

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

На правах рукописи

Малахова Нина Геннадьевна

Роль уровня эстрадиола и длительности дефицита эстрогенов в развитии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленных влиянием склеростина и FGF-23, у женщин с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

Направление подготовки: 14.01.00 Клиническая медицина

Научная специальность: 14.01.01 Акушерство и гинекология

Научный доклад

Научный руководитель	д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ Цаллагова Лариса Владимировна
Научный консультант	профессор, д.м.н. Дзгоева Фатима Урузмаговна
Рецензент	д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБУ ВО СОГМА МЗ РФ Майсурадзе Лиана Васильевна
Рецензент	д.м.н., профессор кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета Кабардино-Балкарского ФГБОУ ВО КБГУ МЗ РФ Крымшокалова Зарема Султановна

Владикавказ, 2021

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В процессе изучения хронической болезни почек (ХБП) и совершенствования методов диагностики и лечения накопилось большое количество данных о тесной взаимосвязи между почками, костной тканью и сердечно-сосудистой системой. Знания в этой области далеки от полных. Каждый год появляются всё новые результаты, проливающие свет на вопрос о том, почему же, в конечном итоге, не удается предотвратить многочисленные осложнения и летальный исход у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, соответствующую всем современным стандартам. Поиски надёжных биомаркёров, прогнозирующих развитие осложнений ХБП, и разработка новых стратегий лечения активно ведутся во всём мире.

Несмотря на несомненную роль биологического пола в развитии и скорости прогрессирования ХБП, в этом направлении опубликовано не так много исследований. Последний вопрос актуален в связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения, т.к. количество женщин в постменопаузе неуклонно растёт и по расчётам в 2020 году составляло примерно 1.1 миллиард [1].

Цель исследования. Изучение взаимодействия уровня эндогенного эстрадиола, длительности дефицита эстрогенов, склеростина и FGF-23 у женщин с тХПН, его влияние на прогрессирование таких осложнений как гипертрофия миокарда левого желудочка и ухудшение систолической функции сердца.

Задачи исследования:

- Определить концентрации ФСГ, ЛГ и эстрадиола в популяции женщин с ESRD, подходящих по критериям включения в исследование, с промежутком в 12 месяцев;
- Определить концентрации биомаркёров ХБП – склеростина и FGF-23 – в популяции женщин с терминальной стадией хронической болезни

почек, подходящих по критериям включения, в начале и конце исследования;

- Провести статистическую обработку полученных данных с целью выявления достоверных внутри- и межгрупповых различий между изучаемыми показателями;
- Провести корреляционный анализ для выявления силы и направления вероятных линейных взаимосвязей между длительностью ЭД, сывороточными концентрациями эстрадиола, склеростина и FGF-23 и ИММЛЖ, ФВ по Симпсону;
- При выявлении значимых достоверных зависимостей выполнить математическое моделирование с помощью множественной линейной регрессии для уточнения силы и направления обнаруженных закономерностей.

Научная новизна исследования. Состоит в выявлении взаимоотношений эстрадиола с перспективными биомаркерами хронической болезни почек с акцентом их влияния на состояние сердечно-сосудистой системы. Ранее опубликованные исследования проводились либо на популяциях женщин без снижения почечной функции, либо у женщин с ХБП, но без соотнесения полученных данных с уровнем эндогенного эстрадиола и длительностью дефицита эстрогенов. Данное исследование восполняет данный пробел, объединяя в одной работе и факт наличия ХБП и одновременное определение концентраций эстрадиола, склеростина и FGF-23.

Практическая значимость исследования. Состоит в получении достоверных результатов о влиянии уровня эстрадиола на концентрацию склеростина и состояние сердечно-сосудистой системы у пациенток с ХБП, подтверждении зависимости между FGF-23 и степенью гипертрофии миокарда. На основании полученных результатов можно планировать более крупные и длительные исследования, направленные на изучение

возможностей замещения гормонпродуцирующей функции яичников у женщин с 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 – МЕДИЦИНЕ» (г. Владикавказ, 2020). Основные положения работы будут доложены на XX конференции молодых учёных и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием – «МОЛОДЫЕ УЧЁНЫЕ – МЕДИЦИНЕ» (г. Владикавказ, 2021).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Обсервационное когортное исследование включило в себя 119 женщин, получающих ЗПТ посредством гемодиализа на территории республики Северная Осетия-Алания. Длительность исследования составила 12 месяцев. Всеми пациентками было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом ФГБУ ВО «Северо-Осетинская Государственная медицинская академия» Минздрава РФ. Номер протокола Этического комитета № 7.4 от 13.11.2017 года.

Методы исследования включали в себя анкетирование, сбор физикальных данных (рост, вес, ИМТ, цифры АД), клинический и биохимический анализы крови, эхокардиографию. В дальнейшем с целью определения концентраций ФСГ, ЛГ, эстрадиола, склеростина и FGF-23 в сыворотке крови было отобрано 73 пациентки, которым теоретически могла быть назначена заместительная/менопаузальная гормональная терапия.

Женщины, вошедшие в подгруппу, для определения вышеуказанных показателей, были выбраны из всей исследуемой популяции, по следующим критериям:

1. Возраст ≤ 60 лет, либо продолжительность менопаузы ≤ 10 лет. Женщины старше 60 лет, но с длительностью эстрогендефицитного состояния менее 10 лет также были включены в группу дополнительного обследования;
2. Отсутствие в анамнезе указаний на любые злокачественные новообразования, потребовавшие назначения цитостатической терапии, лечения химиопрепаратами, включая противоопухолевые гормональные средства (например, Тамоксифен) и/или антагонисты гормонов;

3. Верифицированные аутоиммунные заболевания, потребовавшие терапии в течение длительного времени глюкокортикостероидами, цитостатиками, иммунодепрессантами;
4. Наличие в анамнезе или в настоящее время терапевтической и/или гинекологической патологии, исключающей даже теоретическую возможность применения ЗГТ или МГТ, согласно рекомендациям, изложенным в таких документах как «Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции», 2012 год, и «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста», 2014 год.

