

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

Научный руководитель	д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 5 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России Дзгоева Ф.У.
Научный консультант	д.м.н., ректор ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России Ремизов О.В.
Рецензент	Заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России д.м.н., профессор Тотров И.Н.
Рецензент	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.

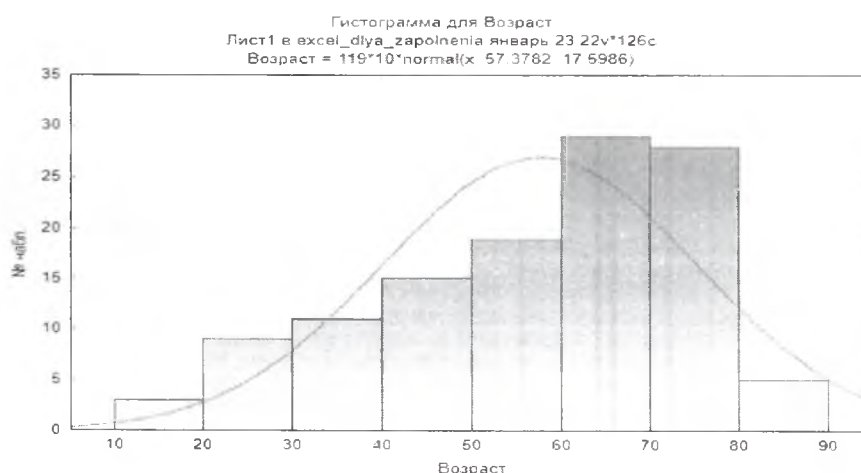


Рисунок 1. Распределение значений возраста в опытной группе.

Больные были распределены в 4 группы:

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

2 группа -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):

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

где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл),
к – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α – 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:

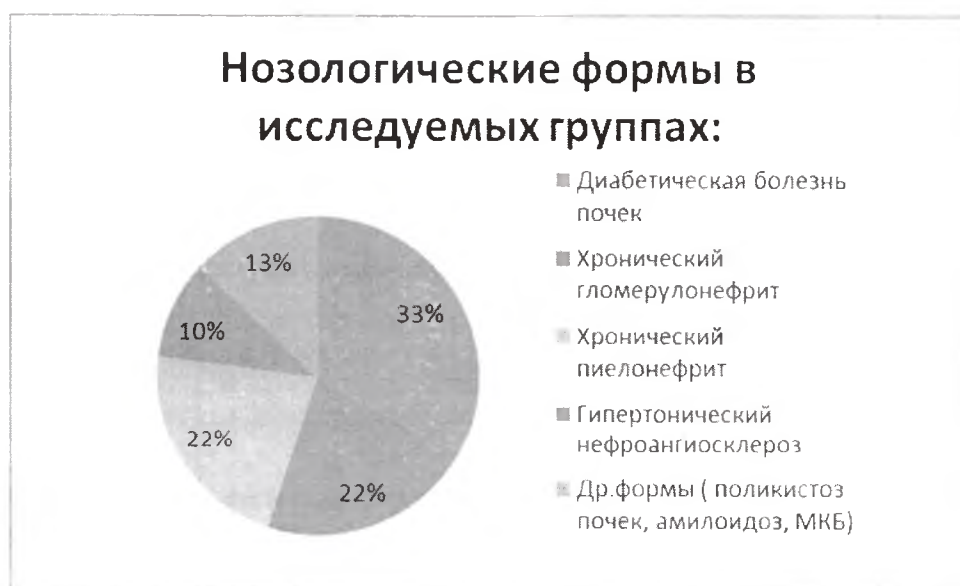
Диабетическая нефропатия-33%

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 ХТ 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- α , 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/м² определяли, как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Площадь поверхности тела вычисляли по формуле BSA(м²) 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/м² и более у мужчин и ИММЛЖ 110 г/м² 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 Stistica 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 ρ), 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 ²	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/м²), и у 73 (67%) отмечено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого (≥ 160 г/м²;). 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 (≥ 100 м/с). Каждый показатель костно-минерального обмена,

