

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

На правах рукописи

**Голоева Виктория Герсановна**

**Кальцификация сосудов и кардиоваскулярные осложнения у больных  
хронической болезнью почек. Роль интестинально-ренальных  
взаимоотношений**

**Научная специальность: 3.1.18. Внутренние болезни**

**Научный доклад**

<b>Научный руководитель</b>	д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 5 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России Дзгоева Ф.У.
<b>Научный консультант</b>	д.м.н., ректор ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России Ремизов О.В.
<b>Рецензент</b>	Заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России д.м.н., профессор Тотров И.Н.
<b>Рецензент</b>	Заведующий кафедрой факультетской терапии КБГУ, д.м.н., профессор Уметов М.А.

Владикавказ, 2023

## Актуальность темы

Распространенность ХБП в мире составляет 14 % от общей популяции, она сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Показатель смертности для всех возрастных групп, связанный с ХБП, увеличился на 42% за последние 30 лет, о чем свидетельствуют данные мета-анализа крупных когортных исследований. Наблюдается прогрессивный рост частоты заболевания, что диктует необходимость в поиске дополнительных путей ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП.

Сердечно - сосудистые заболевания – самая частая причина смерти при хронической болезни почек, которая является независимым фактором риска развития ССЗ. По данным Национального института США по проблемам сахарного диабета и заболеваниям почек (National Institute of Diabetes and Kidney Diseases), для пациента с ХБП риск умереть от кардиологических осложнений более чем в 20 раз выше, чем вероятность достигнуть терминальной стадии болезни. Даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти.

В настоящее время хорошо изучено влияние таких факторов, как артериальная ригидность, анемия, дислипидемия, нарушение минерально- костного обмена, нарушение кислотно-щелочного состояния (КЩС), гиперактивация симпато-адреналовой системы и РААС, уремическая интоксикация, хроническое воспаление, недоедание. Но несмотря на это, полноценное патофизиологическое лечение остается недоступным.

Дисфункция почек у больных с ХБП ведет к прогрессированию двух разных, но взаимосвязанных патологических процессов – атеросклеротическому и артериосклеротическому ремоделированию артериальных сосудов. Первый из них вызывает нарастающее нарушение проводящей функции сосудов с развитием ишемического повреждения сердца, почек и других органов, а второй первично нарушает демпфирующую функцию аорты, других крупных артерий, способствуя перегрузке левого желудочка, его дисфункции и развитию сердечной недостаточности.

По данным Фремингемского исследования, гипертрофия ЛЖ в общей популяции выявляется у 15–20%, а у больных с ХБП к началу диализа — у 85–90%. С увеличением продолжительности гемодиализной терапии возрастает частота гипертрофии ЛЖ. К частым осложнениям у больных ХБП также относят нарушения ритма. У 75% больных, находящихся на программном гемодиализе, регистрируют желудочковую экстрасистолию. Аритмии связаны с резким изменением концентрации калия во время гемодиализа, высоким уровнем кальция и фосфора.

В настоящее время более детальному изучению подвергаются такие факторы, как воспаление( интерлейкины, ФНО-а) , AGEs, индоксил сульфат, п-креазил сульфат, а также циркулирующие кальцифицирующие клетки, мезенхимальные стволовые клетки Gl1 +, остеокластоподобные клетки и микроРНК. Индоксил сульфат, уремический токсин, который образуется в результате метаболизма триптофана и связываясь с альбумином может элиминироваться из организма только через почки. При прогрессировании почечной недостаточности его концентрация в крови многократно возрастает. Действуя как эндотелиотоксин ИС стимулирует пролиферацию и остеобластную трансформацию клеток гладкой мускулатуры сосудов(КГМС). ИС усиливает процессы поддержания системного

воспаления и оксидативного стресса ,наряду с провоспалительными медиаторами(ИЛ1,ИЛ6, ФНО-а) что играет ведущую роль в развитии и прогрессировании кальцификации сосудов.

Это играет принципиально важную роль в дальнейшей разработке и внедрении новых подходов в ранней диагностике, комплексном лечении,что в перспективе вероятно приведет к регрессу кальцификации сосудов у пациентов с ХБП.

### **Цель исследования**

Изучить влияние интестинально ренальных нарушений, а именно уремического эндотелиотоксина индоксил сульфата , а так же маркеров воспаления (интерлейкина1 , интерлейкина 6, ФНО-а) на патофизиологические механизмы кальцификации сердечно сосудистой системы.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности структурно-функциональных изменений миокарда и аорты у пациентов на разных стадиях почечной недостаточности.
2. Исследовать :
  - влияние нарушений минерально- костного обмена на прогрессирование кальцификации сердечно- сосудистой системы;
  - влияние медиаторов воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а) на процессы кальцификации;
  - роль индоксил-сульфата в патофизиологических механизмах развития и прогрессирования кальцификации сердечно-сосудистой системы на разных стадиях заболевания;

3. Определить значимость коррекции патогенетических факторов (минерально-костного обмена, медиаторов воспаления, индоксилсульфата) в развитии осложнений сердечно-сосудистой системы в динамике.

4. Разработка актуальных рекомендаций по ранней диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП на всех стадиях заболевания.

### **Научная новизна исследования**

Выявление патогенетической роли уремического токсина - индоксил сульфата и медиаторов воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а) в возникновении и прогрессировании кардиоваскулярных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек различной этиологии на разных стадиях заболевания. Данное исследование подтвердит важную роль системного воспаления и роль уремических токсинов в развитии кальцификации сосудов, что послужит в дальнейшем более углубленному изучению этого вопроса, внедрению новых методов ранней диагностики осложнений ССС у больных ХБП, а также новых способов терапевтического влияния на процессы кальцификации.

