

На правах рукописи
Муркамилов

Муркамилов Илхам Торбекович

**Распространённость, клинико-патогенетические аспекты формирования хронической
болезни почек у жителей городской и сельской местности
в Кыргызской Республике**

14.01.29 – Нефрология

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Кыргызско-Российский славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина

Научный консультант:

член-корр. РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Фомин Виктор Викторович

Официальные оппоненты:

Батюшин Михаил Михайлович - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2, профессор кафедры

Прокопенко Елена Ивановна - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, профессор кафедры

Стаценко Михаил Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» июня 2022 г. в 12.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

Актуальность темы исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой полиэтиологический синдром, протекающий стадийно и, в конечном итоге, приводящий к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), что потребует проведения дорогостоящих методов лечения (диализ или трансплантация почки) [Мухин Н.А., 2018; Томилина Н.А., 2017; Смирнов А.В., 2012]. Еще в 2005 году экспертами ВОЗ болезни почек признаны глобальным приоритетом в XXI веке. Число больных с ХБП неуклонно растет, а ежегодный прирост новых случаев ее составляет примерно 6 – 10%. Если на начальном этапе ХБП носит чисто медицинский характер, то на стадии ТПН заболевание приобретает еще и социальный характер. Проблема ХБП привлекает внимание исследователей и клиницистов, особенно в последние годы, так как распространенность её стала сопоставимой с ожирением, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также ишемической болезнью сердца (ИБС). Признаки ХБП выявляются у каждого третьего больного с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а в пожилом возрасте частота встречаемости ХБП достигает до 36%. Среди больных с АГ и СД 2-го типа распространенность ХБП составляет 28% и 40%, соответственно. В общей популяции маркеры ХБП обнаруживаются, как минимум, у каждого десятого человека. Очевидно, что распространенность ХБП находится в прямой зависимости от наличия ожирения, АГ, СД 2-го типа и ИБС. К тому же, факторы риска развития и формирования ХБП во многом совпадают с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В свою очередь, ХБП служит фактором риска ССЗ. Большое количество работ продемонстрировало, что лица с ХБП склонны к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) независимо от возраста (Фомин В.В., 2019; Смирнов А.В., 2019; Шилов Е.М., 2019; Бобкова И.Н., 2021). Сведения о распространенности ХБП отличаются в странах с высоким уровнем жизни и качеством оказания медицинской помощи от государств со средним и низким доходом населения.

Число больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) как в России, так и в Кыргызской Республике (КР) неуклонно растет. Только в 2021 году в КР более 1700 больных получили ЗПТ методом программного гемодиализа, и эта цифра продолжает расти. В КР наиболее частой причиной развития и прогрессирования ХБП являются АГ, СД, ИБС, а также первичные иммуновоспалительные заболевания почек (Миррахимов М.М., Калиев Р.Р., 2006). Важно отметить, что анализ факторов риска развития и прогрессирования ССЗ и ХБП, а также борьба с ними значительно снижает число новых случаев ТПН.

Степень разработанности темы исследования

Механизмы, с помощью которых конкретные факторы усиливают или уменьшают риск формирования и прогрессирования ХБП в городской и сельской местности полностью не

изучены, а по данным ряда исследований носят противоречивый характер. Широкая встречаемость в популяции и неизбежное развитие ХБП у значительного числа людей с возрастом, высокая смертность этих больных и дорогостоящие методы терапии определяют актуальность исследований по выявлению группы лиц высокого риска возникновения почечной дисфункции с целью замедления темпов её прогрессирования. В связи с этим, одной из нерешенных задач остаётся выявление потенциальных факторов риска развития и прогрессирования ХБП среди лиц проживающих в городской и сельской местности. Более 38 млн. человек в России и более 4 млн. людей в КР проживает в условиях сельской местности. Нужно отметить, что градиенты распространенности факторов риска развития и прогрессирования ХБП в зависимости от проживания в городской и сельской местности разнонаправлены. По сведениям российских исследователей (Концевая А.В. и соавторы., 2016) низкая физическая активность, высокие уровни общего ХС более свойственны жителям городской местности. Тогда как, распространенность АГ существенно выше среди лиц, проживающих в сельской местности. Понимание особенностей формирования и прогрессирования ХБП и ассоциированных с ними факторов риска почечной недостаточности позволит разработать адресные профилактические меры, направленные на своевременное выявление и удлинение додиализного периода заболевания.