Противопоказания, относящиеся к четвертому пункту, включают в себя курение более 15 сигарет в сутки, тромбозы глубоких вен/ТЭЛА в анамнезе и в настоящее время, доказанные тромбогенные мутации, инсульт в анамнезе, болезнь Рейно, системная красная волчанка, мигрени с аурой или без (в возрасте старше 35 лет).

В вышеуказанных документах противопоказаниями являются также АГ с цифрами АД $\geq 160/100$ мм рт.ст., ИБС, стенокардия, тяжелое течение СД. Однако, в данном исследовании пациентки с этими заболеваниями не исключались из исследования в виду крайне широкой распространенности упомянутых нозологических единиц в популяции пациентов с ESRD. К этой же категории были отнесены пациентки с эпизодами тромбоза артерио-венозной фистулы (АВФ).

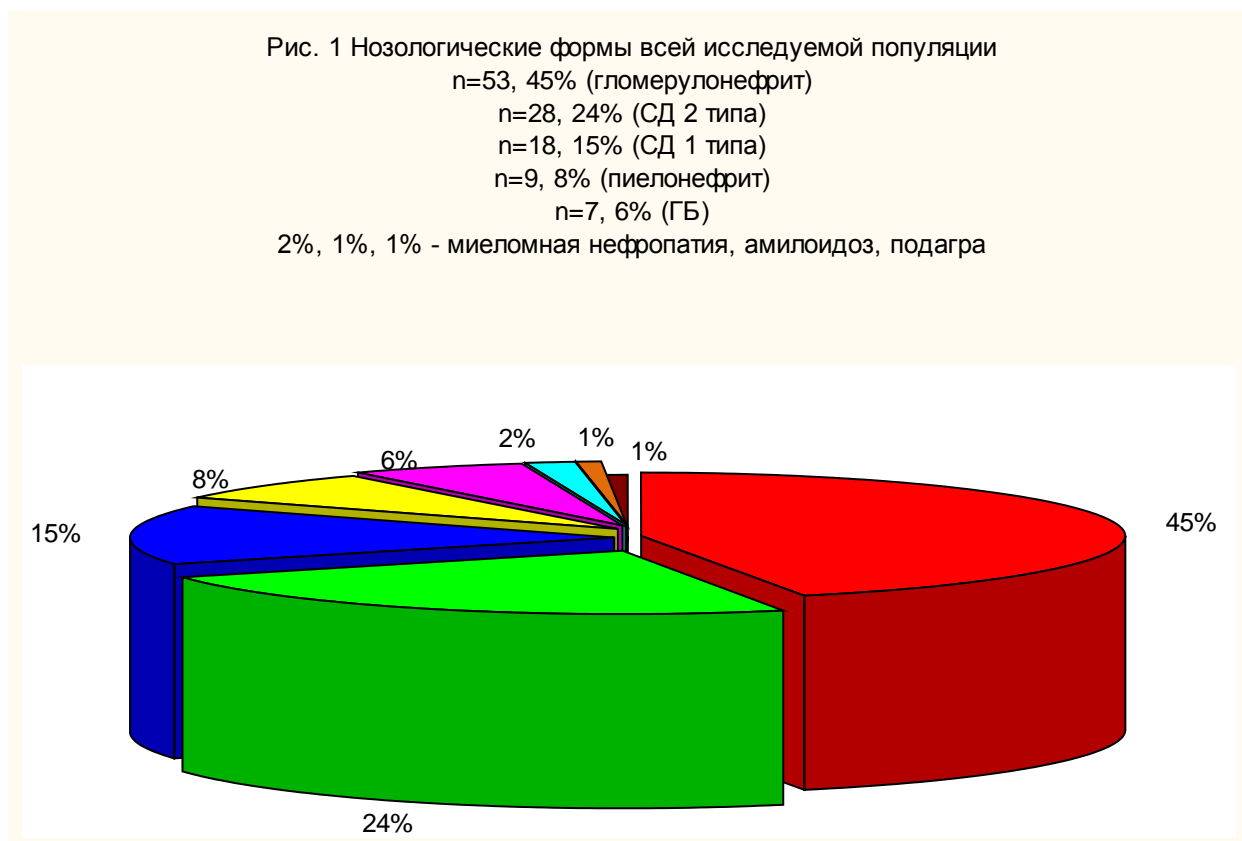
Все методы исследования в подгруппе проводились дважды – в момент включения в исследование и через 12 месяцев. После получения результатов второго этапа исследования для оценки возможного влияния уровней склеростина, FGF-23, эстрадиола и длительности дефицита эстрогенов на состояние сердечно-сосудистой системы подгруппа была разделена, в свою очередь, на три менее крупные подгруппы. Группирующей переменной выступила направленность динамических изменений индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в течение периода наблюдения.

В первую группу были включены женщины, у которых ИММЛЖ находился в пределах нормативных значений в течение года (увеличение ИММЛЖ, если оно наблюдалось, не достигало значений ≥ 96 г/м², либо значение ИММЛЖ возвращалось к показателю ≤ 95 г/м² к концу исследования). Вторая группа женщин (n=16) характеризовалась уменьшением изначально повышенного показателя ИММЛЖ к концу исследования по сравнению с первоначальными данными, но не достигшим уровня ≤ 95 г/м². Третья группа женщин демонстрировала увеличение ИММЛЖ в течение периода наблюдения.

