

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

На правах рукописи

Икоева Зарина Руслановна

**Кальцификация сосудов и кардиоваскулярные осложнения у пациентов
с диабетической нефропатией. Роль воспаления**

Научная специальность: 14.01.04 Внутренние болезни

Научный доклад

Научный руководитель	д. м. н., профессор Дзгоева Ф.У.
Научный консультант	д.м.н., ректор ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ Ремизов О.В.
Рецензент	Заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ, д.м.н., профессор Тотров И.Н.
Рецензент	Заведующий кафедрой факультетской терапии КБГУ, д.м.н., профессор Уметов М.А.

Владикавказ, 2023

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) – серьезные медицинские и социально-экономические проблемы последних лет, с которыми столкнулось мировое сообщество в рамках пандемий хронических болезней.

Распространенность Сахарного диабета в Мире быстро растет и, предположительно, увеличится до 578 миллионов в 2030 году [3]. У людей, страдающих СД, значительно увеличивается риск развития множества осложнений, таких как ХБП и сердечно-сосудистые заболевания. У 30-40% пациентов с СД развивается диабетическая нефропатия (ДН) или диабетическая болезнь почек (ДБП), которая является ведущей причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ТПН) в большинстве развитых стран, а также ключевым фактором, определяющим выживаемость данной категории больных [2].

Частота развития и прогрессирования ДН связана с типом сахарного диабета, длительностью его течения, возрастом манифестации и развивается приблизительно у 30% больных сахарным диабетом 1 типа (СД1). Поражение почек развивается у 40% пациентов, страдающих СД 2 типа (СД2) и у 30% больных СД1. В 5–10% диабетическая нефропатия прогрессирует до терминальной почечной недостаточности (ТПН), составляющей в структуре смертности пациентов с СД2 от 1,5 до 3%. Микроальбуминурия (МАУ) является самым ранним маркером диабетического поражения почек и выявляется в среднем через 9 лет с момента постановки диагноза СД2. Переход стадии МАУ в протеинурическую (ПУ) в 20–40% случаев занимает до 10 лет. В дальнейшем примерно у 20% больных развивается хроническая почечная недостаточность. Кроме того, у большей части пациентов с СД2 на момент верификации диагноза в общем анализе мочи выявляется микроальбуминурия либо явная протеинурия.

В основе кардиоваскулярных осложнений при диабетическом поражении почек лежит кальцификация аорты и коронарных артерий. Явления

кальцификации сосудистой стенки были обнаружены еще при изучении обитающего более 5000 лет назад «ледяного человека». Кроме того, Вuerger около 100 лет назад исследовал отложения солей кальция в атеросклеротических бляшках [1,4]. В 1855 г. Вирхов выявил и описал корреляцию между патологией почек и сосудистой кальцификацией, высокую распространенность которой среди пациентов с ХБП продемонстрировал Alfrey в 1979 г. [1].

Актуальность проблемы определяется тем, что наряду с нарастающей заболеваемостью диабетической болезнью почек ухудшаются исходы на фоне сердечно-сосудистых катастроф среди исследуемой категории пациентов.

В настоящее время в развитии кардиоваскулярных осложнений у пациентов с диабетической нефропатией более детальному изучению подвергаются относительно новые механизмы развития сосудистой кальцификации: воспаление (И1, И6, TNF-а), FGF-23 и a-Klotho, AGEs (усовершенствованные продукты гликирования), индоксил сульфат, а также новые клеточные факторы кальцификации сосудов (циркулирующие кальцифицирующие клетки, мезенхимальные стволовые клетки Gli1 +, остеокластоподобные клетки и микроРНК), что позволит совершенствовать методы диагностики и медикаментозной коррекции и в последующем добиться регрессии кальцифицированных сосудистых поражений [4,5].

Цель исследования. Целью данной работы является определение патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных осложнений (уточнение роли медиаторов воспаления – ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а, а также конечных продуктов гликирования – AGEs, КПГ), поиск путей их своевременной диагностики и медикаментозной коррекции у пациентов с ДН.

Задачи исследования:

1. Изучить патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных осложнений у пациентов с диабетической нефропатией.

2. Исследовать:

- роль нарушений фосфорно-кальциевого обмена в возникновении и прогрессировании поражения аорты и крупных сосудов при ДН
- значение маркеров воспаления в динамике развития кардиоваскулярных осложнений у исследуемой группы больных
- патогенетическое влияние относительно новых уремических токсинов – конечных продуктов гликирования – на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов изучаемой категории

3. Определить значимость коррекции исследуемых явлений в динамике развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ДБП.

Научная новизна исследования. Возможно, впервые, нами произведено комплексное изучение:

- патогенетической роли относительно новых уремических токсинов - AGEs, медиаторов воспаления (IL-1, IL-6, TNF-а) в возникновении и прогрессировании кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ДН;
- корреляции показателей гемопозза, минерально-костных нарушений, параметров сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps) и развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов изучаемой категории.