Цель исследования

Изучить распространенность и характер клинико-функциональных проявлений хронической болезни почек при различных патологиях внутренних органов у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости снижения почечной функции по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови.
2. Провести анализ факторов риска и прогрессирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
3. Исследовать параметры центральной гемодинамики и сосудистой жесткости при хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
4. Провести анализ показателей уровня гомоцистеина и фолиевой кислоты у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

5. Исследовать концентрации β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и в моче у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

6. Проанализировать содержание фактора роста фибробластов-23 у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

7. Исследовать профиль цитокинового статуса и его взаимосвязь с сосудистой жесткостью у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

8. Оценить состояние сердечно-сосудистой системы и функцию почек у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

Научная новизна

Впервые проведён анализ распространённости стадий хронической болезни почек (ХБП) в городской и сельской местности. Установлено, что распространённость ХБП С1 и С2 стадий составила 20,3% в городской местности и 18,6% - в сельской. Впервые на большой выборке пациентов приводятся данные о распространённости стадий ХБП с использованием цистатина С сыворотки крови. Распространённость незначительного и умеренного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) с использованием цистатина С по методике F.J. Ноек составила 47,0 и 17,9%, соответственно. Впервые достоверно показано, что увеличение содержания цистатина С сыворотки крови значимо коррелирует со СКФ, особенно на ранних стадиях дисфункции почек, а также может служить показательным маркером не только ХБП, но и коморбидных заболеваний. Впервые продемонстрировано, что у жителей городской местности факторами прогрессирования ХБП оказались избыточная масса тела, анемия, гиперурикемия, гиперхолестеринемия и протеинурия. У жителей сельской местности ХБП достоверно чаще ассоциируется с артериальной гипертензией, ожирением и увеличением частоты сердечных сокращений.

Впервые показано, что у больных ХБП, проживающих в городской местности, содержание цистатина С в сыворотке крови достоверно выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Высокие уровни цистатина С ассоциируются с ростом как периферического артериального, так и центрального аортального давления.

Впервые установлена тесная зависимость между повышением уровня β_2 -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в моче со снижением рСКФ. Впервые показано, что гипергомоцистеинемия существенно чаще выявляется среди лиц мужского пола.

Впервые установлено, что у больных ХБП достоверно низкие уровни фолиевой кислоты отмечаются на С3«а» стадии заболевания. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь гомоцистеина с содержанием кальция сыворотки крови.

Впервые показано высокое содержание фактора роста фибробластов-23 в сыворотке крови среди жителей городской местности. При тяжелой почечной недостаточности (С4 стадия) высокие уровни фактора роста фибробластов-23 сыворотки крови ассоциируются с ростом центрального аортального и систолического артериального давления, увеличением индекса массы тела и гиперфосфатемией.

Впервые установлено, что у больных ХБП, проживающих в городской местности наблюдается ухудшение жесткости сосудистой стенки.

Впервые показано, что у жителей сельской местности достоверно чаще выявляются высокие уровни интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа по сравнению с жителями городской местности. Продемонстрирована значимая взаимосвязь жесткости сосудистой стенки с уровнем провоспалительных цитокинов и фактора роста фибробластов-23 крови среди больных ХБП, проживающих в сельской местности.

Впервые продемонстрировано, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов тесно коррелирует с усилением экскреции β_2 -микроглобулина с мочой у жителей городской местности.

Впервые установлена достоверная взаимосвязь сниженной рСКФ со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии левого желудочка по концентрическому типу, независимо от наличия традиционных факторов риска. Формирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествовало развитию концентрического типа изменений левого желудочка.

Ассоциация гипертриглицеридемии с ХБП сопровождается прогрессированием почечной недостаточности, с одной стороны, и формированием сердечно-сосудистых осложнений – с другой.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что определение фильтрационной функции почек с помощью цистатина С более информативно на ранних стадиях ХБП. При наличии увеличения содержания цистатина С крови необходимо исследование центральной гемодинамики, параметров жесткости сосудистой стенки и проведение эхокардиографического исследования. В ходе проведения

работы подтверждено, что у жителей городской местности содержание цистатина С крови достоверно выше, а скорость клубочковой фильтрации существенно ниже.