Для статистической обработки использовался программный пакет STATISTICA 13.0. Все исходные данные были проверены на нормальность с помощью построения гистограмм, теста Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. Для нормально распределённых количественных данных были использованы описательные статистики в виде $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение (SD)}$. При несоответствии количественных данных критериям нормальности распределения, их описательные статистики представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR). Достоверность внутри- и межгрупповых различий определялась с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок соответственно. Непараметрическая статистика достоверности различий (U-критерий Манна-Уитни) была использована при соотношении возраста, длительности ЗПГ и эстрогендефицита в группах. Корреляционные зависимости оценивались с помощью корреляционных Пирсона (для нормально распределённых данных) и Спирмена (при отсутствии признаков распределения Гаусса). Математическое моделирование проводилось с помощью метода множественной линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЁННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Из общей исследуемой популяции было отобрано всего 73 женщины, что составило 61.35% от всего количества женщин, первоначально включенных в исследование. На рисунке 1 представлена диаграмма нозологических форм, ставших причиной развития ХБП.



В Таблице 1 приведено сравнение основных клинических характеристик всей исследуемой популяции и подгруппы отобранных женщин. Перед проведением статистических тестов для каждой отдельной группы был выполнен корреляционный анализ всей исследуемой популяции для выявления наиболее общих и сильных закономерностей. Устойчивые линейные связи, которые не потеряли своей статистической значимости в течение периода наблюдения ($p < 0.05$), обнаружились между следующими показателями: уровнями сывороточного эстрадиола и склеростина ($r = -0.26$ в 2019 году, $r = -0.356$ в 2020 году); склеростином и длительностью получения ЗПТ ($r = 0.133$ в 2019 году, $r = 0.299$ в 2020 году); сывороточной концентрацией

FGF-23 и ИММЛЖ ($r=0.131$) в 2019 и 2020 годах ($r=0.251$). Взаимная линейная зависимость обнаружилась у ЭД и уровней САД ($r=0.267$), ДАД ($r=-0.41$) и ПАД ($r=0.372$) в 2019 году, а в 2020 году эти зависимости показали следующие значения ($r=0.143$, $r=-0.255$, $r=0.351$) для САД, ДАД и ПАД соответственно.

Далее представлены описательные статистики и результаты аналогичных статистических тестов для каждой из групп.

Группа 1 (n=13). 13 женщин из первой группы были в возрасте от 30 до 60 лет с медианой в 52 года (минимум 30 лет, максимум 62 года). Длительность получения ЗПТ колебалась от 3-х до 52-х месяцев с медианой в 20 мес. Описательные характеристики группы представлены в Таблице 1.

Значимость различий в показателях по годам проверялась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Отмечалось достоверное уменьшение величины САД и ПАД, небольшое улучшение ФВ по Симпсону, хотя разница в показателях по ИММЛЖ не оказалась достоверной. Показатели гемопоза, концентрации кальция и фосфора в сыворотке не показали значимой тенденции к ухудшению. Однако, снижение концентрации иПТГ и увеличение уровня склеростина имели уровень значимости $p<0.05$.

В данной группе склеростин оказался достоверно связан только с уровнем САД ($r=0.679$, $p<0.05$) и ФВ по Симпсону ($r=-0.6$, $p<0.05$) в 2019 году. Эстрадиол, FGF-23, ИММЛЖ не показали достоверных взаимосвязей в этой группе. Длительность же ЭД оказалась значимо связана с САД и ПАД ($r=0.652$, $r=0.73$ при $p<0.05$ соответственно) в 2019 году и ПАД ($r=0.691$, $p<0.05$) в 2020 году.

Таблица 1. Характеристики первой группы и достоверность различий в 2019 и 2020 годах.

Показатель	Значение	
	2019 год	2020 год

Возраст, лет	52 (IQR 18)	
Длительность ЗПТ, мес	20 (IQR 25)	
Показатели гемодинамики		
САД, мм рт.ст.*	148.77±13.53	137.09±20.26
ДАД, мм рт.ст.	81.15±1.29	78.22±11.88
ПАД, мм рт.ст.*	65.89±14.82	57.33±13.97
ИММЛЖ, г/м ²	90±37.93	85.65±10.18
ФВ по Симпсону*, %	55.44±4.07	55.69±7.83
Гемопоз		
Гемоглобин, г/л	100±11.96	103±14.73
Гематокрит, %	31.07±2.9	32.88±5.59
Ферритин, мкг/л	390.95±91.76	578.138±365.91
КНТ, %	23.26±8.50	24.44±11.19
Костно-минеральный обмен		
Кальций, ммоль/л	2.15±0.13	2.18±0.17
Фосфор, ммоль/л	1.48±0.3	1.55±0.48
иПТГ, пг/мл*	425.2±104.96	250.0±152.35
Склеростин, нг/мл*	37.18±15.78	44.8±11.62
FGF-23	123.61±38	152.27±123.39
Репродуктивная система		
Возраст наступления эстрогендефицитного состояния, лет	43.86 (53.85% от всех женщин группы)	
Длительность ЭД	72 (IQR 107)	
ФСГ, МЕ/л	63.52±47.99	60.53±46.28
ЛГ, МЕ/л	56.43±29.44	64.09±38.68
Эстрадиол, пмоль/л*	450.8±137.6	367.2±112.2
Прогестерон, нмоль/л		50.59±14.43

* - разница между показателями с p<0.05

Группа 2 (n=16). Возраст женщин находился в пределах от 33 до 62 лет с медианой в 55 лет и IQR 11 лет. 75% женщин находились в состоянии дефицита эстрогенов. Описательные характеристики второй группы представлены в Таблице 2. Пациентки этой группы достоверно не отличались от первой по длительности получения ЗПТ и ЭД. За период наблюдения ИММЛЖ значительно уменьшился (153.35 ± 28.13 в 2019 году vs 127.16 ± 27.32 в 2020 году, $p < 0.05$). При этом уровни САД, ДАД и ПАД значительно не изменились. За время наблюдения в группе произошло увеличение концентрации ферритина (432.06 ± 82.38 vs 625.6 ± 274.37 , $p < 0.05$), склеростина (37.7 ± 14.3 vs 49.42 ± 9.49 , $p < 0.05$) и FGF-23 (146.04 ± 30.95 vs 212.3 ± 92.91 , $p < 0.05$). Снижение значений лабораторных показателей оказалось значимым для иПТГ (427.48 ± 115.04 vs 335.2 ± 190.92 , $p < 0.05$) и эстрадиола (399.4 ± 107.4 vs 292.3 ± 68.2 , $p < 0.05$).