Практическое значение полученных результатов. У пациентов, страдающих диабетической нефропатией на разных стадиях ХБП, в том числе получающих заместительную почечную терапию, в большинстве случаев выявляются морфофункциональные изменения миокарда (систолическая, диастолическая дисфункция, ГЛЖ), коронарных артерий (явления сосудистой кальцификации), что связано с нарушением минерально-костного метаболизма, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а), накоплением AGEs и прочих уремических токсинов, а также анемией, артериальной гипертензией и рядом иных факторов. Следует отметить, что для предупреждения возникновения сердечно-сосудистых катастроф и прогрессирования хронической сердечной недостаточности необходимы динамический контроль и медикаментозная коррекция минерально-костных

нарушений, воспаления, гипергликемии, анемии, артериальной гипертензии, начиная с ранних стадий ХБП.

Апробация работы. Материалы диссертации изложены на научно-практической конференции «Сердце Кавказа» - мультидисциплинарный консилиум в кардиологии (21-22.04.2023), на научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием – «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2023г.).

Планируется проведение апробации диссертационной работы на заседании кафедры внутренних болезней № 5 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытную группу включено 105 пациентов с ХБП 1-5Д стадией, получающих стационарное лечение в нефрологическом отделении Республиканской клинической больницы г. Владикавказ, Республиканском эндокринологическом диспансере г. Владикавказ, а также получающих ЗПТ – программный гемодиализ в Диализных центрах г. Владикавказ. Средний возраст больных в группе составил 60,42 лет.

Мужчины – 48 человек – 45,7%.

Женщины – 57 человек – 54,3%.

Пациенты по стадиям ХБП были распределены на 5 групп:

I группа – ХБП 1-2 ст. – 19 человек

II группа – ХБП 3а ст. – 16 человек

III группа - ХБП 3б ст. – 17 человек

IV группа – ХБП 4 ст. – 27 человек

V группа – ХБП 5-5Д ст. – 26 человек

Диабетическая нефропатия выявлена у 75 больных, из них у 23 - в стадии протеинурии, у 52 - на разных стадиях ХБП:

ХБП 3а ст. – 7 человек

ХБП 3б ст. – 9 человек

ХБП 4 ст. – 8 человек

ХБП 5 ст. – 11 человека

ХБП 5Д ст – 17 человек

68 человек получали сахароснижающую терапию (пероральные сахароснижающие препараты, инсулинотерапия).

Общеклиническое обследование больных. В общем анализе крови определялись: гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht), количество эритроцитов, эритроцитарные индексы. В биохимическом анализе крови исследовались концентрации: показателей азотистого обмена (креатинин, мочеви́на), общего холестерина, общего белка и альбумина, мочевой кислоты, а также трансферрина, КНТ (коэффициент насыщения трансферрина), ферритина и электролитов (натрий, калий). Биохимические параметры крови исследовались на анализаторе «Биомаджестик» (Япония). С целью уточнения механизмов развития минерально-костных нарушений на разных стадиях ХБП и их значения в возникновении и прогрессировании сосудистой кальцификации у пациентов с ДН были определены уровни: паратгормона (ПТГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), кальция, фосфора. Кроме того, осуществлялось измерение АД (систолическое, пульсовое). Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы производили электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографическое исследования (ЭхоКГ).

Характеристика лабораторных и инструментальных методов исследования. Методом иммуноферментного анализатора (ИФА) с использованием коммерческих иммуноферментных реактивов фирмы ELISA (Австрия) определяли концентрации интерлейкина - 1, интерлейкина - 6, ФНО – альфа, AGEs, ПТГ в сыворотке крови. ИФА исследование производилось на анализаторе «Multiscan FC» (Финляндия). Для проведения исследования использовалась утренняя венозная кровь; забор производился натощак (в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем). Далее путем центрифугирования отделяли сыворотку, которую затем разливали в пробирки Эппендорфа. Готовые образцы сыворотки замораживали при температуре - 50⁰С.

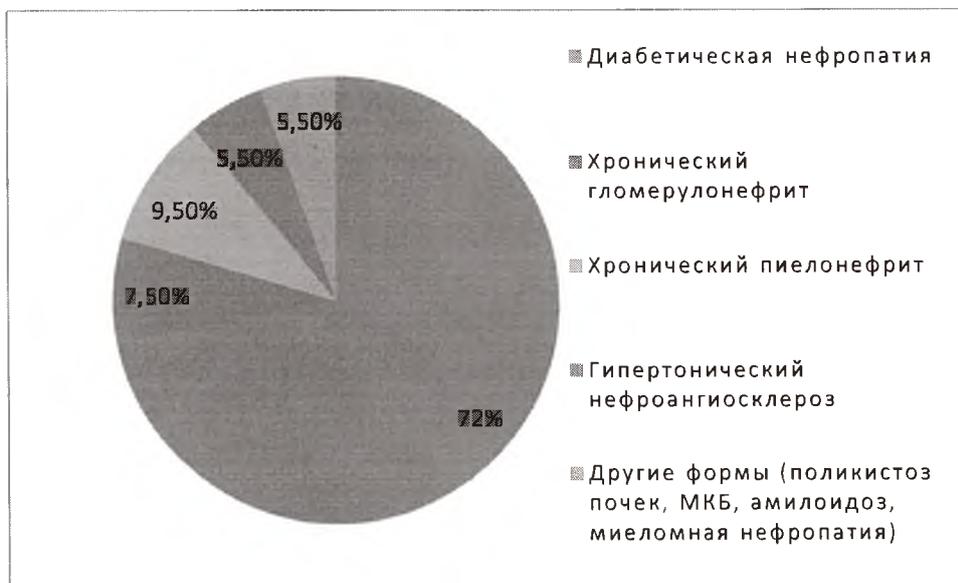
ЭхоКГ проводилась по стандартной методике с применением эффекта Допплера в В-режиме (положение пациента на левом боку) на аппарате «АЛОКА 4000» Toshiba (Япония). Систолическую функцию миокарда левого желудочка оценивали по величине фракции выброса (ФВ) ЛЖ (норма > 60%). С целью уточнения степени тяжести гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) измеряли ИММЛЖ. Для косвенной оценки состояния стенки, просвета аорты и коронарных артерий, методом дуплексного сканирования с применением эффекта Допплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (V_{ps} – peak systolic velocity).

