Е.В. Захаровой // Нефрология и диализ. 2023.25(1):11-25.
- 22.Томилина, Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая / Н.А. Томилина, А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова[и др.] // Нефрология и диализ. 2017;19(4, приложение):1-95
- 23.Трубицына, Н.П. Диабетическая нефропатия: о чем должен помнить кардиолог / Н.П. Трубицына, Н.В. Зайцева, А.С. Северина // ConsiliumMedicum. 2021; 23 (1): 20–24.
- 24.Шамхалова, М.Ш. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете. Методические рекомендации для терапевтов / М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова. 2021.

- 25.Шестакова, М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке // Терапевтический архив. 2016;88(6):84-88.
- 26.Adler, M. The Impact of Iron Supplementation for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: Results from Pairwise and Network Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials / M. Adler, F. Herrera-Gómez, D. Martín-García [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). 2020;13(5):85.
- 27.Amato, L. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / L. Amato, A. Addis, R. Saulle [et al.] // J Nephrol. 2018;31(3):321-332
- 28.American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):175-184.
- 29.Bethel, M.A. Microvascular and cardiovascular outcomes according to renal function in patients treated with once-weekly exenatide: insights from the EXSCEL trial / M.A. Bethel, R.J. Mentz, P. Merrill [et al.] // Diabetes Care. 2020;43:446–452.
- 30.Bettiga, A. The modern western diet rich in advanced glycation endproducts (AGEs): an overview of its impact on obesity and early progression of renal pathology / A. Bettiga, F. Fiorio, F. Di Marco [et al.] // Nutrients. 2019;11(8):1–19.
- 31.Bhatia, D. Mitochondrial dysfunction in kidney injury, inflammation, and disease: potential therapeutic approaches / D. Bhatia, A. Capili, M.E. Choi // Kidney Res Clin Pract. 2020;39:244–258.
- 32.Boer De, L. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment / L. De Boer, M. Caramori, J. Chan [et al.] // Kidney Int. 2020;98(4):839-848.
- 33.Bovée, D.M. A randomized trial of distal diuretics versus dietary sodium restriction for hypertension in chronic kidney disease / D.M. Bovée, W.J. Visser, I. Middel [et al.] // J Am Soc Nephrol. 2020;31(3):650-662.
- 34.Brownlee, M. Complications of diabetes mellitus / M. Brownlee, L.P. Aiello, J.K. Sun [et al.] // Williams Textbook of Endocrinology – 14th Edition. 2020; 1478-1488.
- 35.Buckley, L.F. Potential role for interleukin-1 in the cardio-renal syndrome / L.F. Buckley, J.M. Canada, S. Carbone [et al.] // Eur. J. Heart Fail. 2019;21,385–386.
- 36.Byon, C.H. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling / C.H. Byon, A. Javed, Q. Dai [et al.] // J. Biol. Chem. 2008;283:15319–15327.
- 37.Campos-Obando, N. Genetic evidence for a causal role of serum phosphate in coronary artery calcification: the rotterdam study / N. Campos-Obando, A. Bosman, M. Kavousi [et al.] // J Am Heart Assoc. 2022;11:e023024.
- 38.Castillo-Rodríguez, E. Inflammatory cytokines as uremic toxins: “Ni Son Todos Los Que Estan, Ni Estan Todos Los Que Son” / E. Castillo-Rodríguez, S. Pizarro-Sánchez, A.B.Sanz [et al.] // Toxins. 2017;9:114.

- 39.Cepas, V. Redox signaling and advanced glycation endproducts (AGEs) in diet-related diseases / V. Cepas, M. Collino, J. Mayo [et al.] // *Antioxidants*. 2020;9(2):1–20.
- 40.Chang, A.R. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium / A.R. Chang, M.E. Grams, S.H. Ballew [et al.] // *BMJ*. 2019;364:k5301.
- 41.Chen, N.X. Fetuin-A uptake in bovine vascular smooth muscle cells is calcium dependent and mediated by annexins / N.X. Chen, K.D. O'Neill, X. Chen [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292:F599–F606.
- 42.Chen, W. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation / W. Chen; H. Yuan; W. Cao [et al.] // *Theranostics*. 2019;9, 3980–3991.
- 43.Chewcharat, A. The effects of restricted protein diet supplemented with ketoanalogue on renal function, blood pressure, nutritional status, and chronic kidney disease-mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis/ A. Chewcharat, K. Takkavatakarn, S. Wongrattanakorn [et al.] // *J Ren Nutr*. 2020;30(3):189-199.