Корреляционные зависимости были выявлены для следующих показателей ($p < 0.05$, если не указано иное):

1. В 2019 году: склеростин и ЗПТ ($r = 0.554$), склеростин и эстрадиол ($r = -0.3$); FGF-23 и ИММЛЖ ($r = 0.183$);
2. В 2020 году: склеростин и эстрадиол ($r = -0.544$), склеростин и ЗПТ ($r = 0.238$ при $p > 0.05$); эстрадиол и ДАД ($r = -0.621$). Связи между длительностью ЭД и уровнями САД и ДАД имели положительное значение, но уровень значимости не достиг необходимого уровня.

На рисунке 2 и 3 представлено графическое изображение линейной зависимости между сывороточной концентрацией склеростина и эстрадиола в 2020 году.

Между первой и второй группами в 2019 году значительно различались уровни фосфора (1.47 vs 1.74 , 95%ДИ: -0.52 - -0.05 , $p = 0.016$), гемоглобина (100.0 vs 115.06 , 95%ДИ: -25.709 - -4.416 , $p = 0.007$), гематокрита (31.07 vs 35.75 , 95%ДИ: -7.821 - -1.556 , $p = 0.005$), ИММЛЖ (108.852 vs 153.35 , 95%ДИ: -69.67 - -19.335 , $p = 0.001$), ФВ по Симпсону (55.44 vs 59.87 , 95%ДИ: -8.668 - 0.193 , $p = 0.041$).

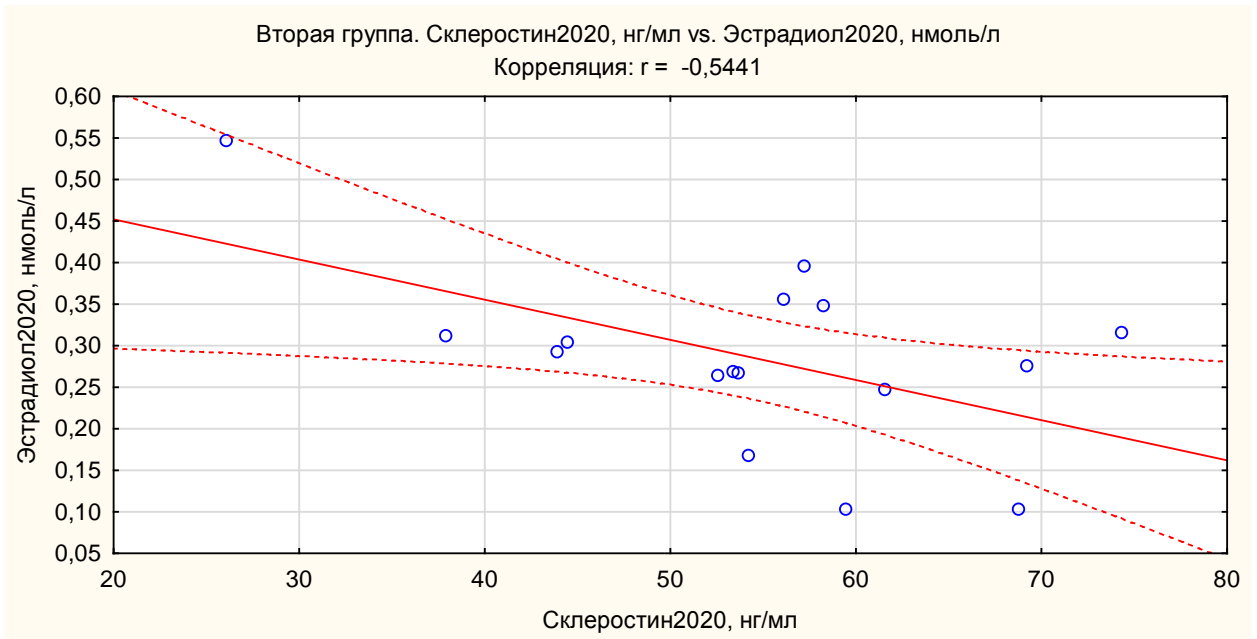
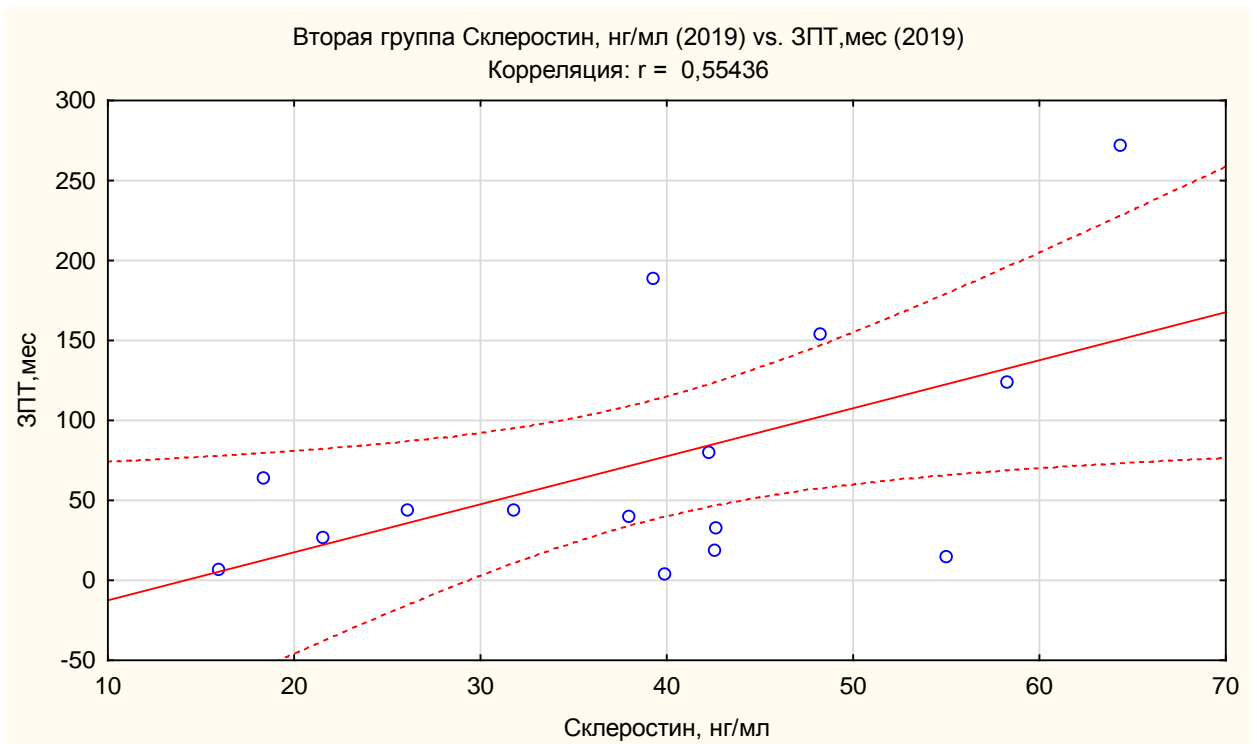