Было продемонстрировано, что доля больных ХБП и увеличением концентрации фактора роста фибробластов-23, а также β_2 -микроглобулина в сыворотке крови значительно выше у жителей городской местности. На стадии выраженного снижения фильтрационной функции почек выявлялась тесная взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 с уровнем артериального давления, индексом массы тела и фосфора крови.

Установлено, что среди больных городской местности концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-6 положительно коррелируют с увеличением экскреции β_2 -микроглобулина с мочой. Установлена положительная связь концентрации фактора роста фибробластов-23 с уровнем фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-6, а также обратная связь - с интерлейкином-10 среди больных сельской местности КР.

При ХБП достоверно низкие уровни фолиевой кислоты выявлялись на С3«а» стадии. Обнаружена тесная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и содержанием кальция сыворотки крови.

Установлена достоверная взаимосвязь сниженной рСКФ со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии левого желудочка по концентрическому типу независимо от наличия традиционных факторов риска. Формирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествует развитию концентрического типа ремоделирования левого желудочка. При ХБП в присутствии гипертриглицеридемии, независимо от проживания в городской или сельской местности, наблюдается прогрессирующее ренальной дисфункции и раннее развитие ССО.

Методология и методы исследования

Проведено открытое одномоментное клиническое исследование. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой полученных данных. Работа была выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 11.12.2017г.).

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе проведения исследования отмечалась высокая распространенность незначительного и умеренного снижения рСКФ с использованием цистатина С по методике F.J.Ноек, которая составила - 47,0 и 17,9%, соответственно. Распространенность ХБП С1 и С2 стадии составила 20,3% в городской местности и

18,6% - в сельской. У больных ХБП, проживающих в городской местности КР, содержание цистатина С в сыворотке крови значимо выше, а величина рСКФ - существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности КР.

2. В городской местности КР факторами риска развития и прогрессирования ХБП являлись избыточная масса тела, анемия, гиперхолестеринемия, протеинурия, повышение жесткости сосудистой стенки. У жителей сельской местности КР факторами риска развития и прогрессирования ХБП являются артериальная гипертензия, ожирение, увеличение частоты сердечных сокращений, повышение содержания интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа.
3. У больных городской местности КР наиболее часто встречаются повышенные уровни β_2 -микроглобулина в сыворотке крови. Концентрации интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа положительно коррелируют с увеличением экскреции β_2 -микроглобулина с мочой.
4. У больных с ХБП гипергомоцистеинемия значимо чаще наблюдается среди лиц мужского пола. Значимо низкие уровни фолиевой кислоты регистрируются на С3«а» стадии ХБП.
5. По мере снижения функции почек содержание фактора роста фибробластов-23 сыворотки крови повышается, а на преддиализной стадии ХБП его высокие уровни ассоциируются с ростом центрального и систолического артериального давления, индекса массы тела и гиперфосфатемией.
6. У жителей городской и сельской местности структурная модификация левого желудочка представлена, в основном, эксцентрическим типом гипертрофии левого желудочка.
7. У больных ХБП обнаружена тесная взаимосвязь сниженной рСКФ (СКД-ЕРІ, F.J.Ноек) со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии левого желудочка по концентрическому типу независимо от наличия известных факторов риска. Формирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествует развитию концентрического типа ремоделирования левого желудочка.
8. У жителей городской и сельской местности КР при сочетании ХБП с гипертриглицеридемией выявляются предикторы прогрессирования дисфункции почек и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Степень достоверности

Автором обследованы 1403 больных с хронической болезнью почек, проживающих в городской (n=1082) и сельской (n=321) местности Кыргызской Республики. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на результатах обследования большой выборки. План обследования больных соответствовал цели и задачам исследования. Результаты диссертационной работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Первичная документация (протоколы исследований, компьютерные базы данных, анкеты) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Апробация результатов