Методы статистической обработки результатов исследования.

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США). Использовались методы описательной статистики: медианы и интерквартильный размах, средние значения \pm стандартное отклонение, а также частоты n (%). Также применялся корреляционный анализ с определением рангового коэффициента корреляции Спирмена ρ , регрессионный анализ. Для одно – и многофакторного анализа рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал [95% ДИ]. Кроме того, с целью сравнения средних величин определялись средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m). Парный параметрический t -критерий Стьюдента и непараметрический критерий Краскела – Уоллиса применялись при сравнении связанных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от нозологической единицы, приведшей к ХБП



Параметры общей гемодинамики у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек

Из представленной ниже таблицы следует, что по мере прогрессирования ХБП возрастают основные параметры гемодинамики (САД, ПАД), а также данные ЭхоКГ - ИММЛЖ, Vps ($p < 0,001$).

Таблица 1

Параметры	1 группа n = 19	2 группа n = 16	3 группа n = 17	4 группа n = 27	5 группа n = 26	Контроль n = 15	Р – критерий Краскела-Уоллиса
Возраст, лет	49 (18-83)	69 (34-83)	61 (21-80)	70 (65-78)	72 (59-81)	39 (21-64)	0,078

Пульсовое давление, мм рт.ст	40 (35-65)	45 (30-70)	48 (35-75)	52 (40-80)	55 (45-80)	40 (30-60)	<0,001
Среднее систолическое АД, мм рт.ст.	120 (110-140)	125 (110-160)	130 (115-165)	135 (120-170)	140 (120-180)	115 (130-110)	<0,001
Фракция выброса, %	60 (49-61)	55,5 (50-61)	51 (46-58)	48 (42-55)	42 (36-45)	64 (55-65)	<0,001
ТЗСЛЖ, мм	10,1 (10-10,3)	11,3 (10,4-11,5)	11,95 (10,3 - 12,8)	12,6 (11,4-13,7)	13,0 (11,5-18,0)	8,1 (9,9-7,5)	<0,001
ТМЖП, мм	10,1 (10-10,2)	10,7 (10,3-11,1)	11,9 (10,7-12,4)	12,3 (11,1-14,1)	13,0 (11,5-19,0)	9,1 (9,65-8)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	93,8±9,3	141,3±12,8	152,7±8,4	178±9,3	192±10,1	82,6±11,1	<0,001
Vps, см /с	93,3±5,9	104,1±8,0	108,2±8,7	112±9,2	115,8±9,9	87,3±7,0	<0,001
HbA1c, %	5,98(4,56-6,73)	6,57(6,01-7,95)	7,36(6,38-8,07)	8,03(6,52-8,71)	8,91(7,32-10,41)	5,03(4,42-6,43)	<0,001

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

Значения исследуемых показателей в 3,4 группах больных превышают таковые в первой и второй, достигая максимальных цифр у пациентов 5 опытной группы; уровень изучаемых параметров среди людей, составляющих контрольную группу, также достоверно ниже таковых в первой исследуемой (p<0,001). Отмечено также прогрессирующее снижение фракции выброса (ФВ) по мере усугубления уремии (p<0,001).

Параметры минерально-костного метаболизма у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек и их взаимосвязь с показателями сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps)

Установлено статистически значимое повышение содержание фосфора, иПТГ, щелочной фосфатазы (ЩФ) по мере прогрессирования стадии ХБП ($p < 0,001$). Зафиксированное повышение концентраций наиболее выражено в 5 группе больных – ХБП 5-5Д ст. Уровень кальция у пациентов практически не менялся по мере снижения СКФ ($p = 0,1701$).

Таблица 2. Параметры минерально-костного метаболизма в группах больных, выделенных в зависимости от стадии хронической болезни почек (кальций, фосфор, ПТГ, ЩФ).