>1.40	19(26 %)	19(61,3 %)	0,22 (0,09 - 0,54)	0,0007
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)	0,0010
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)	0,0004
Фосфор сывороточный, ммоль/л				
<1.23	34(46,6 %)	4(12,9 %)	5,88 (1,87 - 18,52)	0,0001
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)	0,0201
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)	0,0214

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 (≥ 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)	0,0279
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)	0,0002
Кальций общий, ммоль/л				
<2.10	5(33,3 %)	26(29,2 %)	1,21 (0,38 - 3,89)	0,7536

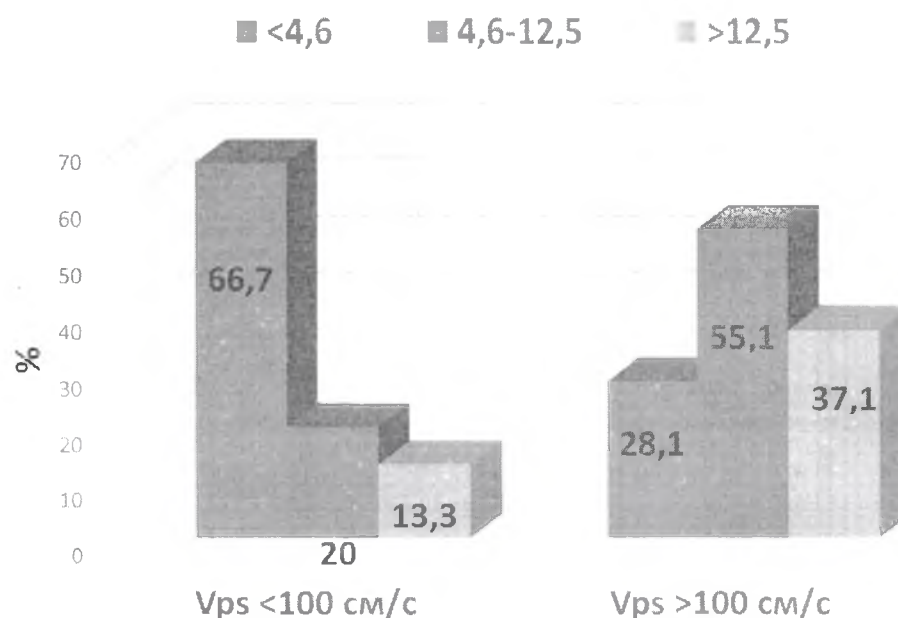


Рис. Уровни иПТГ в двух группах выделенных в зависимости от уровня Vps в 1,2,3 – тертилях.

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.