Апробация работы состоялась 14 октября 2021 года на совместном заседании кафедры терапии №1, кафедры терапии №2 медицинского факультета КРСУ имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина и кафедры факультетской терапии КГМА имени И.К. Ахунбаева, а также общества специалистов по ХБП. Материалы диссертационной работы доложены на I терапевтическом форуме "Мультидисциплинарный больной" и I Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 16-17 мая 2017 г.), II международном конгрессе неврологов тюркоязычных стран мира (Алмата, 26-27 мая 2017 г.), XII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 22-24 ноября 2017 г.), XIX Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке»: «Проблемы интеграции здравоохранения в мировую систему образования, экономики и информационное пространство» (Москва, 18–19 декабря 2017 г.), VI Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 18-19 апреля 2018 г.), II Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» и II Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 22-23 мая 2018 г.), I Российско-Китайском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Уфа, 14-15 июня 2018 г.), II Международном конгрессе РОО «Общество нефрологов, врачей диализа и трансплантологов Казахстана» (Бурабай, 21-22 сентября 2018г.), XX Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» "Отечественная медицина как основа развития современного здравоохранения" (Москва, 17–18 декабря 2018 г.), IV съезде нефрологов Юга России (Ростов-на-Дону, 19-20 апреля 2019 г.), Всероссийской учредительной научно-практической конференции «Современные проблемы нейропсихиатрии» (Москва, 17 - 20 апреля 2019 г.), III Всероссийской конференции молодых терапевтов «Мультидисциплинарный больной» (Москва, 28-29 мая 2019 г.), международной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 30-31 мая 2019 г.), World Congress on Nephrology Theme: "Fostering kidney health across the world" (Madrid, 07-09 октября 2019 г.), Объединенном съезде

научного общества нефрологов России (IX съезд НОНР) и ассоциации нефрологов (Москва, 31 октября - 1 ноября, 2019 г.), XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 20-22 ноября 2019 г.), XXI Международном конгрессе “Здоровье и образование в XXI веке” Актуальные вопросы модернизации в медицине и образовании "Проблемы и пути их решения" (Москва, 16-18 декабря 2019 г.), XV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 18,19-20 ноября 2020 г.) (онлайн), Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 23, 24 – 25 марта 2021 г.) (онлайн), международной научно-практической конференции “Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии, нейрофизиологии” (Алмата, 28-29 мая 2021г.) (онлайн), объединенном съезде научного общества нефрологов России и ассоциации нефрологов (Москва, 22-24 октября, 2021г.), V национальном конгрессе РОО «Глобальность нефрологии: приоритетные направления и стратегические подходы» (Нур-Султан, 19-20 ноября, 2021г.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор больных, создание базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и текста диссертации выполнены автором лично. Вклад Муркамилова И.Т. является определяющим и заключается в непосредственном его участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач - до клинической реализации исследования, анализа результатов, представления их на мероприятиях международного уровня и составления практических рекомендаций.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе исследования, используются в работе нефрологического, эндокринологического, кардиологического, пульмонологического и терапевтического отделений Национального Госпиталя Минздрава Кыргызской Республики, в учебном процессе на кафедрах терапии №2 ГОУ ВО Кыргызско-Российского славянского университета имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук соискателя кафедры терапии № 2 ГОУ ВО Кыргызско-Российского славянского университета имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина соответствует формуле специальности

14.01.29 – нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам №2, 4, 5 и 6 паспорта нефрологии.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам №2, 3 и 4 паспорта внутренних болезней.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 31 статья, из них публикаций, в которых отражены основные результаты диссертации в рекомендованных рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки России - 21 (в том числе 11 - из международной базы Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 237 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты», «Обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 44 рисунками. Список литературы содержит 335 источников, из которых 165 отечественных и 170 зарубежных.

Основное содержание работы

Определения и термины, используемые в работе

Материалы и методы исследования

При распределении обследованных лиц с ХБП на жителей городской и сельской местности КР мы учитывали постоянное проживание участников исследования в городской или сельской среде в течение не менее 10 лет.

Под термином «ХБП» в соответствии с рекомендациями K/DOQI, НОНР понималось значение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев с наличием повреждения или без признаков повреждения почек. Протеинурией считали случаи выявления белка в общем анализе мочи свыше 100 мг в образце. В соответствии с классификацией K/DOQI оценивались стадии ХБП. Величина рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² рассматривалась как начальная стадия почечной недостаточности. Показатель ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/м² считался нормальным. За избыточную массу тела принимались значения ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м². Если показатель ИМТ достигал 30 кг/м² и более, такое состояние определялось как ожирение. Частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 80 ударов минуту в покое фиксировали как тахикардию. АГ определялась в соответствии с рекомендациями ЕОК 2018 года как повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. при офисном измерении. Анемия определялась в соответствии с рекомендациями KDIGO, НОНР как

состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 130 г/л и 120 г/л у женщин. Концентрация мочевой кислоты в крови $> 0,36$ ммоль/л для женщин и $> 0,42$ ммоль/л у мужчин являлась критерием гиперурикемии. Содержание общего ХС $> 5,01$ ммоль/л после 12 часового голодания рассматривалось как гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия устанавливалась при содержании триглицеридов в сыворотке крови $\geq 1,7$ ммоль/л. Содержание СРБ > 5 мг/л рассматривалось как повышенный уровень. Для оценки ГЛЖ рассчитывали ИММЛЖ, его верхнее значение составило для женщин 95 г/м^2 , для мужчин – 115 г/м^2 . За увеличение ОТС принимали величину превышающую $0,42$. Критериями концентрического и эксцентрического вариантов ГЛЖ считались значения ИММЛЖ больше нормы, ОТС $> 0,42$ и ИММЛЖ выше нормы, но ОТС $< 0,42$. За утолщение сосудов принималось увеличение ТИМ $> 1,0$ мм, а за атеросклеротическую бляшку — увеличение ТИМ $> 1,5$ мм или локальное уплотнение на $0,5$ мм или на 50% , по сравнению со значением ТИМ в прилежащих участках сонной артерии.

Характеристика больных

В исследование были включены 1403 больных ХБП из городской ($n=1082$) и сельской ($n=321$) местности КР в возрасте 18 лет и старше. Тип проводимого исследования – открытое сравнительное описательное клиническое исследование. Диссертационная работа была выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 11.12.2017г.).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие признаков патологии почек продолжительностью 3-х и более месяцев, подтвержденного лабораторными и инструментальными методами у мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше с АГ, СД, ИБС, избыточной массой тела, ожирением, гломеруло – и тубулоинтерстициальными заболеваниями почек, поликистозом почек, подагрой и гиперурикемией, системными заболеваниями соединительной ткани, необструктивной формой мочекаменной болезни, бронхообструктивным синдромом, синдромом обструктивного апноэ во сне, патологией единственной почки, цереброваскулярной патологией, а также с токсическими нефропатиями.
2. Наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании
3. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Отсутствие синдрома ХБП;
2. Больные с ХБП 5«Д» стадии;
3. Лица с трансплантированной почкой;
4. Лица младше 18 лет и старше 90 лет;

5. Беременность;
6. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
7. Невыполнение протокола.

В проведенном нами исследовании синдром ХБП ассоциировался с коморбидной патологией (25,7%), АГ (20,1%), ИБС (16,5%), ожирением (15,1%), СД (10,9%), ХОБЛ (6,5%), первичными нефропатиями (3,2%) и прочими заболеваниями внутренних органов (2,0%). Средний возраст участников исследования из городской и сельской местности КР составил $41,72 \pm 14,93$ и $43,60 \pm 14,51$ года, соответственно. В таблице 1 представлено, что средний возраст больных из сельской местности с ХБП на С1 стадии был достоверно выше ($p < 0,05$). Доля лиц мужского пола как среди жителей городской, так и сельской местности достоверно превалировала ($p < 0,05$). Соотношения мужчины/женщины были следующими: 59,5 и 40,5% (городская популяция) и 67,7 и 33,3% (сельская популяция).

Таблица 1 - Возрастная характеристика всех больных из городской и сельской местности КР, включенных в исследование с учетом категории СКФ

Стадии ХБП, СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Жители городской местности КР (n=1082)	Жители сельской местности КР (n=321)
С1 стадии ХБП (>90)	32,9+12,8 лет	37,9+12,4 лет*
С2 стадии ХБП (60–89)	41,2+13,7 лет	41,8+14,0 лет
С3 «а» стадии ХБП (45–59)	47,3+14,6 лет	49,5+13,9 лет
С3 «б» стадии ХБП (30–44)	47,7+15,4 лет	48,3+15,9 лет
С4 стадии ХБП (15–29)	45,2+14,0 лет	48,2+12,0 лет
С5 стадии ХБП (<15)	42,6+13,8 лет	43,8+14,9 лет

* – $p < 0,05$.

Методы исследования

Лабораторные методы исследования.

Клинический анализ мочи выполнялся на автоматическом аппарате закрытого типа фирмы Sysmex (Япония) с подсчетом микроскопического осадка форменных элементов. Сбор мочи проводился после тщательного туалета наружных половых органов без применения антисептиков. После этого для общего анализа осуществлялся забор утренней мочи в одноразовый аптечный контейнер в количестве не менее 100 мл. После чего, собранную мочу доставляли в лабораторию. Хранили мочу в медицинском контейнере при $T = +2; +4$ С и только непродолжительное время, а в холодильнике при $t +2$ С; $+4$ С – не более 1,5 часов. Лихорадочным больным, а также женщинам во время менструации клинический анализ мочи не проводился. Анализ периферической крови проводился на автоматическом анализаторе закрытого типа фирмы Abbott (США) Cell dyne ruby с помощью реагентов фирмы Abbott.