Параметры	Группа 1 n = 19	Группа 2 n = 16	Группа 3 n = 17	Группа 4 n = 27	Группа 5 n = 26	P
иПТГ, пг/мл	67 (63 – 80,9)	94,95 (52,4-163,8)	110,1 (52,3-165,7)	166,6 (710,1 – 95,1)	223,1 (147-758,3)	<0,001
Фосфор сывороточный, ммоль/л	0,91± 0,2	1,23± 0,2	1,35± 0,3	1,36±0,2	1,54±0,4	0,008
Кальций общий, ммоль/л	2,1± 0,2	2,1± 0,1	2,2± 0,1	2,41±0,2	2,47±0,05	0,1701
Щелочная фосфатаза, Ед/л	80,3 (60,3 - 120,7)	90,7 (60,1 - 120,5)	105 (70,1 - 142,3)	140,5 (100 - 230)	147 (110 - 245)	0,0001

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

В соответствии со степенью тяжести поражения сердечно-сосудистой системы, определяемой изучаемыми параметрами (ИММЛЖ и Vps), больных разделили на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями. Каждый показатель минерально-костного метаболизма, соотносимый с ИММЛЖ или Vps, в зависимости от уровня был разделен на 3 тертиля (части): 1-й тертиль –

умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средневыраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений.

Таблица 3. Взаимосвязь между маркерами минерально-костного метаболизма и ИММЛЖ: n%, ОШ и 95% ДИ.

Показатели		ИММЛЖ n=105			
		<160 г/м ²	≥160 г/м ²		
		n = 31	n = 74	ОШ [95% ДИ]	P
Кальций, ммоль/л					
	<2,21	12 (38,7 %)	15 (20,3 %)	1	0,55
	[2,23–2,28]	10 (29,4 %)	23 (31%)	0,88 [0,39-2,59]	
	≥2,28	9 (31,9 %)	36 (48,7%)	0,5 [0,19-1,35]	
Фосфор, ммоль/л					
	<0,84	9 (31,9 %)	14 (18,9 %)	1	0,05
	[0,84–1,35]	12 (38,7 %)	22 (29,7 %)	1,16 [0,43-3,09]	
	≥1,35	10 (29,4 %)	38 (51,4 %)	3,14 [1,05-4,4]	

ЩФ, Ед/л					
	<88,7	8 (25,8 %)	10 (13,5 %)	1	0,0044
	[88,7–113]	15 (48,4 %)	25 (33,8 %)	2,75 [1,15-6,28]	
	≥113	8 (25,8 %)	39 (52,7 %)	4,03 [3,01-7,09]	
иПТГ, пг/мл					
	<38,7	10 (29,4 %)	8 (10,8%)	1	0,0044
	[38,7–104]	10 (29,4 %)	26 (35,1%)	1,41 [1,03-3,53]	
	≥104	11 (41,2 %)	40 (54,1%)	2,51 [1,07-4,94]	

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

На основании полученных данных подтверждена прямая сильная связь между повышением концентрации ПТГ, ЩФ, фосфора и нарастанием величины ИММЛЖ, наиболее выраженная среди пациентов со значительными изменениями данных параметров ($p=0,0044$, $p=0,0044$, $p=0,05$).

Таблица 4. Взаимосвязь между показателями минерально-костного обмена и Vps: n%, ОШ и 95% ДИ.

Показатели		Vps n=105			
		Vps <100 см/сек	Vps ≥100 см/сек	ОШ [95% ДИ]	P
		n = 37	n = 68		
Кальций, ммоль/л					
	<2,21	12(32,45 %)	14 (20,6 %)	1	0,57
	[2,23–2,28]	13 (35,1 %)	25 (36,7%)	0,92 [0,37-2,27]	
	≥2,28	12 (32,45%)	29 (42,7 %)	0,24 [0,47-2,2]	
Фосфор, ммоль/л					
	<0,84	10 (27 %)	13 (19,1 %)	1	0,0069

	[0,84–1,35]	14 (37,8 %)	19 (27,9 %)	2,1 [1,43-2,78]	
	≥1,35	13 (35,2 %)	36 (53 %)	3,19 [1,36-4,6]	
ЩФ, Ед/л					
	<88,7	10 (27 %)	12 (17,6 %)	1	0,0001
	[88,7–113]	15 (40,5 %)	21 (30,9 %)	1,88 [1,34-2,24]	
	≥113	12 (32,5 %)	35 (51,5 %)	3,03 [2-4,26]	
иПТГ, пг/мл					
	<38,7	11 (29,7 %)	13 (19,1 %)	1	0,0001
	[38,7–104]	16 (43,3 %)	24 (35,2 %)	1,35 [1,02-3,70]	
	≥104	10 (27 %)	31 (47,7 %)	3,03 [1,7-5,26]	

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

Кроме того, выявлена прямая высоко достоверная связь между Vps, ПТГ и ЩФ. Максимальные концентрации данных показателей минерально-костного метаболизма соответствовали тяжелым изменениям Vps ($p=0,0001$ для ПТГ и ЩФ). Уровень фосфора среди больных с выраженными изменениями Vps превышал таковой у пациентов с незначительными изменениями ($p=0,0069$).

Достоверной прямой связи между изменением концентрации кальция и параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps) выявлено не было ($p=0,55$, $p=0,57$).

Показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек

Представленная ниже таблица демонстрирует возрастание основных гемодинамических параметров, а также ИММЛЖ по мере прогрессирования ХБП. В исследуемых группах больных выявлено статистически значимое достоверное повышение САД и ПАД по сравнению с данными контрольной группы ($p<0,001$).

Таблица 5. Показатели общей гемодинамики, а также ИММЛЖ и Vps в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП.