- 44.Chu, C.D. Centers for disease control and prevention chronic kidney disease surveillance team. CKD awareness among US adults by future risk of kidney failure / C.D. Chu, C.E. McCulloch, T. Banerjee [et al.] // *Am J Kidney Dis*. 2020;76:174–183.
- 45.Cosentino, F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur Heart J*. 2019;41(2):255-323.
- 46.Cozzolino, M. The key role of phosphate on vascular calcification / M. Cozzolino, P. Ciceri, A. Galassi [et al.] // *Toxins*. 2019;11:213.
- 47.Crascì, L. Natural antioxidant polyphenols on inflammation management: anti-glycation activity vs metalloproteinases inhibition / L. Crascì, M. Lauro, G. Puglisi [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2018;58(6):893–904.
- 48.Demer, L.L. Vascular calcification / L.L. Demer, Y. Tintut // *Circulation*. 2008;117:2938–2948.
- 49.Desjardins, M.P. Association of interleukin-6 with aortic stiffness in end-stage renal disease / M.P. Desjardins, A. Sidibé, Fortier C. [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens*. 2018,12,5–13.
- 50.Dozio, E. Accelerated AGEing: The Impact of Advanced Glycation End Products on the Prognosis of Chronic Kidney Disease / E. Dozio, L. Caldiroli, P. Molinari [et al.] // *Antioxidants*. 2023;12(3):584.
- 51.Durham, A.L. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: Implications in atherosclerosis and arterial stiffness / A.L. Durham, M.Y. Speer, M. Scatena [et al.] // *Cardiovasc. Res*. 2018;114:590–600.
- 52.Durlacher-Betzer, K. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease / K. Durlacher-Betzer; A. Hassan; R. Levi [et al.] // *Kidney Int*. 2018,94,315–325.

53. Edqvist, J. Trajectories in HbA1c and other risk factors among adults with type 1 diabetes by age at onset / J. Edqvist, A. Rawshani, A. Rawshani[et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 May;9(1):e002187.
54. Egli-Spichtig, D. Tumor necrosis factor stimulates fibroblast growth factor 23 levels in chronic kidney disease and non-renal inflammation / D. Egli-Spichtig, P.H. Imenez Silva, B. Glaudemans [et al.] // *Kidney Int*. 2019;96,890–905.
55. El-Dawla, N.M.Q. E-cadherin and periostin in early detection and progression of diabetic nephropathy: Epithelial-to-mesenchymal transition / N.M.Q. El-Dawla, A.M. Sallam, M.H. El-Hefnawy [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol*. 2019;23,1050–1057.
56. Fakhry, M. Characterization and assessment of potential microRNAs involved in phosphate-induced aortic calcification / M. Fakhry, N. Skafi, M. Fayyad-Kazan [et al.] // *J Cell Physiol*. 2018;233:4056–4067.
57. Farhangi, M.A. Prebiotic supplementation modulates advanced glycation end-products (AGEs), soluble receptor for AGEs (sRAGE), and cardiometabolic risk factors through improving metabolic endotoxemia: A randomized controlled clinical trial / M.A. Farhangi, P. Dehghan, N. Namazi // *Eur. J. Nutr*. 2020;59,3009–3021.
58. Fang, Y-P. The functional role of cellular senescence during vascular calcification in chronic kidney disease / Y-P. Fang, Y. Zhao, J-Y. Huang[et al.] // *Front. Endocrinol*. 2024; 15:1330942.
59. Feng, Y. Small molecule inhibitors of epithelial-mesenchymal transition for the treatment of cancer and fibrosis / Y. Feng, D. Chen, N.D. Vaziri [et al.] // *Med. Res. Rev*. 2020;40(1):54–78.
60. Forbes, J.M. Advanced glycation end products as predictors of renal function in youth with type 1 diabetes / J.M. Forbes, S. Le Bagge, S. Righi [et al.] // *Sci Rep*. 11, 9422 (2021).
61. Garagliano, J.M. Advanced glycation end products stimulate angiotensinogen production in renal proximal tubular cells / J.M. Garagliano, A. Katsurada, K. Miyata [et al.] // *Am. J. Med. Sci*. 2019;357(1):57–66.