рис. 3



Уровни склеростина, FGF-23, ФСГ, ЛГ и эстрадиола не показали достоверных отличий. К концу исследования показатели между группами ещё более выровнялись и необходимого уровня достоверности достигло только значение ИММЛЖ (85.64 vs 127.158, 95%ДИ: -57.963 - -25.07, $p < 0.0001$). При этом уровень эстрадиола в сыворотке уменьшился по

сравнению с показателем в начале исследования (367.2 vs 292.3, 95%ДИ: -0.144 - -0.006, p=0.035).

Таким образом, женщины этих двух групп смогли не только сохранить, но даже несколько улучшить показатели ИММЛЖ и ФВ по Симпсону за время наблюдения. С учётом сопоставимости по длительности ЗПТ, уровням АД, склеростина, FGF-23 и эстрадиола можно предположить, что правильно подобранные терапевтические опции в контроле АД и тяжести нефрогенной анемии могут способствовать обратному развитию гипертрофических процессов миокарда.

Таблица 2. Характеристики второй группы и достоверность различий в 2019 и 2020 годах.

Показатель	Значение	
	2019 год	2020 год
Возраст, лет	55 (IQR 11)	
Длительность ЗПТ, мес	53.5 (IQR 76)	
Показатели гемодинамики		
САД, мм рт.ст.	140.7±10.25	139.09±14.23
ДАД, мм рт.ст.	80.69±1.22	79.32±7.91
ПАД, мм рт.ст.	60.27±12.54	58.43±14.37
ИММЛЖ*, г/м ²	153.35±28.13	127.16±27.32
ФВ по Симпсону, %	59.87±5.32	58.94±4.9
Гемопоз		
Гемоглобин, г/л	115.06±12.56	110.63±10.57
Гематокрит, %	35.76±3.87	34.04±3.56
Ферритин, мкг/л*	432.06±82.38	625.6±274.37
КНТ, %	27.78±8.14	29.8±12.2
Костно-минеральный обмен		

Кальций, ммоль/л*	2.26±0.2	2.16±0.18
Фосфор, ммоль/л	1.76±0.3	1.8±0.52
иПТГ, пг/мл*	427.48±115.04	335.2±190.92
Склеростин, нг/мл*	37.7±14.3	49.42±9.49
FGF-23*, пг/мл	146.04±30.95	212.3±92.91
Репродуктивная система		
Возраст наступления эстрогендефицитного состояния	50.1 (75% от всех женщин группы)	
Длительность ЭД	72 (IQR 107)	
ФСГ, МЕ/л	60.73±39.79	75.52±41.38
ЛГ, МЕ/л	50.44±25.54	58.39±30.58
Эстрадиол, пмоль/л*	399.4±107.4	292.3±68.2
Прогестерон, нмоль/л		43.27±12.44

* - разница между показателями с $p < 0.05$

Группа 3 (n=44). В последнюю группу были включены пациентки, у которых показатели ИММЛЖ выросли за 12 месяцев наблюдения. Медиана возраста составила 58.5 лет с IQR в 15 лет (от 26 до 62 лет). Длительность получения ЗПТ была в пределах от 1 до 237 месяцев с медианой на уровне 44 месяца. Подробные характеристики третьей группы приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Характеристики третьей группы и достоверность различий в 2019 и 2020 годах.