### **Практическая значимость исследования**

Состоит в получении достоверных результатов о влиянии уровня индоксил сульфата и маркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а) на изменения параметров сердечно-сосудистой системы таких как ИММЛЖ и Vps.

На основании полученных результатов можно планировать более крупные и длительные исследования, направленные на изучение возможностей коррекции влияния уремического токсина индоксил сульфата и маркеров воспаления на прогрессирование процессов кальцификации у больных ХБП.

**Апробация работы.** Промежуточные результаты научно-квалификационной работы доложены на XIX конференции молодых учёных и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием – «МОЛОДЫЕ УЧЁНЫЕ –В МЕДИЦИНЕ» (г. Владикавказ, 2023).

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

В кросс-секционное научное исследование нами было включено 104 больных с ХБП 1-5д стадии, которые находились на стационарном лечении в нефрологическом отделении Республиканской клинической больницы г.Владикавказ, а также в Диализных центрах г.Владикавказ и Республиканском эндокринологическом диспансере. Из них 53 мужчин и 51 женщин в возрасте от 18 до 82 лет. Средний возраст 60 лет.

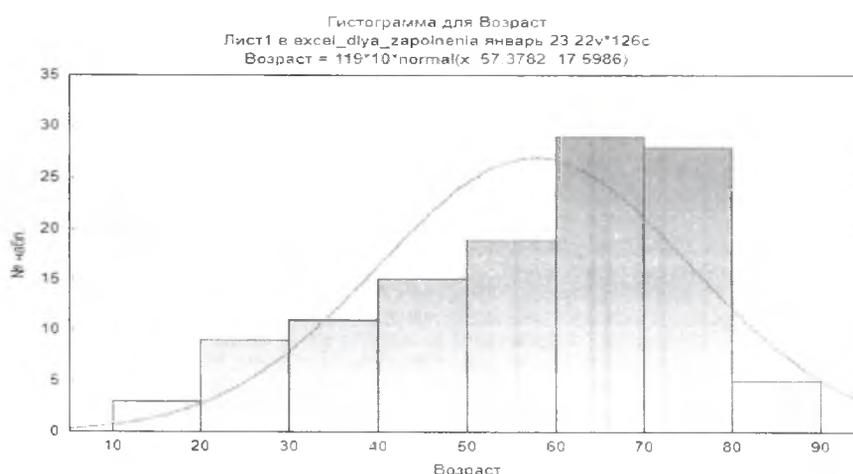


Рисунок 1. Распределение значений возраста в опытной группе.

Больные были распределены в 4 групп:

1 группа включила в себя больных ХБП 1-2ст ( 20 человек) ;

2группа -ХБП 3а-б ст( 20 человек)- ХБП 4 ст( 24 человек);

3 группа -ХБП 5-5Дст ( 40 человек).

И 4 –я контрольная группа. (15 человек)

Стадии ХБП рассчитывались на основании критерий KDIGO 2012 и уровня креатинина по формуле СКД-ЕРІ (2009):

$141 \times \min(\text{СКр/к}, 1)^\alpha \times \max(\text{СКр/к}, 1) - 1,209 \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}] [\times 1,159 \text{ для представителей негроидной расы}],$

где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл),  
к – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин,  $\alpha$  – коэффициент, равный -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин, мин – минимальное значение СКр/к или 1, макс – максимальное значение СКр/к или 1.

Нозологические формы ХБП в исследуемых группах:

Диабетическая нефропатия-33%

Хронический гломерулонефрит -22

Хронический пиелонефрит 22%

Гипертонический нефроангиосклероз- 10%

Др.формы ( поликистоз почек, амилоидоз, МКБ) 13%



Из всех 21 больных ХГН функция почек у 3 была исходно сохранной, у 1 человека пересадка с СФП, у 17– сниженной (креатинин крови > 115 мкмоль/л).

Диагноз ХГН подтвержден морфологически при прижизненной биопсии у всех больных, выявлены следующие морфологические

варианты ХГН: фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у 5, мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит (МзПГН) у 3, мембранозная нефропатия (МН) у 13.

Пиелонефрит диагностирован у 22 больных, из них у 13 – хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, у 9 – в стадии обострения.

Диабетическая болезнь почек диагностирована у 35 больных.

Больным проводились следующие общеклинические лабораторные исследования :

- 1) общий анализ крови (анализатор крови Sysmex XT 2000i, Япония);
- 2) биохимический анализ крови: показатели азотистого обмена-креатинин, мочевины), показатели эритропоэза-ферритин, трансферрин, сывороточное железо(анализатор биохимический BioMajesty , Германия);
- 3) показатели минерально-костного обмена: паратиреоидный гормон, кальций , фосфор, Щелочная фосфатаза(BioMajesty , Германия)
- 4) сывороточные уровни индоксилсульфата – ИС, интерлейкина 1, интерлейкина 6–ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-ФНО-а, методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) (Multiscan FC 450, США).
- 5) ЭХО-кардиографическое исследование. Для оценки сердечно – сосудистой системы проводили эхокардиографическое исследование. ЭХО-кг исследование проводили на аппаратах «АЛОКА 4000» и «Arlio» фирмы Toshiba (Япония) с доплеровским режимом. Исследование проводили в В-режиме в положении больного на левом боку по стандартной методике. Оценивались следующие параметры: были определены толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу. Глобальная систолическая функция ЛЖ оценивалась по показателю фракции выброса, определяемой методами Teiholz и Simpson, нижней границей которой

согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии, считается 55%. Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП).

ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup> определяли, как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Площадь поверхности тела вычисляли по формуле BSA(м<sup>2</sup>) Наускок R [145]:

$$S \text{ поверхности тела} = 0,024265 * \text{Вес} 0,5378 * \text{Рост} 0,3964.$$

Гипертрофию левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м<sup>2</sup> и более у мужчин и ИММЛЖ 110 г/м<sup>2</sup> и более у женщин. Результаты эхокардиографического исследования наблюдаемых больных были сопоставлены с данными для условной нормы.

Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Допплера (сканер ToshibaAplioMX) исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты ( $V_{ps}$  – peaksystolicvelocity), для проведения количественной оценки характера гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих и о состоянии стенки аорты, ее просвета.

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.

### **Статистический анализ**

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel и Stastica 10. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Для

сравнения средних величин определяли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий средних величин при сравнении несвязанных переменных оценивалась с помощью U-теста Манна-Уитни и критерия Крускала-Уолиса, при сравнении связанных переменных использовали парный t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$

Использовали методы стандартной описательной статистики: [медианы и интерквартильный размах], (средние значения  $\pm$  стандартное отклонение) и частоты n (%). Кроме того, применяли корреляционный анализ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена  $\rho$ ), метод регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал [95% ДИ] рассчитаны для одно- и многофакторного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В поперечном исследовании приняли участие 104 пациента с ХБП 1-5-Д стадий, получающих лечение в нефрологическом отделении Республиканской клинической больницы, а также в диализных центрах г.Владикавказ и Республиканском эндокринологическом диспансере. Все пациенты были разделены по группам в зависимости от от стадии ХБП. В I группу (20 человек) были отнесены пациенты с ХБП 1-2 ст. II группа (44 человека) состояла из пациентов с ХБП 3-4 ст, III группа (40 больных) с ХБП 5-5д ст. IV группа- контрольная группа здоровых людей (15 человек).

Таблица 1.

Основные параметры пациентов с ХБП в опытных группах ( I, II, III ) и в контрольной группе (IV) на момент проведения исследования.

Параметры	1 группа ХБП1-2 N = 20	2 группа ХБП3-4 N =44	3 группа ХБП 5-5Д N = 40	Контроль N = 15	P критерий Манна- Уитни
Возраст, лет	46 (68,5-26)	69 (83-34)	61 (80-21)	39 (64-21)	0,0000
Пульсовое давление, мм рт.ст	50 (40-50)	50 (45-60)	55 (50-60)	40 (40-45)	0,0000
Среднее систолическое АД, мм рт.ст.	120 (120-135)	130(120-137)	150 (120-180)	120 (110-130)	0,0008
Фракция выброса, %	58,5(54,5-60,0)	56(54-58,5)	45 (39-51)	60 (59-63)	<0,0000
ТЗСЛЖ, мм	10,19(10,1-10,3)	12,21 (11,6-12,3)	13,0 (19,0-11,5)	9,1 (8,1-9,5)	<0,0000
ТМЖП, мм	10,12 (10,0-10,20)	12,2 (11,5-12,3)	13,0 (19,0-11,5)	8,1 (7,6-9,4)	<0,0000
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	93,8±9,3	141,3±12,8	162,7±8,4	94,7±7,3	<0,0000
Vps, см /с	105,8±8,9	114,0±10,5	115,8±9,9	93,3±6,2	<0,0000

Примечание: Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал, среднее± среднее отклонение, P критерий Манна - Уитни)

В таблице 1 представлены данные из которых следует, что по мере прогрессирования ХБП увеличиваются основные параметры гемодинамики САД и ПАД, а также данные ЭхоКГ - ИММЛЖ,  $V_{ps}$ . Значения исследуемых показателей во 2 группе больных превышают таковые в первой, достигая максимальных цифр у пациентов 3 группы; уровень изучаемых параметров среди людей, составляющих контрольную группу, также достоверно ниже в первой исследуемой ( $p < 0,01$ ). Выявлено также снижение фракции выброса (ФВ) по мере усугубления уремии ( $p < 0,01$ ).

### Особенности минерально-костного обмена.

Минерально-костные нарушения характерны для ранних стадий ХБП, нарастают и достигают высоких значений в группе больных получающих ЗПТ.

Таблица 2.

Динамика показателей минерально-костного обмена в группах исследуемых пациентов, выделенных в зависимости от стадии заболевания (иПТГ, фосфор, кальций, ЩФ)

Параметры	I группа ХБП1-2 N=20	II группа ХБА3-4 N=44	III группа ХБП5-5Д N=40	IV группа N= 15	P критерий Крускала -Уоллиса
иПТГ, пг/мл	98,9 (120-42,7)	109,15(157,8-52,4)	41,45(410,1-69,5)	86,3(99,8-35,6)	<0,001
Фосфор сывороточный , ммоль/л	1,1 ±0,2	1,3 ±0,3	1,5 ±0,2	1,1 ±0,1	<0,001

Кальций общий, ммоль/л	2,1±0,2	2,1±0,1	2,2±0,1	2,2±0,1	0,0611
Щелочная фосфатаза, Ед/л	75,4(116,2 -26,9)	98,5(140- 60,1)	125(370- 67,3)	68,5(87,5 -58,4)	<0,001

Примечание: Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал , среднее± среднее отклонение , Р критерий Крускала-Уоллиса)

Установлено статистически значимое повышение уровня иПТГ ( $p<0,001$ ), сывороточного фосфора( $p<0,001$ ), и активности щелочной фосфатазы – ЩФ ( $p<0,001$ ), по мере нарастания стадии ХБП ( уровня креатинина ), наиболее выраженное – при стадии С3-С5Д .Уровень общего кальция в сыворотке крови статистически не менялся. При анализе данных выявлено достоверное повышение уровня фосфора во II, III и IV группах больных по сравнению с показателями I группы ( $p<0,01$ ).