62. Garcia-Fernandez, N. Matrix metalloproteinases in diabetic kidney disease / N. Garcia-Fernandez, C. Jacobs-Cacha, J. Mora-Gutiérrez [et al.] // *J. Clin. Med*. 2020;9(2):1–17.
63. Germolec, D.R. Markers of Inflammation / D.R. Germolec, K.A. Shipkowski, E. Frawley [et al.] // *Methods Mol. Biol*. 2018;1803,57–79.
64. Goicoechea, M. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD) / M Goicoechea, S.G. de Vinuesa, F. Gómez-Campderá // *Kidney Int Suppl*. 2005 Jan;(93):S35-8.
65. Gorriz, J. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years / J. Gorriz, P. Molina, M. Cerveron [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:654–666.
66. Guedes, M. Physical health-related quality of life at higher achieved hemoglobin levels among chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis / M. Guedes, C.R. Guetter, L.H.O. Erbano [et al.] // *BMC Nephrol*. 2020;21(1):259.

- 67.Hadley, J.C. Glycation changes the charge distribution of type I collagen fibrils / J.C. Hadley, K.M. Meek, N.S. Malik // *Glycoconj. J.* 2018,15,835–840.
- 68.Han, W.B. Pathomechanism and treatment of gut microbiota dysbiosis in chronic kidney disease and interventional effects of Chinese herbal medicine / W.B. Han, Y.L. Liu, Y.G. Wan [et al.] // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2017;42(13):2425-2432.
- 69.Hassan, M.O. Interleukin-6 gene polymorphisms and interleukin-6 levels are associated with atherosclerosis in CKD patients / M.O. Hassan, R. Duarte, C. Dickens [et al.] // *Clin. Nephrol.* 2020;93,82–86.
- 70.Heerspink, H.J.L. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials / H.J.L. Heerspink, T. Greene, H. Tighiouart [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):128-139.
- 71.Heerspink, H.J.L. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease / H.J.L. Heerspink, P. Perco, S. Mulder [et al.]// *Diabetologia.* 2019;62:1154–1166.
- 72.Hénaut, L. New Insights into the Roles of Monocytes/Macrophages in Cardiovascular Calcification Associated with Chronic Kidney Disease / L. Hénaut, A. Candellier, C. Boudot [et al.] // *Toxins.* 2019;11:529.
- 73.Honda, T. The role of oxidative stress and hypoxia in renal disease / T. Honda, Y. Hirakawa, M. Nangaku // *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38:414–426.
- 74.Hsu, C.Y. CRIC Study Investigators. Race, genetic ancestry, and estimating kidney function in CKD / C.Y. Hsu, W. Yang, R.V. Parikh [et al.] // *N Engl J Med.* 2021;385:1750–1760.
- 75.Hung, A.M. IL-1 Inhibition and Function of the HDL-Containing Fraction of Plasma in Patients with Stages 3 to 5 CKD / Hung A.M., Tsuchida Y., Nowak K.L. [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;14,702–711.
- 76.Ito, S. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): phase 3 randomized controlled clinical trial / S. Ito, N. Kashiara, K. Shikata [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1715–1727.
- 77.Johansen, K.L. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States / K.L. Johansen, G.M. Chertow, R.N. Foley [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2021 Apr;77(4 Suppl 1):A7-A8.
- 78.Kan, W. Effect of osthole on advanced glycation end products-induced renal tubular hypertrophy and role of klotho in its mechanism of action / W. Kan, J. Hwang, L. Chuang [et al.] // *Phytomedicine.* 2019 Feb;53:205-212.
- 79.Kim, S.K. Effect of tumour necrosis factor-alpha inhibitors on renal function in patients with rheumatoid arthritis from the KOBIO registry from 2012 to 2016 / S.K. Kim, J.Y. Choe, S.G. Kwak [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018 Nov-Dec;36(6):1022-1030.
- 80.Koska, J.; Gerstein, H.C.; Beisswenger, P.J. et al., Advanced Glycation End Products Predict Loss of Renal Function and High-Risk Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes / // *Diabetes Care.* 2022 Mar 1;45(3):684-691.

81. Kristensen, S.L. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / S.L. Kristensen, R. Rørth, P.S. Jhund [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-785.
82. Laudenslager, M. Association between the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and NAFLD in participants in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / M. Laudenslager, M. Lazo, D. Wang [et al.] // *Dig. Liver Dis.* 2021 Jul;53(7):873-878.