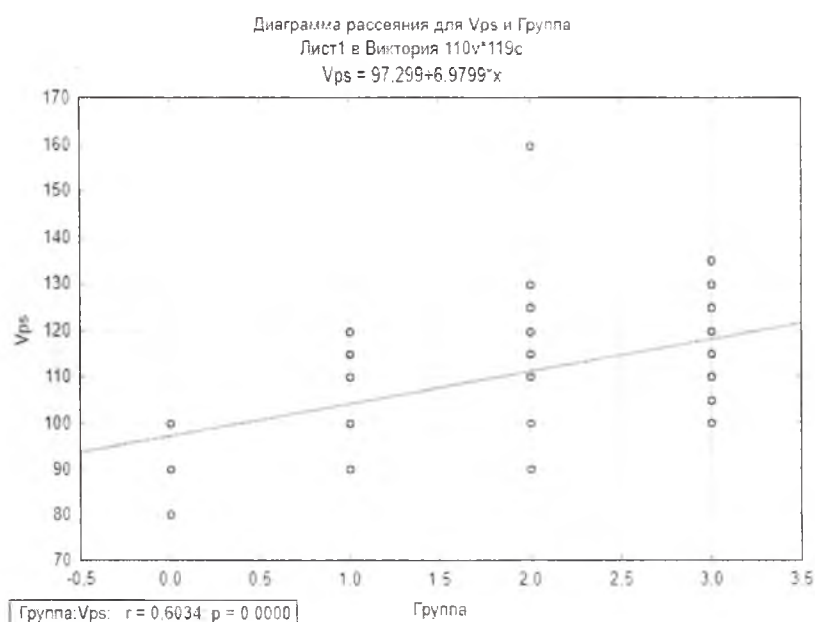


Рис. Корреляция уровня Vps в зависимости от ХБП. Наблюдается прямая связь по мере прогрессирования стадии ХБП $r=0,6034$, $p=0,0000$ (анализ по Пирсону)

Особенности изменений параметров гемопоэза .

Таблица 5.

Динамика показателей гемопоэза (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- 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. Таким образом был проведен анализ.

Взаимосвязь между индоксил сульфатом и маркерами воспаления(ИЛ1,ИЛ6,ФНО- α) 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)	<0,001
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)	0,0004
(медиана)	4	6,3		
Интерлейкин 6 пг/мл				
<4,4	29(39,7 %)	6(19,4 %)	2,75 (1 - 7,52)	0,0277
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)	0,0307
(медиана)	4,4	6,7		
ФНО пг/м				
<6,7	33(45,2 %)	2(6,5 %)	11,96 (2,66 - 53,89)	<0,001
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)	<0,001
(медиана)	5,35	15,46		
Индексил сульфат мкмоль/л				
<4,65	33(45,2 %)	2(6,5 %)	11,96 (2,66 - 53,89)	<0,001

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- α , а также с высокой концентрацией интактного ПТГ – иПТГ (≥ 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- α .

Медианы ИС, ИЛ6 и ФНО- α 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- α) 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)	0,0122
(медиана)	2,9	4,6		
Интерлейкин 6 пг/мл				
<4,4	9(60 %)	25(28,1 %)	3,84 (1,24 - 11,91)	<0,001
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)	<0,001
(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)	<0,001
(медиана)	2,65	12,45		
Индексил сульфат мкмоль/л				
<4,6	10(66,7 %)	25(28,1 %)	5,12 (1,59 - 16,48)	<0,001
4,6-12,5	3(20%)	49(55,1 %)	0,2 (0,05 - 0,77)	0,0032
>12,5	2(13,3 %)	33(37,1 %)	0,26 (0,06 - 1,23)	<0,001
(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 .