Учитывая тяжесть поражения, определяемая параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и  $V_{ps}$ ), исследуемых больных разделили на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и  $V_{ps}$ , 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями. Из 104 больных у 31 (33%) установлена относительно небольшая ГЛЖ (ИММЛЖ  $< 160$  г/м<sup>2</sup>), и у 73 (67%) отмечено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого ( $\geq 160$  г/м<sup>2</sup>; ). Из 104 пациентов у 15 (16%) установлено относительно небольшое повышение  $V_{ps}$  ( $< 100$  м/с) и у 89 (84%) пациентов выявлено выраженное повышение  $V_{ps}$  от умеренного до тяжелого ( $\geq 100$  м/с). Каждый показатель костно-минерального обмена,

>1.40	19(26 %)	19(61,3 %)	0,22 (0,09 - 0,54)	<b>0,0007</b>
Кальций общий, ммоль/л				
<2.10	25(34,2 %)	6(19,4 %)	2,17 (0,79 - 5,98)	0,1015
2.10-2.21	23(31,5 %)	13(41,9 %)	0,64 (0,27 - 1,52)	0,3182
>2.21	25(34,2 %)	12(38,7 %)	0,82 (0,35 - 1,97)	0,6676
Щелочная фосфатаза,Ед/л				
<99.8	28(38,4 %)	7(22,6 %)	2,13 (0,81 - 5,6)	0,0971
99.8-113.0	23(31,5 %)	9(29 %)	1,12 (0,45 - 2,82)	0,8011
>113.0	22(30,1 %)	15(48,4 %)	0,46 (0,19 - 1,09)	0,0840

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

На основании полученных данных выявлено закономерное изменение минерально-костных нарушений в группах пациентов, выделенных в зависимости от степени выраженности ГЛЖ (ИММЛЖ). Подтверждена прямая связь между повышением концентрации ПТГ, ЩФ и нарастанием величины ИММЛЖ (анализ по Спирмену) ( $p < 0,01$ ). Отмечено повышение уровня фосфора в группах больных с умеренной и тяжелой ГЛЖ по сравнению с показателями нормальной геометрии ЛЖ ( $p < 0,01$ ). Сывороточная концентрация и ПТГ также в значительно большей степени нарастала в группах больных с выраженными изменениями ИММЛЖ в сравнении с показателями контрольной группы.

а также ИЛб, ФНО-α и ИС, связанные с ИММЛЖ или Vps, были разделены на 3 части (тертиля): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средневыраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений данных показателей.

Взаимосвязь между маркерами минерально-костного метаболизма с ИММЛЖ у пациентов на разных стадиях ХБП.

Таблица 3.

	ИММЛЖ>1 60см/с n= 73	ИММЛЖ <160 см/с n= 31	ОШ (95% ДИ)	p
иПТГ, пг/мл				
<105	30(41,1 %)	4(12,9 %)	4,71 (1,49 - 14,86)	<b>0,0010</b>
105-135	25(34,2 %)	8(25,8 %)	1,5 (0,59 - 3,83)	0,3825
>135	18(24,7 %)	19(61,3 %)	0,21 (0,08 - 0,51)	<b>0,0004</b>
Фосфор сывороточный, ммоль/л				
<1.23	34(46,6 %)	4(12,9 %)	5,88 (1,87 - 18,52)	<b>0,0001</b>
1.23-1.40	20(27,4 %)	8(25,8 %)	1,08 (0,42 - 2,82)	0,8664

2.10-2.21	7(46,7 %)	38(42,7 %)	1,17 (0,39 - 3,52)	0,7759
>2.21	3(20 %)	31(34,8 %)	0,47 (0,12 - 1,78)	0,1999
Щелочная фосфотаза,Ед/л				
<99.8	9(60 %)	25(28,1 %)	3,84 (1,24 - 11,91)	<b>0,0201</b>
99.8-113.0	4(26,7 %)	42(47,2 %)	0,41 (0,12 - 1,38)	0,1060
>113.0	2(13,3 %)	33(37,1 %)	0,26 (0,06 - 1,23)	<b>0,0214</b>

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

В таблице выше продемонстрированы взаимосвязи между параметрами минерально-костного метаболизма и  $V_{ps}$ . Высокие уровни  $V_{ps}$  достоверно прямо коррелировали с высокими значениями иПТГ, ЩФ в 3-ем тертиле. Сывороточные уровни фосфата были значительно выше у пациентов в 3-тертиле по сравнению с 1-м тертилем. Аналогичным образом, уровни иПТГ были значительно выше в 3-м тертиле, по сравнению как с 1-м, так и со 2-м тертилем.

Достоверной прямой связи между изменением концентрации кальция и параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ,  $V_{ps}$ ) выявлено не было ( $p=0,6676$ ).

У всех пациентов по мере прогрессирования ХБП имеются нарушения фосфорно-кальциевого обмена разной степени тяжести и часто, даже не смотря на адекватную терапевтическую коррекцию, у большинства пациентов наблюдается прогрессирование кальцификации. Это в свою очередь говорит о неполноценности имеющихся знаний о всех патогенетических факторах ренальной остеодистрофии и путях её коррекции.

Как видно из таблицы наиболее выраженные изменения ИММЛЖ были связаны с наиболее высоким уровнем ЩФ и с высокой концентрацией интактного ПТГ – иПТГ ( $\geq 99$  пг/мл).

Таблица 4.

Взаимосвязь между маркерами минерально-костного метаболизма (иПТГ, P, Ca, ЩФ) с Vps у пациентов на разных стадиях ХБП.