83. Lawal, O. M. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Patients: A Review / Lawal O.M., A.O. Adejumo, C. E. Adenike [et al.] // *J Pulsus.* 2022;13:130-133.
84. Lee, H. A high linoleic acid diet exacerbates metabolic responses and gut microbiota dysbiosis in obese rats with diabetes mellitus / H. Lee, S. Yu, Y. Lo [et al.] // *Food & Function.* 2019;10(2):786–798.
85. Lee, J. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus / J. Lee, J.-S. Yun, S.-H. Ko // *Nutrients.* 2022;14(15):3086.
86. Lee, S.J. Vascular Calcification—New Insights into Its Mechanism / S.J. Lee, I.-K. Lee, J.-H. Jeon // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2685.
87. Li, G. Serum levels of tumor necrosis factor alpha in patients with IgA nephropathy are closely associated with disease severity / G. Li, W. Wu, X. Zhang [et al.] // *BMC Nephrol.* 2018 Nov 14;19(1):326.
88. Lim, N.K. The U-shaped association between achieved blood pressure and risk of cardiovascular events and mortality in elderly and younger patients / N.K. Lim, H.Y. Park, W.H. Kim [et al.] // *J. Hypertens.* 2020;38(8):1559–1566.
89. Linkens, A.M.A. A 4-week high-AGE diet does not impair glucose metabolism and vascular function in obese individuals / A.M.A. Linkens, A.J. Houben, P.M. Niessen [et al.] // *JCI Insight.* 2022 Mar 22;7(6):e156950.
90. Liu, H. Therapeutic targets for the anemia of predialysis chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials / H. Liu, Y. Ye, Y. Chen [et al.] // *J Investig Med.* 2019;67(6):1002-1008.
91. Li, Y. Role of Macrophages in the Progression and Regression of Vascular Calcification / Y. Li, Z. Sun, L. Zhang [et al.] // *Front. Pharmacol.* 2020;11:661.
92. Li, Y. Comparison of Different Uses of Cyclophosphamide in Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Li, S. Xu, G. Xu // *EndocrMetab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(5):687-702.
93. London, G.M. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality / G.M. London, A.P. Guérin, S.J. Marchais [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1731–1740.
94. Lotan, R. Effect of Advanced Glycation End Products on Cognition in Older Adults with Type 2 Diabetes: Results from a Pilot Clinical Trial / R. Lotan, I. Ganmore, A. Livny [et al.] // *J. Alzheimer's Dis.* 2021;82:1785–1795.
95. Macdougall, I.C. Ferumoxytol for iron deficiency anemia in patients undergoing hemodialysis. The FACT randomized controlled trial / I.C.

- Macdougall, W.E. Strauss, N.V. Dahl [et al.] // Clin Nephrol. 2019;91(4):237-245.
96. Macdougall, I.C. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis / I.C. Macdougall, C. White, S.D. Anker [et al.] // N Engl J Med. 2019;380(5):447-458.
 97. Martín-Carro, B. Role of Klotho and AGE/RAGE-Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway on the Development of Cardiac and Renal Fibrosis in Diabetes / B. Martín-Carro, J. Martín-Vírgala, S. Fernández-Villabrille [et al.] // Int J Mol Sci. 2023;24(6):5241.
 98. Mastrocola, R. Effects of Exogenous Dietary Advanced Glycation End Products on the Cross-Talk Mechanisms Linking Microbiota to Metabolic Inflammation / R. Mastrocola, D. Collotta, G. Gaudio [et al.] // Nutrients. 2020 Aug 19;12(9):2497.
 99. Matera J. Chronic Kidney Disease Management in 2022: Where Are We? / J Matera // Consultant360. Published online. March 14, 2022.
 100. Mihai, S. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome / S. Mihai, E. Codrici, I.D. Popescu [et al.] // J. Immunol. Res. 2018 Sep 6;2018:2180373.
 101. Mohamed, H.E. Inhibition of tumor necrosis factor- α enhanced the antifibrotic effect of empagliflozin in an animal model with renal insulin resistance / H.E. Mohamed, M.E. Asker, M.M. Keshawy [et al.] // Mol. Cell. Biochem. 2020;466:45–54.
 102. Nishad, R. The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Famil / R. Nishad, T. Taniguchi, H. Yanai // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2018 Nov 1;10(11):a028423.