Показатель	Значение	
	2019 год	2020 год
Возраст, лет	58.5 (IQR 15)	
Длительность ЗПТ, мес	44 (IQR 54)	
Показатели гемодинамики		

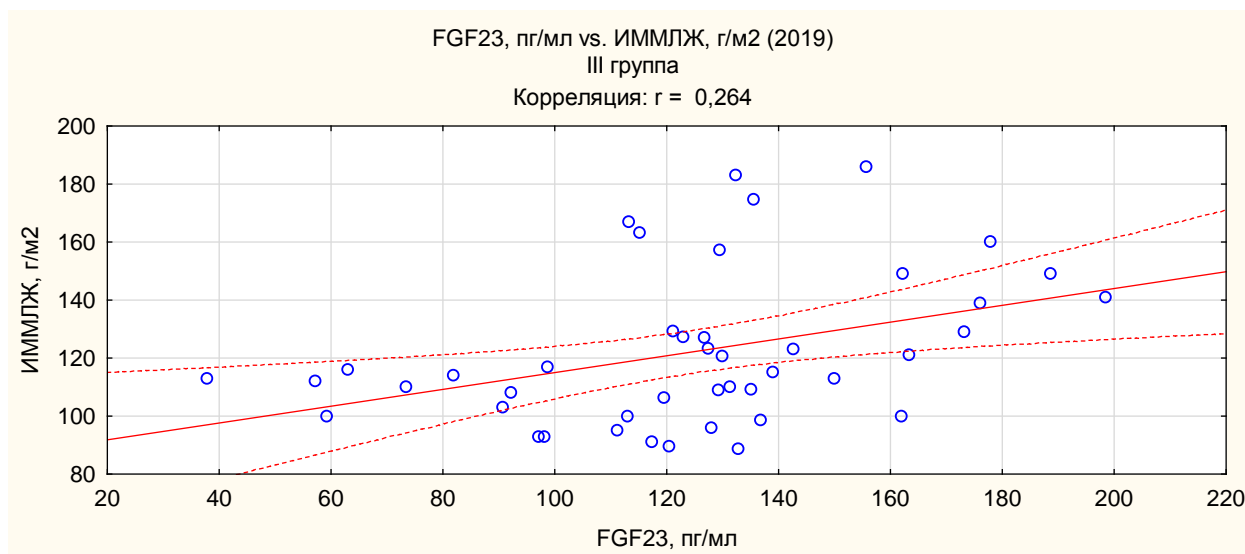
САД, мм рт.ст.	146.72±11.39	146.66±13.9
ДАД, мм рт.ст.	80.45±1.46	79.31±8.99
ПАД, мм рт.ст.	67.53±14.49	64.66±18
ИММЛЖ*, г/м ²	122.03±26.14	147.52±32.51
ФВ по Симпсону*, %	55.43±7.39	54.08±6.96
Гемопоз		
Гемоглобин, г/л	106.68±14.22	108.86±10.44
Гематокрит, %	32.79±4.9	33.41±3.48
Ферритин, мкг/л*	421.61±113.16	765.81±404.81
КНТ, %	26.26±8.56	26.33±9.26
Костно-минеральный обмен		
Кальций, ммоль/л	2.18±0.153	2.18±0.2
Фосфор, ммоль/л	1.67±0.41	1.6±0.49
иПТГ, пг/мл*	401.32±110.92	346.8±167.79
Склеростин, нг/мл*	35.41±12.53	48.83±11.43
FGF-23*, пг/мл	124.28±35.46	208.48±92.85
Репродуктивная система		
Возраст наступления эстрогендефицитного состояния	47.48 (77.87% от всех женщин группы)	
Длительность ЭД	78 (IQR 183)	
ФСГ, МЕ/л	65.47±42.05	72.27±42.71
ЛГ, МЕ/л	49.86±31.45	50.11±32.11
Эстрадиол, пмоль/л*	247.4±175.1	198.6±80.98
Прогестерон, нмоль/л		42.61±21.99

Динамика показателей за год оказалась достоверной ($p < 0.05$) в отношении не только ИММЛЖ (122.03±26.14 vs 147.52±32.51), но и ФВ по Симпсону (55.43±7.39 vs 54.08±6.96). Как и в предыдущих группах отмечалось нарастание сывороточных концентраций склеростина (35.41±12.53 vs 48.83±11.43), а также FGF-23 (124.28±35.46 vs 208.48±92.85).

Уровень ферритина показал тенденцию к повышению (421.61 ± 113.16 vs 765.81 ± 404.81), а иПТГ (401.32 ± 110.92 vs 346.8 ± 167.79) и эстрадиол (447.0 ± 175.1 vs 338.6 ± 116.5), наоборот, понизились.

На рисунках 4 и 5 представлены выявленные линейные зависимости между некоторыми из показателей в третьей группе.

рис.4



Эта группа женщин последовательно сравнивалась с первой и второй группами для выявления значимых различий, которые могли способствовать гипертрофии и ухудшению функции ЛЖ. При сравнении с первой группой по показателям 2019 года значимая разница наблюдалась в длительности ЭД (46.85 vs 113.16 , 95%ДИ: -132.206 - -0.420 , $p=0.048$), концентрации эстрадиола (247.4 vs 399.4 , 95%ДИ: -50.23 - -20.4 , $p<0.001$) и возрасте (представительницы третьей группы оказались старше) при сопоставимости по длительности ЗПТ. Сравнение показателей двух групп в 2020 году показало достоверную разницу в ИММЛЖ (85.64 vs 147.52 , 95%ДИ: -80.311 - -43.45 , $p<0.001$) и уровне FGF-23 (152.268 vs 208.475 , 95%ДИ: -119.67 - 7.253 , $p=0.005$).