	Vps <100 см/с N=15	Vps >100 см/с N=89	ОШ(95% ДИ)	p
иПТГ, пг/мл				
<105	7(46,7 %)	27(30,3 %)	2,01 (0,66 - 6,1)	0,2385
105-135	6(40 %)	44(49,4 %)	0,68 (0,22 - 2,08)	0,4929
>135	2(13,3 %)	32(36 %)	0,27 (0,06 - 1,29)	<b>0,0279</b>
Фосфор сывороточный, ммоль/л				
<1.23	6(40 %)	31(34,8 %)	1,25 (0,41 - 3,83)	0,7051
1.23-1.40	8(53,3 %)	39(43,8 %)	1,47 (0,49 - 4,39)	0,4957
>1.40	1(6,7 %)	34(38,2 %)	0,12 (0,01 - 0,92)	<b>0,0002</b>
Кальций общий, ммоль/л				
<2.10	5(33,3 %)	26(29,2 %)	1,21 (0,38 - 3,89)	0,7536

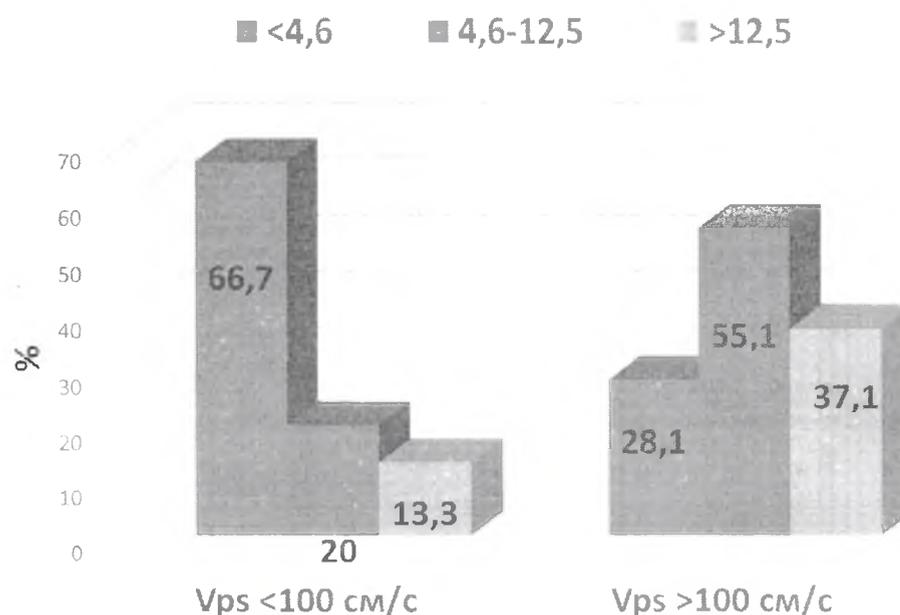


Рис. Уровни иПТГ в двух группах выделенных в зависимости от уровня Vps в 1,2,3 – тертилях.

Пиковая систолическая скорость кровотока (Vps) в дуге аорты является критерием жесткости аорты - основных участков артериального русла, считается непрямым исследованием артериальной ригидности, связанной с тяжелыми исходами на всех стадиях ХБП от нормальной функции почек до терминальной почечной недостаточности.

По мере нарастания стадии ХБП достоверно увеличилась систолическая скорость кровотока в дуге аорты (Vps) во II и III группах больных по сравнению с показателями IV группы ( $p < 0,001$ ). Наиболее высокие показатели Vps выявлены в группе больных получающих ЗПТ стадия ХБП5Д ( $p < 0,001$ ). Полученные данные косвенно характеризуют состояние стенки аорты, ее эластичность, сохранность демпфирующей функции.

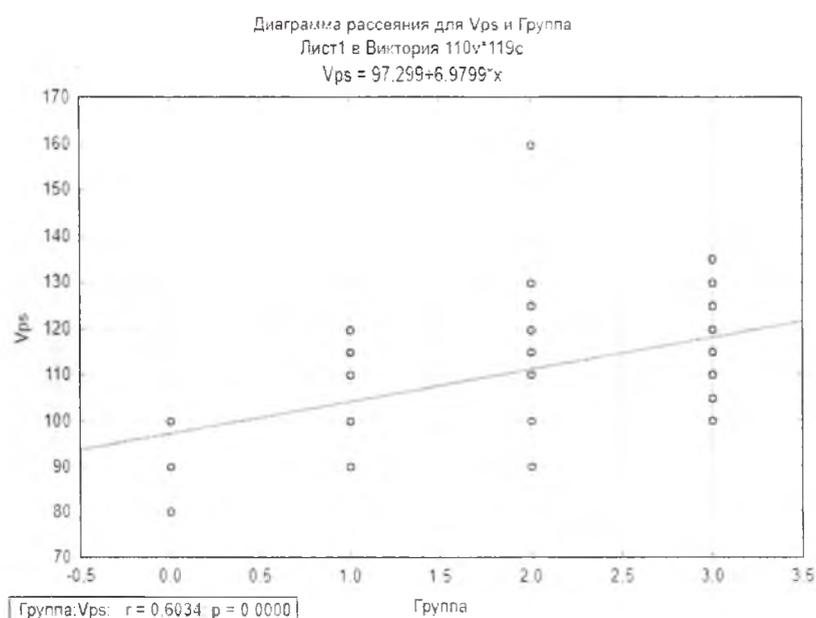


Рис. Корреляция уровня Vps в зависимости от ХБП. Наблюдается прямая связь по мере прогрессирования стадии ХБП  $r=0,6034$  ,  $p=0,0000$  (анализ по Пирсону)

### Особенности изменений параметров гемопоза .

Таблица 5.

Динамика показателей гемопоза (гемоглобин, гематокрит, ферритин, трансферрин) в зависимости от стадии заболевания и в контрольной группе.