 103. Nishad, R. Advanced-Glycation End-Products Induce Podocyte Injury and Contribute to Proteinuria / R. Nishad, V. Tahaseen, R. Kavvuri [et al.] // Front. Med. 2021 Jul 1;8:685447.
 104. O'Lone, E.L. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease / E.L. O'Lone, E.M. Hodson, I. Nistor [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):CD007857.
 105. O'Neill, W.C. Targeting Vascular Calcification in CKD: Time to Redraw the Map / O'Neill, W.C. // Kidney360. 4(6):p e838-e840, June 2023.
 106. Ortega, M.-R. Special Issue “Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment” / M.-R. Ortega, R. Rodrigues-Diez, C. Lavoiz // J Clin Med. 2020;17;9(3):813.
 107. Palanissami, G. RAGE and its ligands: molecular interplay between glycation, inflammation, and hallmarks of cancer—a review / G. Palanissami, S. Paul // Hormones & Cancer. 2018;9(5):295–325.
 108. Park, J. Functional methylome analysis of human diabetic kidney disease / J Park, Y Guan, X Sheng [et al.] // JCI Insight. 2019 Jun 6;4(11):e128886.
 109. Patidar, A. Human uraemic serum displays calcific potential in vitro that increases with advancing chronic kidney disease / A. Patidar, D.K. Singh, P. Winocour [et al.] // Clin Sci (Lond). 2013;125:237–245.

110. Pergola, P.E. Ziltivekimab for Treatment of Anemia of Inflammation in Patients on Hemodialysis: Results from a Phase 1/2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / P.E. Pergola, M. Devalaraja, S. Fishbane [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;32,211–22.
111. Perkins, RK. Experimental hyperglycemia alters circulating concentrations and renal clearance of oxidative and advanced glycation end products in healthy obese humans / R.K. Perkins, E.R. Miranda, K. Karstoft [et al.] // *Nutrients.* 2019 Mar 1;11(3):532.
112. Perrone, A. Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical Methods, and epigenetic effects / A. Perrone, A. Giovino, J. Benny [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Mar 18;2020:3818196.
113. Phillips, J. Global epidemiology, health outcomes, and treatment options for patients with type 2 diabetes and kidney failure / J. Phillips, J.H.C. Chen, E. Ooi [et al.] // *Front Clin Diabetes Healthc.* 2021 Aug 23;2:731574.
114. Pickering, R.J. Recent novel approaches to limit oxidative stress and inflammation in diabetic complications / R.J. Pickering, C.J. Rosado, A. Sharma [et al.] // *Clinical & Translational Immunology.* 2018;7(4):1–20.
115. Raggi, P. Coronary artery calcification predicts risk of CVD in patients with CKD / P. Raggi // *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:324–326.
116. Rangaswami, J. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association / J Rangaswami, V Bhalla, JEA Blair [et al.] // *Circulation.* 2019 Apr 16;139(16):e840-e878.
117. Rao, P.V. Role of gut-derived uremic toxins on oxidative stress and inflammation in patients with chronic kidney disease. / P.V. Rao, S. Gouroju, A.R. Bitla [et al.] // *Indian J. Nephrol.* 2017;27:359–364.
118. Rapp, J. STAT3 signaling induced by the IL-6 family of cytokines nodulates angiogenesis / J. Rapp, M. Jung, R.F.U. Klar [et al.] // *J Cell Sci.* (2023);136(1):jcs260182.
119. Ren, X. Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells / X. Ren, L. Ren, Q. Wei [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* 2017;16(52):1–12.
120. Ridker, P.M. Inhibition of Interleukin-1 β by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease / P.M. Ridker, J.G. MacFadyen, R.J. Glynn [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018 May 29;71(21):2405-2414.
121. Rocco, M.V. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Acute Kidney Injury Events in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) / M.V. Rocco, K.M. Sink, L.C. Lovato [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):352-361.
122. Rose-John, S. Interleukin-6 Family Cytokines / S. Rose-John // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018 Feb 1;10(2):a028415.

123. Schinzari, F. Increased fractalkine and vascular dysfunction in obesity and in type 2 diabetes. Effects of oral antidiabetic treatment / F. Schinzari, M. Tesauro, U. Campia [et al.] // *VasculPharmacol.* 2020;128-129:106676.
124. Scholze, A. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease / A. Scholze, J. Jankowski, J. Pedraza-Chaverri [et al.] // *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2016;2016:8375186.