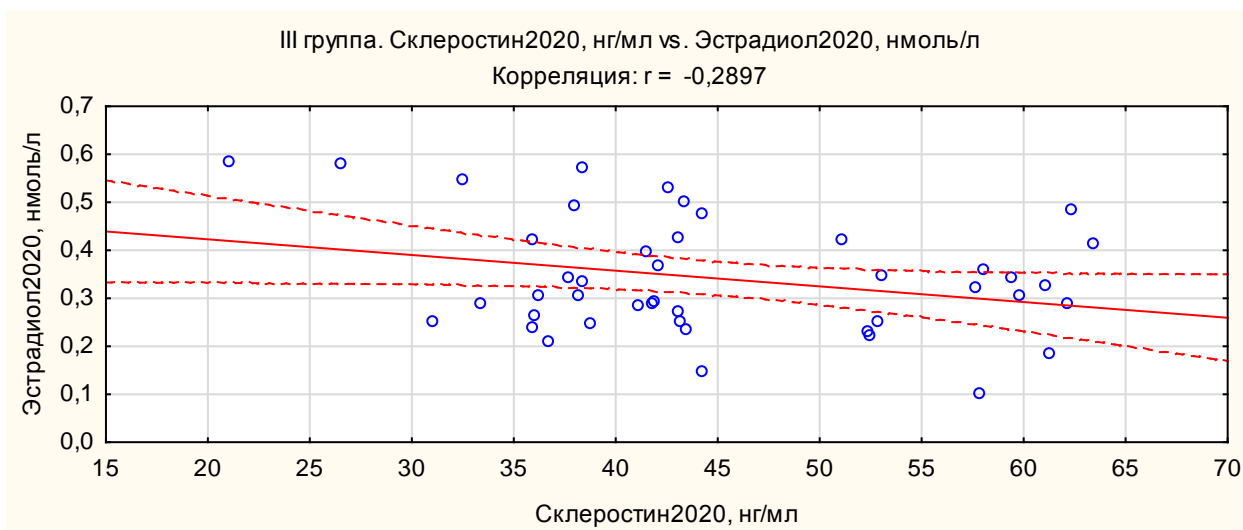


рис.5

Сравнение второй и третьей групп показало следующие достоверные отличия в 2019 году: уровень гемоглобина (115.06 vs 106.682, 95%ДИ: -16.542 - -0.309, $p=0.042$), гематокрита (35.756 vs 32.788, 95%ДИ: -5.698 - -0.236, $p=0.033$), ИММЛЖ (153.35 vs 122.03, 95%ДИ: -46.901 - -15.734, $p=0.0001$), ФВ по Симпсону (59.875 vs 55.432, 95%ДИ: -8.482 - -0.404, $p=0.031$), FGF-23 (146.039 vs 124.28, 95%ДИ: -41.832 - -1.686, $p=0.034$), длительности ЭД (72.25 vs 113.159, 95%ДИ: -101.3 - -19.48, $p=0.005$), возраст (55 vs 58.5, 95%ДИ: -132.206 - -0.420, $p=0.048$). Уровни эстрадиола, склеростина, а также возраст и длительность получения ЗПТ оказались сопоставимы. При сравнении показателей второй и третьей групп в 2020 году ожидаемо отличались ИММЛЖ (127.158 vs 147.52, 95%ДИ: 2.102 - 38.623, $p=0.029$), ФВ по Симпсону (58.94 vs 54.08, 95%ДИ: -8.65 - -1.065, $p=0.013$). При этом уровни эстрадиола оказались в среднем выше в третьей группе, чем во второй. А уровни FGF-23 были сопоставимы к концу исследования.

Таким образом, у всех пациенток в процессе получения ЗПТ происходит достоверное нарастание уровней склеростина и FGF-23 при одновременном снижении концентрации циркулирующего эстрадиола. Однако, несмотря на это часть женщин показывает стабильное состояние и даже уменьшение показателя ИММЛЖ. На основании проведенного анализа можно предположить, что большое значение имеют правильно подобранная

терапия ГБ и нефрогенной анемии, хотя уровни САД, ДАД и ПАД значимо не отличались между группами, а уровни гемоглобина и гематокрит показали разницу только в 2019 году между второй и третьей группами.

Корреляционный анализ в первой группе не показал связи склеростина и эстрадиола, FGF-23 и ИММЛЖ. Однако, подтвердил полученную ранее слабую связь между склеростином и ФВ по Симпсону ($r=-0.6$ в 2019 году, $p<0.05$), а также САД ($r=0.679$ в 2020 году, $p<0.05$). Длительность ЭД у этих женщин оказалась связана с САД и ПАД в 2019 году, и ПАД в 2020 году.

Таким образом, сохранение нормальных показателей ИММЛЖ, несмотря на рост значений склеростина, FGF-23 и снижение эстрадиола, может быть объяснено правильно подобранными терапевтическими стратегиями, соблюдением врачебных рекомендаций самими пациентками, а также относительно более молодым возрастом, меньшей длительностью получения ЗПТ и продолжительности ЭД, а также сохранением концентрации эстрадиола в пределах референсных значений.

Корреляционный анализ во второй группе показал отрицательную линейную связь между уровнями склеростина и эстрадиола, положительную корреляцию между уровнем склеростина и продолжительностью ЗПТ. Снижение показателя ИММЛЖ у женщин этой группы можно объяснить увеличением концентрации ферритина, понижением уровня иПТГ, а также защитным действием эстрадиола вкупе с правильно подобранным лечением и самоконтролем пациенток.

Третья группа женщин показала отрицательную корреляцию склеростина и эстрадиола, склеростина и ФВ по Симпсону, положительные линейные взаимосвязи между концентрацией склеростина и длительностью ЗПТ, а также между FGF-23 и ИММЛЖ. Склеростин в рассматриваемой группе оказался связан с неблагоприятными тенденциями со стороны ССС. Таким образом, ухудшение показателя ИММЛЖ и ФВ по Симпсону можно связать с нарастанием концентраций склеростина, FGF-23, уменьшением уровня сывороточного эстрадиола. Все это, несмотря на сопоставимые опции

терапевтического лечения, привело к росту массы миокарда левого желудочка и ухудшению систолической функции.