Параметры	I группа	II группа	III группа	IV группа	p
Гемоглобин, г/л	129,9±16,3	114,6± 15,7	107,3± 19,7	130±15,8	<0,00 1
Гематокрит,%	36,4± 5,5	33,0± 5,1	30,8± 6,0	37,8± 2,8	0,002
Ферритин мкг/л	132,5(172,5- 97,0	127,2(167,5- 98,5)	111,5 (162,5- 86,0)	112(180-45	0,438 0
Трансферрин г/л	32(42-25)	25(42-12)	25(37,4- 12)	33(42- 21)	<0,00 1

Примечание: Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал , среднее± среднее отклонение , Р критерий Крускала-Уоллиса)

Из таблицы следует, что по мере прогрессирования почечной недостаточности выявлено достоверное снижение уровня гемоглобина и гематокрита во II, III группах больных по сравнению с показателями IV группы ( $p < 0,001$ ). Отмечено также снижение показателей обмена железа –трансферрина и ферритина во II, III группах по сравнению с показателями IV группы ( $p < 0,001$ ).

#### **Взаимосвязь между маркерами минерально-костного метаболизма, маркеров воспаления ,индоксил сульфата и параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ )**

Как описывалось ранее в зависимости от тяжести поражения, определяемой параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps), исследуемых больных разделили на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями.

Каждый показатель ИЛ6, ФНО- $\alpha$  и ИС, связанные с ИММЛЖ или Vps , были разделены на 3 части (тертиля): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средневыраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений данных показателей. Таким образом был проведен анализ.

Взаимосвязь между индоксил сульфатом и маркерами воспаления( ИЛ1,ИЛ6,ФНО- $\alpha$ ) с ИММЛЖ в зависимости от выраженности изменений.

Таблица 6.

	ИММЛЖ 160<см/с n= 73	ИММЛЖ >160 см/с n= 31	ОШ (95% ДИ)	p
Интерлейкин 1 пг/мл				
<4.0	42(57,5 %)	5(16,1 %)	7,05 (2,43 - 20,41)	<b>&lt;0,001</b>
4.0-5.2	11(15,1 %)	6(19,4 %)	0,74 (0,25 - 2,22)	0,6040
>5,2	20(27,4 %)	20(64,5 %)	0,21 (0,08 - 0,51)	<b>0,0004</b>
(медиана)	4	6,3		
Интерлейкин 6 пг/мл				
<4,4	29(39,7 %)	6(19,4 %)	2,75 (1 - 7,52)	<b>0,0277</b>
4.4-6.0	23(31,5 %)	9(29 %)	1,12 (0,45 - 2,82)	0,8011
>6,0	21(28,8 %)	16(51,6 %)	0,38 (0,16 - 0,9)	<b>0,0307</b>
(медиана)	4,4	6,7		
ФНО пг/м				
<6,7	33(45,2 %)	2(6,5 %)	11,96 (2,66 - 53,89)	<b>&lt;0,001</b>
6.7-13.84	23(31,5 %)	8(25,8 %)	1,32 (0,51 - 3,4)	0,5522
>13,84	17(23,3 %)	21(67,7 %)	0,14 (0,06 - 0,37)	<b>&lt;0,001</b>
(медиана)	5,35	15,46		
Индоксил сульфат мкмоль/л				
<4,65	33(45,2 %)	2(6,5 %)	11,96 (2,66 - 53,89)	<b>&lt;0,001</b>

4.65-12.5	25(34,2 %)	6(19,4 %)	2,17 (0,79 - 5,98)	0,1015
>12,5	15(20,5 %)	23(74,2 %)	0,09 (0,03 - 0,24)	<0,001
(медиана)	4,3	16,4		

**Примечание.** метод регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ]

Как видно из таблицы наиболее выраженные изменения ИММЛЖ были связаны с наиболее высоким уровнем ЩФ, ИС, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$ , а также с высокой концентрацией интактного ПТГ – иПТГ ( $\geq 99$  пг/мл).

Показаны взаимосвязи между параметрами минерально-костного метаболизма, воспаления, ИС и Vps. Высокие уровни Vps достоверно прямо коррелировали с высокими значениями иПТГ, ЩФ, ИС, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$ .

Медианы ИС, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с тяжелыми изменениями Vps достоверно отличалась от таковых в группе с умеренно выраженными изменениями Vps ( $p=0,0002$ ,  $p=0,0002$ ,  $p=0,0001$  соответственно).

Взаимосвязь между маркерами воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- $\alpha$ ) индоксил сульфата с Vps, в зависимости от выраженности изменений.

Таблица 7.

	Vps <100	Vps >100	ОШ(95% ДИ)	p
Интерлейкин 1	см/с	см/с		
пг/мл	N=15	N=89		

<4,0	10(66,7 %)	36(40,4 %)	2,94 (0,93 - 9,34)	0,0503
4,0-5,2	3(20 %)	33(37,1 %)	0,42 (0,11 - 1,61)	0,1415
>5,2	2(13,3 %)	35(39,3 %)	0,24 (0,05 - 1,12)	<b>0,0122</b>
(медиана)	2,9	4,6		
Интерлейкин 6 пг/мл				
<4,4	9(60 %)	25(28,1 %)	3,84 (1,24 - 11,91)	<b>&lt;0,001</b>
4,4-6,0	3(20 %)	43(48,3 %)	0,27 (0,07 - 1,01)	0,0164
>6,0	3(20 %)	31(34,8 %)	0,47 (0,12 - 1,78)	<b>&lt;0,001</b>
(медиана)	3,05	5		
ФНО пг/м				
<6,7	7(46,7 %)	28(31,5 %)	1,91 (0,63 - 5,78)	0,2727
6,7-13,84	6(40 %)	44(49,4 %)	0,68 (0,22 - 2,08)	0,4929
>13,84	2(13,3 %)	33(37,1 %)	0,26 (0,06 - 1,23)	<b>&lt;0,001</b>
(медиана)	2,65	12,45		
Индексил сульфат мкмоль/л				
<4,6	10(66,7 %)	25(28,1 %)	5,12 (1,59 - 16,48)	<b>&lt;0,001</b>
4,6-12,5	3(20%)	49(55,1 %)	0,2 (0,05 - 0,77)	<b>0,0032</b>
>12,5	2(13,3 %)	33(37,1 %)	0,26 (0,06 - 1,23)	<b>&lt;0,001</b>
(медиана)	1,65	8,65		