Параметры	1 группа n = 19	2 группа n = 16	3 группа n = 17	4 группа n = 27	5 группа n = 26	Р – критерий Краскела- Уоллиса
ПАД, мм рт.ст	40 (35-65)	45 (30-70)	48 (35-75)	52 (40-80)	55 (45-80)	<0,001
САД, мм рт.ст.	120 (110-140)	125 (110-160)	130 (115-165)	135 (120-170)	140 (120-180)	<0,001
ФВ, %	60 (49-61)	55,5 (50-61)	51 (46-58)	48 (42-55)	42 (36-45)	<0,001
ТЗСЛЖ, мм	10,1 (10-10,3)	11,3 (10,4-11,5)	11,95 (10,3 - 12,8)	12,6 (11,4-13,7)	13,0 (11,5-18,0)	<0,001
ТМЖП, мм	10,1 (10-10,2)	10,7 (10,3-11,1)	11,9 (10,7-12,4)	12,3 (11,1-14,1)	13,0 (11,5-19,0)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	93,8±9,3	141,3±12,8	152,7±8,4	178±9,3	192±10,1	<0,001
Vps, см /с	93,3±5,9	104,1±8,0	108,2±8,7	112±9,2	115,8±9,9	<0,001

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

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

По мере усугубления уремии достоверно возрастала пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты (Vps), отражающая жесткость сосудистой стенки, а также косвенно характеризующая ее эластичность, демпфирующую функцию и ригидность. Наибольшие показатели Vps

выявлены в 5 группе больных (ХБП 5-5Д ст.), в особенности, получающих ЗПТ ($p < 0,001$). Медианы ИММЛЖ, V_{ps} увеличивались по мере нарастания уремии, достигая максимума среди пациентов 5 исследуемой группы ($p < 0,001$)

Таким образом, подтверждено, что в сравнении с контрольной группой у пациентов исследуемой категории выявляется высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, обусловленная повышением жесткости стенки коронарных артерий, аорты; в основе лежит сосудистая кальцификация, а также ГЛЖ; развитием систолической и диастолической дисфункций, что в сумме приводит к ишемическому поражению миокарда и развитию хронической сердечной недостаточности.

Показатели гемопоза и обмена железом у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек

Таблица 6. Параметры гемопоза в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП.

Примечание: Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал, среднее \pm

Параметры	Группа 1 n = 19	Группа 2 n = 16	Группа 3 n = 17	Группа 4 n = 27	Группа 5 n = 26	P
Гемоглобин, г/л	135,6,9 \pm 12,6	118,9 \pm 9,0	102,0 \pm 11,3	94 \pm 12,0	87,3 \pm 6,7	0,0001
Гематокрит, %	36,3 \pm 5,2	32,8 \pm 5,0	31,0 \pm 6,4	28 \pm 3,9	24,7 \pm 5,7	0,0006
Ферритин мкг/л	232,5 (72 - 346)	130,5 (16 - 316)	120 (10 - 209)	116 (11 - 187)	105 (45 - 180)	0,4092
Трансферрин г/л	34,5 (25 - 42)	31 (23 - 40,3)	29,3 (17 - 35,7)	27 (40 - 12)	25 (35 - 13)	0,0008
КНТ, %	37,03 \pm 0,9	33,1 \pm 0,7	23,5 \pm 0,8	21,5 \pm 0,5	19,7 \pm 0,6	0,0004

среднее отклонение, P критерий Краскела - Уоллиса)

Нефрогенная анемия вносит большой вклад в развитие кардиоваскулярных осложнений у пациентов с диабетическим поражением почек. Наряду с показателями гемопоза (гемоглобин и гематокрит) мы произвели исследование параметров обмена железа (ферритин, трансферрин и

коэффициента насыщения трансферина железом – КНТ) в 1-5, а также контрольной группах больных.

Представленные в таблице 6 данные, демонстрируют достоверное снижение значений гемоглобина и гематокрита по мере увеличения категории ХБП, наиболее выраженное среди пациентов на стадиях ХБП 5-5Д ($p=0,0001$, $p=0,0006$ для Hb и Ht соответственно). Выявлено также прогрессирующее снижение трансферрина и КНТ, прямо коррелирующее с нарастанием уремии ($p=0,0008$, $p=0,0004$). Достоверной связи между изменением концентрации ферритина и усугублением стадии ХБП выявлено не было ($p=0,4092$).

Значения конечных продуктов гликирования у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек и их взаимосвязь с показателями сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps)

И таблицы 7 следует, что по мере прогрессирования ХБП отмечено нарастание уровня уремических токсинов – конечных продуктов гликирования, значительно более выраженное в 5 группе больных (ХБП 5-5Д ст.).

Таблица 7. Уровень AGEs в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП.

Параметры	Группа 1 n = 19	Группа 2 n = 16	Группа 3 n = 17	Группа 4 n = 27	Группа 5 n = 26	P
AGEs, нг/мл	2798,9± 944,4	3590±1570	6567,2± 2035,5	9763±3140	12244,8± 3470,1	<0,001

Примечание: Результаты представлены как среднее± среднее отклонение, P (критерий Краскела - Уоллиса)

Показатель AGEs, соотносимый с ИММЛЖ или Vps, был разделен на 3 тертиля в соответствии со степенью изменения данного параметра.