Биохимические показатели крови исследовались на автоматическом анализаторе фирмы Abbott (США) Architect с 4000 с помощью реагентов фирмы Abbott.

Цистатин С (мг/л). У 1801 больных были исследованы концентрации цистатина С. Референтными значениями цистатина С считались его уровни в сыворотке крови в пределах 0,40 – 0,99 мг/л. Забор крови в количестве 5,0 мл осуществляли утром натощак из локтевой вены в состоянии относительного мышечного покоя до приема противогипертензивных, противодиабетических и других препаратов. У больных с нарушением функции щитовидной железы в ассоциации с ХБП, а также у лиц, принимающих глюкокортикостероиды, либо имеющих лихорадку, уровни цистатина С в сыворотке крови не исследовались.

β_2 -микроглобулин (мг/л). Оценка концентрации β_2 -микроглобулина в сыворотке крови осуществлялась методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматизированном приборе. Верхняя граница нормы β_2 -микроглобулина в сыворотке крови составила 0,97 – 2,64 мг/л. Перед проведением анализа (в течение суток до исследования) из рациона исключалась жирная пища, а за 30 минут до исследования – исключались также физическое и эмоциональное перенапряжения. Накануне сдачи анализа не рекомендовалось употреблять в пищу овощи и фрукты, которые могут изменить цвет мочи, а также принимать диуретики. Исследовали экскрецию β_2 -микроглобулина в утренней порции мочи, за нормальные ее уровни принимали значения 0,098 – 0,32 мг/л. Контейнер для сбора утренней порции мочи заполняли на 1/3–1/2 объема. Таким образом, метаболизм β_2 -микроглобулина был изучен всего у 153 больных (64 мужчин (41,83%) и 89 женщин (58,17%), в том числе у 68 человек из городской и 85 – из сельской местности.

Гомоцистеин (мкмоль/л) и **фолиевая кислота** (нг/мл). Оценка уровней гомоцистеина и фолиевой кислоты проводилась у 325 человек (143 мужчин/182 женщин) из городской (n=135) и сельской (n=190) местности. Биоматериалы для исследования брали из венозной крови после 10-14 часов ночного голодания. За сутки до исследования из пищевого рациона исключалась жирная пища, а также запрещалось табакокурение. Женщинам, принимающим препараты эстрогена, а также лицам, получающим отхаркивающие средства, исследование концентрации гомоцистеина и фолиевой кислоты в сыворотке крови не проводилось. Нормальные величины гомоцистеина и фолиевой кислоты в сыворотке крови находились в пределах 5,46 – 16,2 мкмоль/л и 3,1 – 20,5 нг/мл, соответственно.

Фактор роста фибробластов-23 (пмоль/л). С помощью иммуноферментного анализа у 263 больных исследовали содержание ФРФ-23. Мужчин было 123 (46,8%), а женщин - 140 (53,2%). При анализе уровня ФРФ-23 (C-terminal) в сыворотке крови использовали наборы фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Вена, Австрия). В подгруппу больных, проживающих в городской местности, вошли 118 человек, а 145 больных были из сельской

местности. За верхнюю границу нормы ФРФ-23 была принята концентрация равная 0,8 пмоль/л. Обследованные лица не принимали новые железосодержащие фосфат-связывающие препараты.



Рисунок 1 - Дизайн и этапы исследования

Интерлейкины и фактор некроза опухоли-альфа (пг/мл). У 1149 участников из городской (n=479, 224 мужчины / 255 женщины) и сельской (n=670, 316 мужчины / 354 женщины) местности исследовали уровень про- и противовоспалительных цитокинов. Забор крови проводили из локтевой вены строго натощак. Исследование осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа. При исследовании концентрации цитокинов использовался набор реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Российская Федерация). Учет результатов исследования проводился на сканере ChroMate Microplate Reader (США, 2015). Согласно данным фирмы изготовителя набора, верхняя граница нормы IL-6, IL-10 и

ФНО-альфа составляла 10 пг/мл, 31 пг/мл и 6 пг/мл, соответственно. Функциональное состояние почек исследовалось с помощью определения показателей креатинина и цистатина С в сыворотке крови. Расчет СКФ выполнялся по формулам СКД-ЕРІ и F.J. Ноек (2003): $СКФ [мл/мин/1,73 м^2] = (80,35/цистатин С [мг/мл])$. Критерии ГЛЖ и типов ремоделирования миокарда ЛЖ определяли в соответствии с рекомендациями ЕОК от 2018 г. Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывали для каждого больного как $(МЖП + ЗСЛЖ) / КДР ЛЖ$.