125. Seidu, S. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis / S. Seidu, S.K. Kunutsor, X. Cos [et al.] // *Prim Care Diabetes.* 2018;12(3):265-283.
126. Shah, A.S. Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Dysfunction: Prevalence, Risk Factors, and Relationship to Arterial Stiffness in the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study / A.S. Shah, L. El Ghormli, M.E. Vajravelu [et al.] // *Diabetes Care.* 2019;42:2143–50.
127. Shanahan, C.M. Arterial Calcification in Chronic Kidney Disease: Key Roles for Calcium and Phosphate / C.M. Shanahan, M.H. Crouthamel, A. Kapustin [et al.] // *Circ. Res.* 2011;109:697–711.
128. Shimada, T. Targeted ablation of FGF23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism / T. Shimada, M. Kakitani, Y. Yamazaki [et al.] // *J Clin Invest.* 2004;113(4):561-568.
129. Sinha, S. Embryonic origins of human vascular smooth muscle cells: Implications for In Vitro modeling and clinical application / S. Sinha, D. Iyer, A. Granata // *Cell. Mol. Life Sci.* 2014;71:2271–2288.
130. Sotomayor, C.G. Circulating Advanced Glycation End products and Long-Term Risk of Cardiovascular Mortality in Kidney Transplant Recipients / C.G. Sotomayor, A.W. Gomes-Neto, M. van Londen [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;14,1512–1520.
131. Spallone, V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet / V. Spallone // *Diabetes Metab J.* 2019;43(1):3-30.
132. Starowicz, M. Inhibition of advanced glycation end-product formation by high antioxidant-leveled spices commonly used in european cuisine / M. Starowicz, H. Zielinski // *Antioxidants.* 2019;8(4):1–12.
133. Stocker, Cl. J. Type 2 Diabetes Methods and Protocols / Cl. J. Stocker // *United States: Humana Press.* 2020;Pp.1-30.
134. Sulaiman, M.K. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management / M.K. Sulaiman // *DiabetolMetabSyndr.* 2019;23(11):7.
135. Sun, W. Catalpol ameliorates advanced glycation end product-induced dysfunction of glomerular endothelial cells via regulating nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase / W. Sun, Y. Gao, Y. Ding [et al.] // *IUBMB Life.* 2019;71(9):1268–1283.
136. Sun, Z.J. Complement deposition on renal histopathology of patients with diabetic nephropathy / Z.J. Sun, X.Q. Li, D.Y. Chang [et al.] // *Diabetes Metab.* 2019;45:363–368.

137. Taguchi, K. RAGE-apptamer attenuates deoxycorticosterone acetate/salt-induced renal injury in mice / K. Taguchi, S.-I Yamagishi., M. Yokoro [et al.] // *Sci. Rep.* 2018;8,2686.
138. Tait Wojno, E.D. The Immunobiology of the Interleukin-12 Family: Room for Discovery / Tait Wojno E.D., Hunter C.A., Stumhofer J.S. // *Immunity.* 2019;16;50(4):851-870.
139. Takahashi, A. Autophagy inhibits the accumulation of advanced glycation end products by promoting lysosomal biogenesis and function in the kidney proximal tubules / A. Takahashi, Y. Takabatake, T. Kimura [et al.] // *Diabetes.* 2017;66,1359–1372.
140. Tao, S. Understanding the gut-kidney axis among biopsy-proven diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus and healthy controls: an analysis of the gut microbiota composition / S. Tao, L. Li, Y. Liu [et al.] // *Acta Diabetologica.* 2019; vol. 56, pp. 581–592.
141. Thompson, B. Arterial calcification and bone physiology: Role of the bone–vascular axis / B. Thompson, D.A. Towler // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012;8:529–543.
142. Toussaint, N.D. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management / N.D. Toussaint, P.G. Kerr // *Nephrology.* 2007;12:500–509.
143. Townsend, R.R. TRIDENT Study Investigators. Rationale and design of the Transformative Research in Diabetic Nephropathy (TRIDENT) Study / R.R. Townsend, P. Guarnieri, C. Argyropoulos [et al.] // *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):10-13.
144. Tran-Duy, A. A patient-level model to estimate lifetime health outcomes of patients with type 1 diabetes / A. Tran-Duy, J. Knight, A.J. Palmer [et al.] // *Diabetes Care.* 2020;43(8):1741–1749.