На основании полученных значений ИММЛЖ и Vps, исследуемые пациенты также были распределены на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps.

Таблица 8. Взаимосвязь между уровнем AGEs и ИММЛЖ у пациентов на разных стадиях ХБП.

AGEs, нг/мл	ИММЛЖ <160с м/с n= 31	ИММЛЖ >160 см/с n= 74	ОШ(95% ДИ)	p
<5250	9 (29 %)	14 (18,9 %)	1	0,0001
(5250-10600)	12 (38,7 %)	24 (32,4 %)	3,47 [3,13 – 3,98]	
>10600	11 (32,3 %)	35 (48,7 %)	5,01 [4,3-6,04]	
Медиана	4375 (2330 - 6350 -)	10600 (9370 - 16400)	2,27 [1,03 – 3,77]	0,0001

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

Таблица 9. Взаимосвязь между уровнем AGEs и Vps и у пациентов на разных стадиях ХБП.

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

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

Выявленная достоверная прямая связь демонстрирует прогрессирующее увеличение уровней AGEs по мере нарастания ИММЛЖ (ГЛЖ) и Vps. Максимальные концентрации AGEs отмечены среди пациентов с наибольшими значениями параметров ИММЛЖ, Vps (p=0,0001, p=0,0001 для ИММЛЖ и Vps соответственно).

Медианы AGEs у пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ, Vps достоверно отличались от таковых в группе больных с умеренно выраженными изменениями ИММЛЖ и Vps ($p=0,0001$, $p=0,0001$).

Рисунок 2. Кривая линейной регрессии. Корреляция между AGEs и ИММЛЖ ($r=0,8692$, $p=0,0000$)

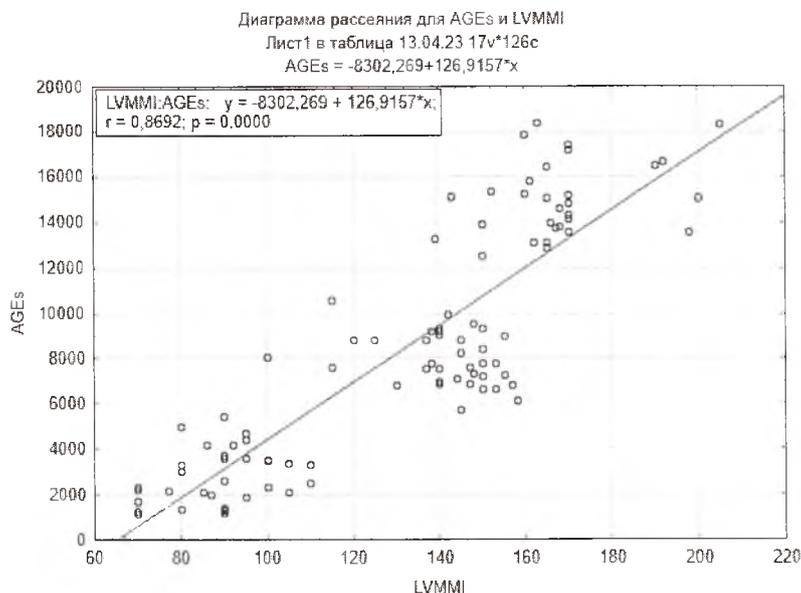
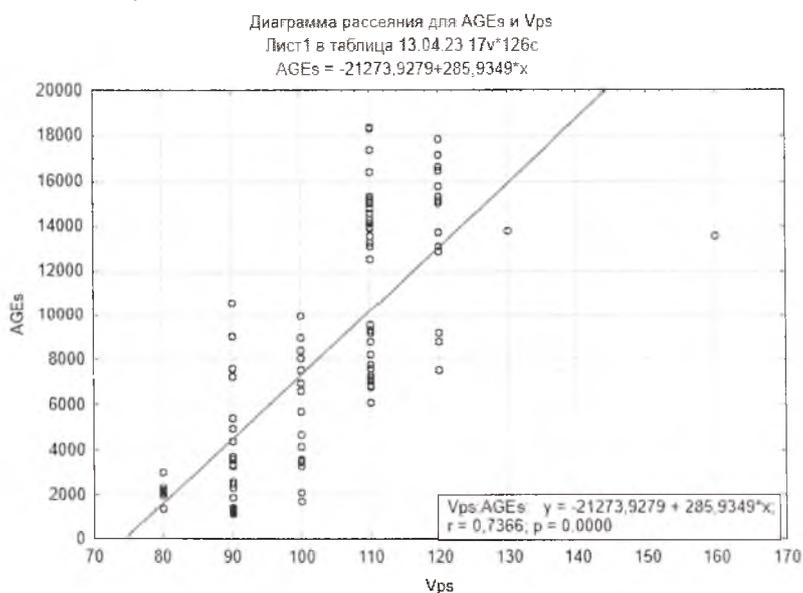


Рис 3. Кривая линейной регрессии. Корреляция между AGEs и Vps ($r=0,7366$, $p=0,0000$)



Как показано на рисунках 2-3, отмечается положительная линейная зависимость между концентрацией AGEs и значениями показателей

сердечно-сосудистой системы - Vps, ИММЛЖ, особенно выраженная среди пациентов с высокими концентрациями AGEs и тяжелыми изменениями Vps (анализ по Спирмену)

Значения медиаторов воспаления у пациентов на разных стадиях хронической болезни почек и их взаимосвязь с показателями сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps)

Выявлено прогрессирующее повышение концентраций провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а, в 1-5 группах больных ($p < 0,001$). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10. Параметры маркеров воспаления в группах больных, выделенных в зависимости от стадии хронической болезни почек (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а).