Исследование параметров жесткости сосудов и ЦАД проводилось на аппарате «АнгиоСкан-01», выпущенном компанией «АнгиоСкан-Электроникс» (РФ). Согласно требованиям, при подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов за 24 ч до исследования исключались курение, прием медикаментов, кофеина, алкоголя, стимулирующие факторы, в том числе и физические нагрузки. Во время исследования больных на аппарате «АнгиоСкан-01» определялись следующие показатели жесткости сосудов: индекс аугментации (Aix, %); индекс жесткости (SI, %); альтернативный индекс (aSI, %); возраст сосудистой системы (VA, лет); индекс отражения (RI, %); индекс увеличения при частоте пульса (ЧП) 75 в минуту (ЧП=75; AIp75). На первом этапе участниками исследования служили амбулаторные больные. На втором этапе у 1403 больных изучалась величина ИМТ, уровни систолического, диастолического АД, ЧСС, Hb, общего холестерина, холестерина ЛВП, холестерина ЛНП, триглицеридов, СРБ, мочевой кислоты, калия, кальция, натрия, фосфора, паратиреоидного гормона, щелочной фосфотазы в крови, потери белка в утренней порции мочи, креатинина и цистатина С сыворотки крови с определением расчетной СКФ (рисунок 1). В рамках третьего этапа исследования были проанализированы факторы риска и прогрессирования ХБП в зависимости от места проживания. В рамках четвертого этапа исследования анализировалось состояние жесткости сосудистой стенки и величина центрального АД у больных с ХБП в городской и сельской местности.

Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных данных, представленных в работе, проводилась с использованием Statistica версии 10.00, Microsoft Excel for Mac (version 16.45). Количественные показатели описаны в виде $M \pm Sd [min; max]$, где M-среднее значение, Sd –стандартное отклонение, [мин; макс] - минимальное и максимальное значения показателя. Кроме того, результаты представлены в виде межквартильного размаха (25-й квартиль; 75-й квартиль) — в случае непараметрического распределения признака. Описательная часть статистического анализа включала в себя определение средних значений переменных со стандартным отклонением, 95% ДИ, расчет абсолютных и относительных частот (в процентах). Для малых выборок вычислялись значения медиан, 25% перцентили и 75% перцентили. Межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, а при наличии признаков с нормальным распределением — t-критерия Стьюдента. Для измерения линейной связи между переменными в зависимости от вида распределения использовался

коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена. При определении взаимовлияния между функциональными показателями почек и исследуемыми параметрами применяли регрессионный анализ. При проверке статистических гипотез уровень значимости принимали равным 5%. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Распространенность факторов риска развития и прогрессирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике

При клинико-эпидемиологическом исследовании были проанализированы данные 1403 больных с ХБП. Возрастная характеристика больных, включенных в исследование с учетом категории рСКФ, показана в таблице 1. СКФ рассчитывалась по формулам: СКД-ЕPI и MDRD. У всех больных дополнительно вычислялся клиренс креатинина по методике Cockcroft-Gault. В качестве факторов риска и прогрессирования ХБП анализировали частоту избыточной массы тела, ожирения, АГ, анемии, ГХС, гиперурикемии, гипергликемии, а также протеинурии. Отдельно учитывали больных с ЧСС > 80 уд/мин в покое. Средний возраст обследованных жителей сельской местности на С1 стадии ХБП был достоверно выше. Доля лиц мужского пола как среди жителей городской, так и сельской местности достоверно превалировала.