Учитывая несколько противоречивые результаты, полученные от всех трех групп, был выполнен множественный регрессионный анализ с целью уточнения выявленных закономерностей. Ввиду небольшого объема выборки анализ проводился в общей подгруппе. В результате анализа выявлено, что предикторами значений ИММЛЖ в небольшой степени являются FGF-23 ($\beta=0.216$, $p=0.05$), ферритин ($\beta=0.252$, $p=0.03$), уровень ПАД ($\beta=0.298$, $p=0.04$). Склеростин в модели множественной линейной регрессии оказался связан с длительностью ЗПТ ($\beta=0.201$, $p=0.05$) и концентрацией эстрадиола в сыворотке крови ($\beta=-0.248$, $p=0.03$ в 2019 году, $\beta=-0.2348$, $p=0.002$ в 2020 году). ФВ по Симпсону, несмотря на корреляционные зависимости со склеростином в некоторых группах, в математической модели, показала связь только с ИММЛЖ ($\beta=0.238$, $p=0.049$) и иПТГ ($\beta=0.279$, $p=0.0019$).

ВЫВОДЫ

В процессе анализа полученных данных удалось подтвердить, описанные другими исследователями, некоторые закономерности функционирования яичников в условиях ХБП. Например, возраст наступления менопаузы у женщин с ХБП сдвинут на более ранние сроки, чем это демонстрирует общая популяция. Уровень эстрадиола у большинства женщин соответствовал нижней границе возрастной нормы, однако, динамика его уменьшения в течение периода наблюдения была достоверно значимой. Уровни ФСГ и ЛГ превышали возрастные нормативы даже у женщин, которые не могли быть охарактеризованы с точки зрения эстрогендефицита в виду сохранения менструального цикла с задержками менее 90 дней. Это может свидетельствовать о том, что в условиях хронической уремической интоксикации репродуктивная система женщины функционирует на пределе своих физиологических возможностей, что приводит к более раннему угасанию гормонпродуцирующей функции яичника, наступлению эстрогендефицитного состояния со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями для органов и систем.

Данные о сывороточных концентрациях склеростина и FGF-23 показали, что эти биомаркёры значительно повышены у пациенток с терминальной стадией ХБП и прогрессивно нарастают по мере длительности заболевания.

Сравнение между группами, на которые была разделена исходная популяция, показало, что существуют некоторые отличия в исходном статусе пациенток и динамике развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Например, длительность эстрогендефицита оказалась значимой для группы, продемонстрировавшей увеличение ИММЛЖ. Возраст, длительность получения ЗПТ, более низкие концентрации эстрадиола также отрицательно сказываются на состоянии ССС.

В целом удалось подтвердить, что уровни эндогенного эстрадиола и склеростина обратно взаимосвязаны между собой не только в популяции женщин без признаков сниженной почечной функции, но и в популяции женщин с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Склеростин в этом исследовании не показал значимой взаимосвязи с ИММЛЖ, стабильной зависимости с ФВ ЛЖ и возрастом. При этом влияние эстрадиола и длительности ЭД на состояние сердечно-сосудистой системы, продемонстрированное в исследуемой популяции и другими исследователями, делает результат важным, т.к. роль склеростина в большинстве исследований всё-таки связана с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами.

Хотя окончательно не установлено, что эстрадиол и FGF-23 оказывают значимое влияние на концентрации друг друга, подтверждённая в данном исследовании связь между сывороточными концентрациями FGF-23 и показателем ИММЛЖ является дополнительным преимуществом в отношении восполнения дефицита половых гормонов с помощью лекарственных препаратов.

Несомненна связь длительности эстроген-дефицитного состояния, уровней эстрадиола, склеростина и FGF-23 с важными характеристиками сердечно-сосудистой системы должна быть подробно изучена и понята.

Необходимы дальнейшие исследования на больших популяциях и с более длительным периодом наблюдения, которые помогут точно ответить на вопрос насколько концентрация эндогенного эстрадиола способна оказывать влияние на ключевые звенья патогенеза ХБП и какова возможная польза от применения ЗГТ/МГТ при ХБП у женщин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ НАУЧНО- КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Малахова Н.Г. Влияние дефицита эстрогена на состояние костно-минерального обмена у женщин с хронической болезнью почек III-V стадии / Н. Г. Малахова, Ф. У. Дзгоева, В. Х. Боциева, Л. В. Цаллагова // Нефрология. – 2019. – Т. 23. – №5 – С. 33-34.
2. Малахова Н. Г. Роль эстрогена в развитии нарушений минерально-костного обмена в популяции женщин с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих диализную терапию / Н. Г. Малахова, В. Х. Боциева, Ф. У. Дзгоева, Л. В. Цаллагова // Материалы XIX научной конференции молодых учёных и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием: Владикавказ: ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России: ИПЦ ИП Цопанова А. Ю., 2020. – 340 с.
3. Effect of estrogen deficiency on the state of bone and mineral metabolism in women with stage III-V chronic kidney disease / F. U. Dzgoeva, N. G. Malakhova (принята в печать, ERA-EDTA 58th Congress, 5-8 июня 2021 года).
4. Малахова Н. Г. Взаимоотношения между сывороточными уровнями склеростина, FGF-23, эстрадиола и индексом массы миокарда левого желудочка у женщин с ESRD в зависимости от длительности эстрогендефицитного состояния / Н. Г. Малахова, В. Х. Боциева, Л. В. Цаллагова, Ф. У. Дзгоева (материал подан для участия в XX научной конференции молодых учёных и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России с международным участием, 21.05.2021 г.)