*Примечание.* метод регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ]

Что касается стадий ХБП, то 3-й трети ИС содержал более высокую долю пациентов на более поздних стадиях (т.е. 5 и 5Д). Уровни

гемоглобина и расчетная СКФ были значительно выше у пациентов с 1-м тертилем по сравнению со 2-м и 3-м тертилями.

Наблюдалась положительная корреляция между уровнями индоксил сульфата в сыворотке крови и уровнями фосфатов, иПТГ и маркерами воспаления ( ИЛ1, ИЛ6,ФНО), тогда как отрицательная корреляция наблюдалась для гемоглобина, рСКФ и соответственно выраженности стадии ХБП.

Наблюдалась положительная и линейная зависимость между сывороточным индоксил сульфатом и показателем жесткостью сосудов Vps, а также ИММЛЖ, как показано на рисунке .

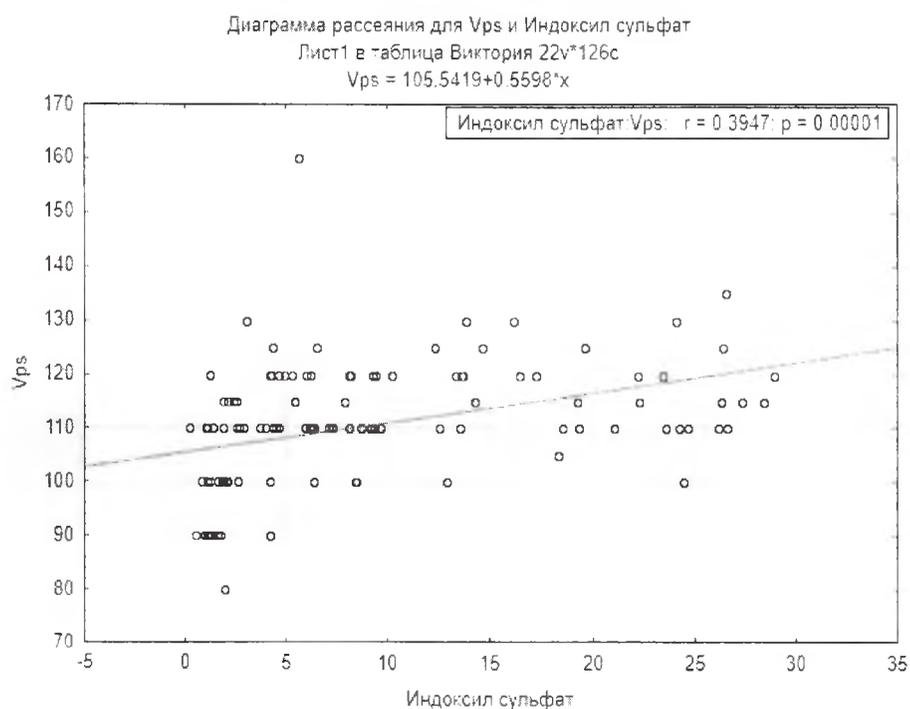


Рис. Кривые линейной регрессии. Взаимосвязь между сывороточным индоксил сульфатом и показателем сердечно-сосудистой системы Vps.( $r=0,3947$  ,  $p=0,0000$  соответственно).

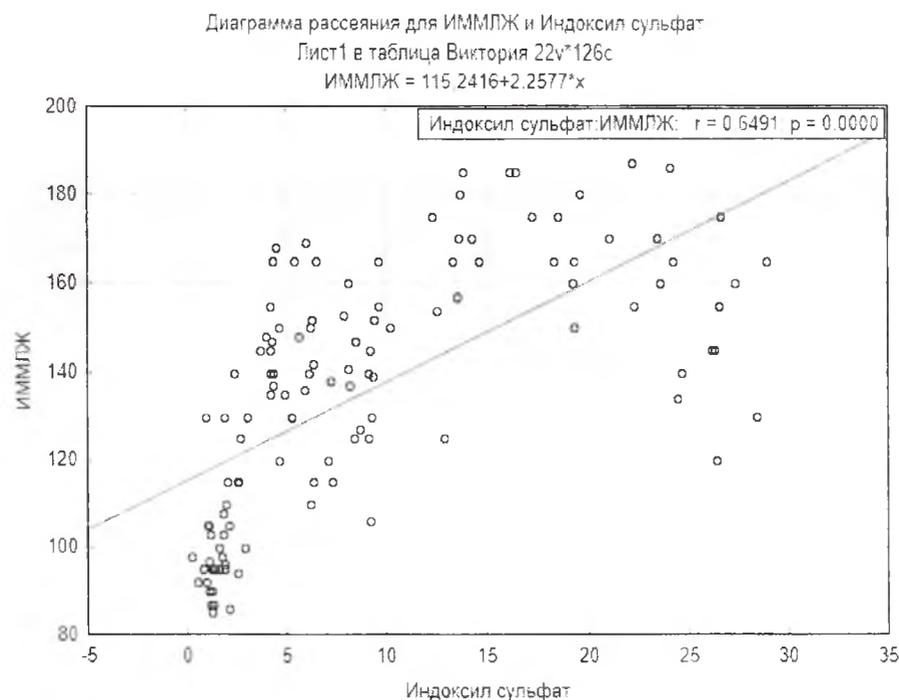


Рис. Кривые линейной регрессии. Взаимосвязь между сывороточным индоксил сульфатом и показателем сердечно –сосудистой системы ИММЛЖ и  $V_{ps}$  . ( $r=0,6491$  , $p=0,0000$  и  $r=0,3947$  ,  $p=0,0000$  соответственно).