145. Vaisar, T. Urine complement proteins and the risk of kidney disease progression and mortality in type 2 diabetes / T. Vaisar, B. Durbin-Johnson, K. Whitlock, [et al.] // *Diabetes Care.* 2018;41:2361–2369.
146. Vatanen, T. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study / T. Vatanen, E.A. Franzosa, R. Schwager [et al.] // *Nature.* 2018; vol. 562, pp. 589–594 -148.
147. Vekic, J. The Role of Advanced Glycation End Products on Dyslipidemia/ J. Vekic, S. Vujcic, B. Bufan [et al.] // *Metabolites.* 2023; 13(1): 77.
148. Vondenhoff, S. Increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease / S. Vondenhoff, S. J. Schunk, H. Noels // *Herz.* 2024;49:95–104.
149. Wang, J. Vitamin D in vascular calcification: a double-edged sword / J. Wang, J.J. Zhou, G.R. Robertson [et al.] // *Nutrients.* 2018;10(5):652.
150. Wang, Y. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants / Y. Wang, A. O'Neil, Y. Jiao [et al.] // *BMC Med.* 2019 Jul 12;17(1):136.

151. Warrens, H. Cardiovascular complications of chronic kidney disease: an introduction / H. Warrens, D. Banerjee, C.A. Herzog // *Eur Cardiol*. 2022 May 13;17:e13.
152. Wei, H. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure / H. Wei; B. Li; A. Sun [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019;1172,79–96.
153. Williams, A. Increased circulating cytokine levels in African American women with obesity and elevated HbA1c / A. Williams, N. Greene, K. Kimbro // *Cytokine*. 2020;128:154989.
154. Wang, X. Similarities and Differences of Vascular Calcification in Diabetes and Chronic Kidney Disease / X. Wang, Z. Wang, J. He // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2024;17 165–192.
155. Xu, K. Effects of advanced glycation end products (AGEs) on the differentiation potential of primary stem cells: a systematic review / K. Xu, L. Zhang, N. Yu [et al.] // *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):74.
156. Yamada, S. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho / S. Yamada, C.M. Giachelli // *Bone*. 2017 Jul;100:87-93.
157. Yang, C.W. Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care / C.W. Yang, D.C.H. Harris, V.A. Luyckx [et al.] // *Kidney Int Suppl*. 2020; 10(1):e24-e48.
158. Yang, Y. Establishment and evaluation of a nomogram prediction model for the risk of vascular calcification in stage 5 chronic kidney disease patients / Y. Yang, W. Liang, W. Gong // *Scientific Reports*. (2024) 14:1025
159. You, W.H. Complement C5a inhibition moderates lipid metabolism and reduces tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy / W.H. You, R.X. Li, D.W. Wong [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33:1323–1332.
160. Youssef, D.M. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms and haplotypes in Egyptian children with nephrotic syndrome / D.M. Youssef; A.S. El-Shal; S. Hussein [et al.] // *Cytokine*. 2018; 102:76-82.
161. Yu, W. 4'-methoxyresveratrol alleviated AGE-induced inflammation via RAGE-mediated NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathway / W. Yu, M. Tao, Y. Zhao [et al.] // *Molecules*. 2018; 23 (6) 1–13/
162. Zelniker, T.A. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / T.A Zelniker., S.D. Wiviott, I. Raz [et al.] // *Lancet*. 2019;393(10166):31-3.
163. Zeper, L.W. Magnesium and calciprotein particle in vascular calcification: the good cop and the bad cop / L.W. Zeper, J.H.F. de Baaij // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(4):386-374.
164. Zhang, Z. Combination of composite autonomic symptom score 31 and heart rate variability for diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in people with type 2 diabetes / Z. Zhang, Y. Ma, L. Fu [et al.] // *J Diabetes Res*. 2020 Oct 30;2020:5316769.
165. Zhao, J. Magnesium lithospermate B improves the gut microbiome and bile acid metabolic profiles in a mouse model of diabetic nephropathy / J. Zhao,

- Q.-L. Zhang, J.-H. Shen [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018; vol.40, pp.507–513.
166. Zhao, L. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes / L. Zhao, F. Zhang, X. Ding [et al.] // *Science*. 2018; vol.359, pp.1151–1156.
167. Zhuang, A. The AGE receptor, OST48 drives podocyte foot process effacement and basement membrane expansion (alters structural composition) / A. Zhuang; F.Y.T. Yap; D.J. Borg [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2021;4,e00278.