Параметры	Группа 1 n = 19	Группа 2 n = 16	Группа 3 n = 17	Группа 4 n = 27	Группа 5 n = 26	P
Интерлейкин 1 пг/мл	2,7± 0,6	4,3±0,9	6,9± 1,1	8,0±1,1	9,1± 0,8	<0,001
Интерлейкин 6 пг/мл	3,0± 0,5	4,1±0,7	5,3±0,9	7,0± 1,0	9,15± 0,9	<0,001
ФНО пг/мл	7,2± 0,6	9,5±1,1	14,9± 1,7	19,3±2,1	28,5± 1,9	<0,001

Примечание: Результаты представлены как среднее± среднее отклонение, P (критерий Краскела – Уоллиса)

Показатели ИЛ1, ИЛ6 и ФНО-а также были разделены на 3 тертиля: 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средневыраженные, 3-й тертиль - значительные изменения исследуемых параметров; полученные значения соотносились с ИММЛЖ или Vps,

Показатели ИММЛЖ и Vps также распределялись на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps.

Таблица 11. Взаимосвязь между маркерами воспаления и ИММЛЖ на разных стадиях ХБП.

	ИММЛЖ<160с м/с n= 31	ИММЛЖ >160 см/с n= 74	ОШ (95% ДИ)	p
Интерлейки н 1 пг/мл				
<6,1	8 (25,8 %)	11 (14,9 %)	1	0,004 4
(6,1-8,2)	10 (32,3 %)	22 (29,8 %)	2,61 [1,51 - 5,78]	
>8,2	13 (41,9 %)	41 (55,3 %)	4,02 [3,2 - 7,07]	
Медиана	5,5 (2,7 – 8,1)	9,1 (7,9 - 10,5)	3,47 [1,13 – 6,17]	0,000 1
Интерлейки н 6 пг/мл				
<4,3	9 (29 %)	10 (13,5 %)	1	0,000 1
(4,3-7,5)	9 (29 %)	24 (32,4 %)	2,0 [1,62 – 7,22]	
>7,5	13 (42 %)	40 (64,1 %)	3,71 [2,5 – 10,06]	
Медиана	4,75 (2,3 - 8,3)	7,1 (6,0 - 10,3)	3,28 [2,20 – 6,88]	0,000 1
ФНО пг/м				
<11,7	6 (19,3 %)	13 (17,5 %)	1	0,000 1
(11,7-16,9)	15 (48,4 %)	24 (32,4 %)	2,01 [1,23 – 3,13]	
>16,9	10 (32,3 %)	37 (50,1 %)	4,12 [2,01 – 6,08]	
Медиана	10 (6 - 12,7)	13,7 (8,9 – 25,6)	2,27 [1,01 – 4,05]	0,000 1

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

Наиболее выраженные изменения ИММЛЖ соответствуют максимальным полученным концентрациям ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α ($p=0,0044$ для ИЛ1, $p=0,0001$ ИЛ-6 и ФНО- α).

Таблица 12. Взаимосвязь между маркерами воспаления и Vps на разных стадиях ХБП

	Vps <100 см/с N=37	Vps >100 см/с N=68	ОШ (95% ДИ)	p
Интерлейки н 1 пг/мл				
<6,1	9 (26,5 %)	12 (17,6 %)	1	0,000 1
(6,1-8,2)	16 (43,2 %)	20 (29,4 %)	2,12 [2,03 - 3,43]	
>8,2	12 (30,3 %)	36 (53 %)	3,17 [1,03 - 5,22]	
Медиана	3,5 (2,3 - 7,8)	7,3 (5,3 - 10,5)	3,31 [2,07 - 4,68]	0,000 1
Интерлейки н 6 пг/мл				
<4,3	8 (21,6 %)	12 (17,6 %)	1	0,000 1
(4,3-7,5)	15 (40,5 %)	23 (33,8 %)	2,11 [1,03 - 4,39]	
>7,5	14 (37,9 %)	33 (58,6 %)	3,39 [2,20 - 7,67]	
Медиана	3,5 (2,3 - 7,8)	8,5 (7,3 - 10,3)	4,47 [3,09 - 5,97]	0,000 2
ФНО пг/м				
<11,7	9 (24,3 %)	11 (16,2 %)	1	0,000 1
(11,7-16,9)	16 (43,2 %)	19 (27,9%)	2,11 [1,03 - 4,39]	
>16,9	12 (32,5 %)	38 (55,9 %)	3,30 [2,07 - 5,99]	
Медиана	11,3 (7 - 15,9)	15,8 (13,9 - 32,7)	3,53 [1,01 - 5,17]	0,000 2

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

Как показано в таблице 12, высокие уровни Vps также достоверно и прямо коррелируют с нарастающими по мере прогрессирования уремии показателями ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α ($p=0,0001$).