## ВЫВОДЫ

В проведенном нами исследовании выявлена прямая корреляция между сывороточной концентрацией ИС, ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$  и прогрессированием почечной недостаточности, морфологических и функциональных изменений миокарда и аорты (ИММЛЖ и  $V_{ps}$ ), а также изменениями показателей минерально- костного обмена, что имеет главную роль в развитии уремической кальцификации сосудов на всех стадиях ХБП. Также выявлена прямая связь между содержанием ИС и параметров воспаления (ИЛ6, и ФНО- $\alpha$ ). При этом выраженные изменения параметров сердца и аорты коррелировали с наиболее высокими концентрациями ИС, ИЛ6 и ФНО- $\alpha$ .

Исследованиями последних лет установлено, что среди всего спектра сердечно-сосудистых заболеваний особенно опасна КС в связи с множеством патофизиологических механизмов и ограниченными терапевтическими возможностями. Распространенность КС достигает 65% в когорте больных с ХПН и 74% в популяции с ХБП 5Д стадии.

Выявлено, что в патогенезе СК особое значение приобретают уремические токсины, и прежде всего токсины образующиеся в избытке в связи с нарушением микробиоты кишечника, чье повреждающее воздействие усиливается по мере прогрессирования ХБП. Патологическое воздействие УТ связано с атеросклерозом, воспалением сосудов и, в конечном счете, КС. Экспериментальное удаление УТ, в том числе низкомолекулярных (фосфат, триметиламин-N-оксид), крупномолекулярных [фактор роста фибробластов-23, цитокины- интерлейкин-1 (IL-1), IL-6 и IL-18, ФНО- и конечные продукты повышенного гликирования белков (AGE)] и связанных с белками УТ (индоксилсульфат, п-крезилсульфат), уменьшает выраженность КС. К наиболее опасным УТ относят крупномолекулярные (средние молекулы) и связанные с белками УТ, удаление которых невозможно при использовании обычных методов диализа.

Решающая роль связанных с белками уремических токсинов (индоксил сульфат и п-крезил сульфат) в патогенезе ВК признается все больше. Помимо стимуляции активности различных НАДФН-оксидаз (Nox) и подавления уровня антиоксидантов, ИС вызывает усиление окислительного стресса и изменяет пролиферативную способность кардиомиоцитов и КГМС, создавая тем самым фон для последующего появления КС у пациентов с уремией. Также обнаружено, что в условиях уремии ИС индуцирует процессы гиперметилирование с участием фактора Klotho в КГМС, подавляя в них данные ингибиторы кальцификации и предрасполагая их к развитию КС. Вазоактивные

микро РНК, включая микро Р-29b и микро Р-125b, подавляются, что приводит к повышению уровня активации сигнального пути Wnt-7b/-катенина, задействованного в процессах кальцификации сосудов и запускаемого ИС, что показано в экспериментальных моделях . Прогрессирующие фенотипические изменения в КГМС, способствующие их превращению в остеобластоподобные клетки при воздействии ИС, также включают активацию сигнального пути PI 3 К/Akt. Кроме того, ИС активирует провоспалительные макрофаги посредством передачи сигналов Notch для ускорения атерогенеза и потенциально кальцификации сосудов [18]. Также продемонстрировано, что у крыс с ХБП, подвергавшихся длительному кормлению п-крезилсульфатом (pCS), наблюдалась более выраженная кальцификация аорты и периферических артерий, что сопровождалось активацией коагуляционного каскада и усугублением воспаления [19]. Таким образом, результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что связанные с белками уремические токсины, сывороточные уровни которых приближаются к таковым у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, по-видимому, являются основной движущей силой сохранения КС и усугубления ее тяжести.

Таким образом, выявленные нами высокие концентрации уремического токсина ИС, медиаторов воспаления цитокинов ИЛ6, ФНО- $\alpha$ , коррелирующие со снижением функции почек и выраженностью кардиоваскулярных осложнений, а также данные литературы, свидетельствуют о существенной роли уремических токсинов и воспаления в развитии сердечно-сосудистой кальцификации, лежащей в основе кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ:

1. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г., Икоева З.Р. Обновленные механизмы кальцификации сердечно-сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек. Нефрология. 2020;24(5):18-28.
2. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Боциева В.Х., Голоева В.Г., Малахова Н.Г., Икоева З.Р. Клиническое значение -сывороточных концентраций остеопротегерина и склеростина в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3–С5Д стадии. Терапевтический архив. 2022;94(6):731–737.
3. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Боциева В.Х., Малахова Н.Г., Икоева З.Р., Голоева В.Г., Гиреева Е.Ю., Гурина А.Е., Цаллагова Л.В. Роль регуляторов костного метаболизма склеростина и остеопротегерина в развитии кардиоваскулярных осложнений на поздних стадиях хронической болезни почек. Нефрология. 2021;25(6):63-70.
4. Малахова Н.Г., Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Боциева В.Х., Икоева З.Р., Голоева В.Г., Гиреева Е.Ю., Цаллагова Л.В., Гурина А.Е. Дисбаланс эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона связан с нарушениями минерально-костного метаболизма и кардиоваскулярными осложнениями у женщин, получающих лечение программным гемодиализом. Нефрология. 2022;26(3):72-79.