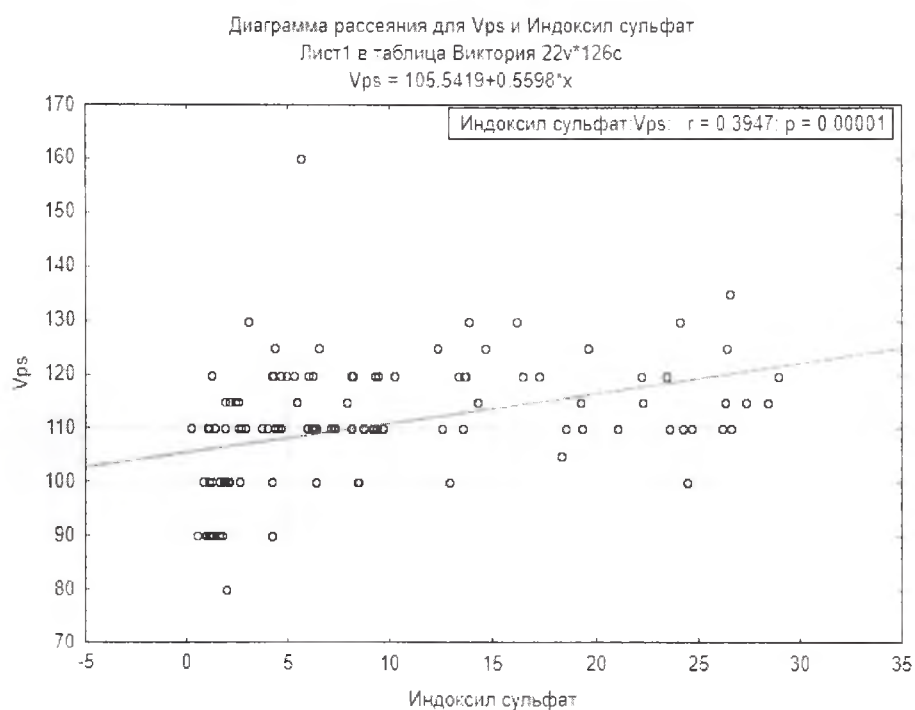


Рис. Кривые линейной регрессии. Взаимосвязь между сывороточным индоксил сульфатом и показателем сердечно-сосудистой системы Vps.($r=0,3947$, $p=0,0000$ соответственно).

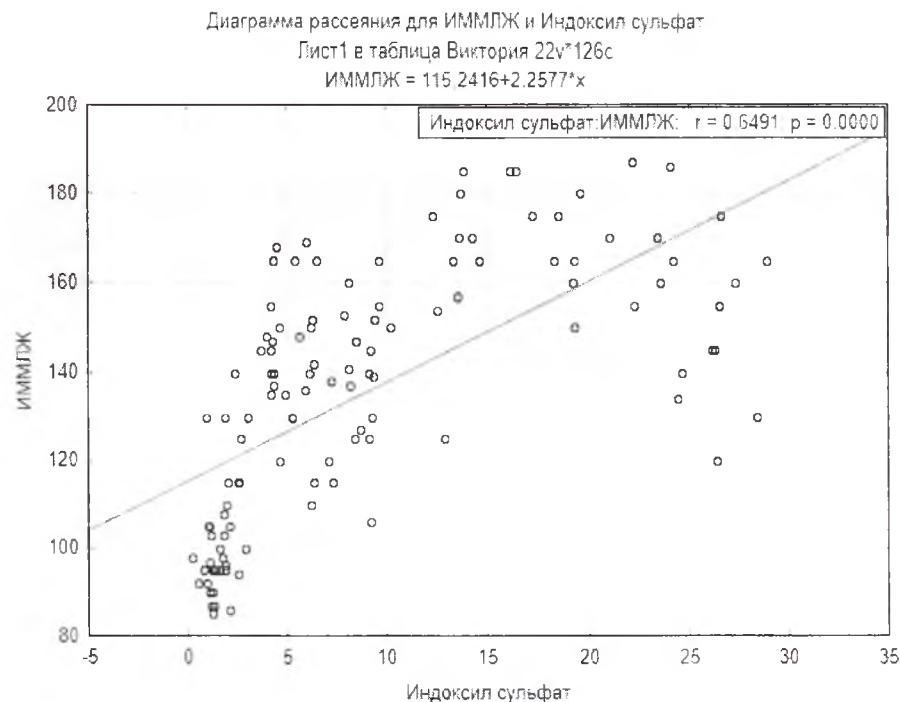


Рис. Кривые линейной регрессии. Взаимосвязь между сывороточным индоксил сульфатом и показателем сердечно –сосудистой системы ИММЛЖ и V_{ps} . ($r=0,6491$, $p=0,0000$ и $r=0,3947$, $p=0,0000$ соответственно.

ВЫВОДЫ

В проведенном нами исследовании выявлена прямая корреляция между сывороточной концентрацией ИС, ИЛ1, ИЛ6 и ФНО- α 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- α). При этом выраженные изменения параметров сердца и аорты коррелировали с наиболее высокими концентрациями ИС, ИЛ6 и ФНО- α .

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- α , 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.