Медианы ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α в группе пациентов с тяжелыми изменениями ИММЛЖ, Vps достоверно отличались от таковых в группе с умеренно выраженными изменениями ИММЛЖ ($p=0,0001$) и Vps ($p=0,0001$, $p=0,0002$ $p=0,0002$ соответственно).

Таким образом, нарушения минерально-костного метаболизма – изменения концентраций фосфора, ЩФ, ПТГ – достоверно прямо коррелируют с основными кардиоваскулярными осложнениями у пациентов, страдающих диабетической болезнью почек. Кроме того, подтверждена зависимость между повышенными концентрациями медиаторов воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α), AGEs и прогрессированием функциональных и морфологических изменений сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps). Также подтверждена прямая связь между концентрацией AGEs и медиаторов воспаления (ИЛ1, ИЛ6, и ФНО- α). Отметим, что тяжелые изменения параметров сердечно-сосудистой системы коррелируют с максимальными значениями AGEs и маркеров воспаления, что отражает прямое существенное влияние исследуемых нами показателей на возникновение кардиоваскулярных осложнений, обусловленных сосудистой кальцификацией.

На основании полученных данных можно допустить возможность практического применения определения уровней ИЛ1, ИЛ6, ФНО- α , AGEs в сыворотке крови с целью диагностики раннего повреждения почек, а также для оценки прогноза и совершенствования терапии в исследуемой категории больных.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с диабетической нефропатией на разных стадиях ХБП диагностируются следующие поражения сердечно-сосудистой системы: различные варианты гипертрофии левого желудочка, кальцификация коронарных артерий и аорты, обуславливающие возникновение и прогрессирование ишемической болезни сердца, а также хронической сердечной недостаточности.

2. Возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетическим поражением почек на разных стадиях ХБП обусловлено: нарушением минерально-костного метаболизма, характеризующегося повышением уровней паратгормона, щелочной фосфатазы, изменениями концентраций фосфора и кальция, хроническим воспалением, накоплением уремических токсинов (AGEs) на фоне гипергликемии и прогрессирующего снижения СКФ.

3. Повышение концентраций AGEs, а также медиаторов воспаления – ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а - прямо коррелирует с увеличением значений параметров сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ, Vps), а также развитием кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ДН при ХБП.

4. Представляется возможным практическое применение определения сывороточных концентраций ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а, AGEs с целью ранней диагностики патологии почек, а также оценки прогноза и совершенствования медикаментозной терапии у пациентов с диабетической нефропатией на разных стадиях ХБП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровней маркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ6, ФНО-а) и уремических токсинов (AGEs) можно использовать с целью диагностики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с диабетической нефропатией на разных стадиях ХБП, так как патогенетически

повышенные их концентрации обуславливают развитие сосудистой кальцификации.

2. Применение Эхо кардиографического исследования необходимо для своевременного выявления морфофункциональных изменений миокарда.
3. Измерение ИММЛЖ производится с целью определения степени тяжести ГЛЖ, исследование же пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты (V_{ps}) позволяет оценить состояние стенки, просвета, демпфирующую ее функцию, а также прогнозировать риски развития сердечно-сосудистых катастроф, частота возникновения которых возрастает по мере прогрессирования ХБП.
4. Терапия пациентов с диабетической нефропатией на разных стадиях ХБП помимо коррекции нефрогенной анемии, артериального давления, минерально-костных, электролитных нарушений с целью обеспечения адекватной кардиопротекции может включать коррекцию гипергликемии и хронического системного воспаления.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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. Обзорная статья. Журнал «Нефрология» №5, 2020 г.
2. 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 на поздних стадиях хронической болезни почек. Журнал «Нефрология» №6, 2021 г.
3. 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. Журнал «Терапевтический архив» №6, 2022 г.

Поданы в печать:

4. Дзгоева Ф.У., Голоева В.Г., Ремизов О.В., Икоева З.Р. Клиническое значение сывороточных концентраций уремического токсина индоксилсульфата и факторов воспаления ИЛ-6 и ФНО-а в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3-С5Д стадии». Журнал «Терапевтический архив», 2023 г.
5. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Икоева З.Р., Голоева В.Г. Гусалов А.А. Клиническое значение продуктов конечного гликирования -AGEs- и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. Журнал «Нефрология» №6, 2023 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина А.В. Нутритивная поддержка пациентов с хронической болезнью почек додиализной стадии. Терапевтический архив. 2020; 92.
2. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II. Нефрология 2015; 19(1): 8-17.
3. Fakhry M., Skafi N., Fayyad-Kazan M. et al. Characterization and assessment of potential microRNAs involved in phosphate-induced aortic calcification. J Cell Physiol. 2018; 233: 4056–4067.
4. Macdougall I.C., White C., Anker S.D. et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. N Engl J Med. 2019; 380(5): 447-458.
5. Sun W., Gao Y., Ding Y. et al. Catalpol ameliorates advanced glycation end product-induced dysfunction of glomerular endothelial cells via regulating nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase, IUBMB Life. 2019; 71 (9), 1268–1283