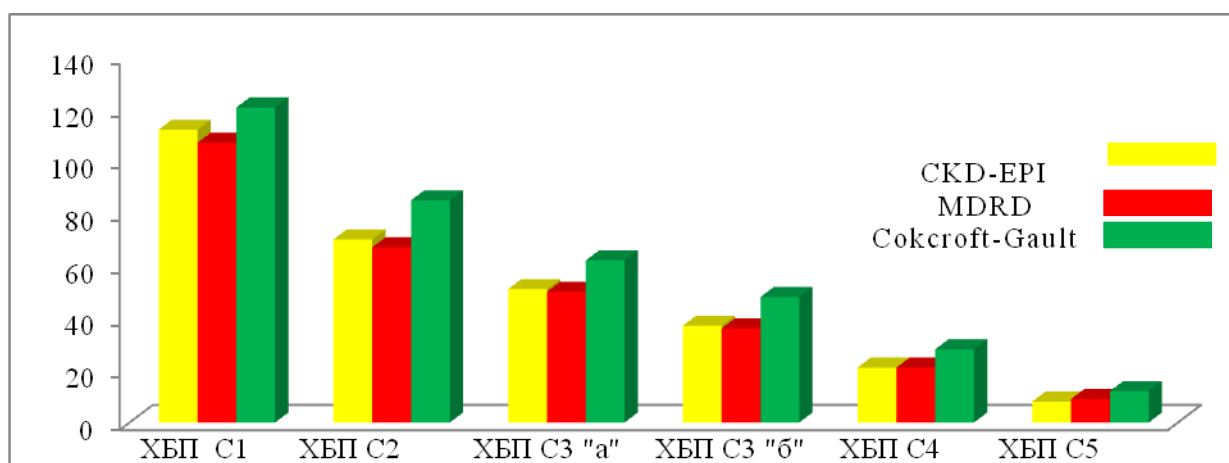


Рисунок 2 - Сравнительная характеристика расчетной СКФ и клиренса креатинина у жителей городской местности КР

Тяжесть ХБП (С5), рассчитанная по уровню креатинина сыворотки крови, была значимо выше среди жителей городов. В анализируемых группах значение клиренса креатинина по Cockcroft-Gault показало более высокие уровни СКФ, особенно на ранних стадиях ХБП как у жителей городской (рисунок 2), так и сельской местности (рисунок 3).

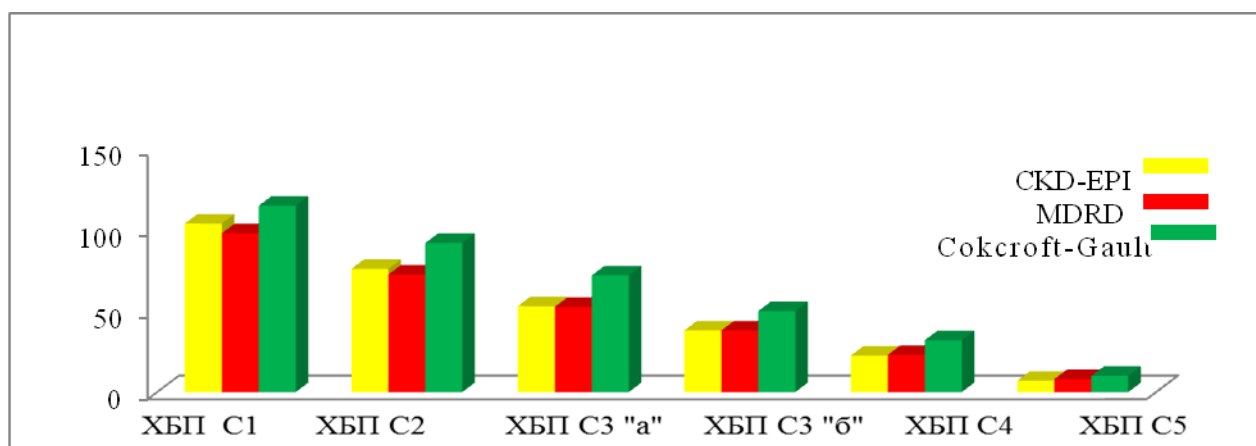


Рисунок 3 - Сравнительная характеристика расчетной СКФ и клиренса креатинина у жителей сельской местности КР

В целом, среди 1403 больных распространенность ХБП 1 и 2 стадии составила 286 (20,3%) и 261 (18,6%), соответственно. У жителей городской местности с ХБП распространенность избыточной массы тела (C1 стадии ХБП), анемии, гиперурикемии, ГХС и протеинурии была значимо выше по сравнению с таковыми у жителей сельской местности.

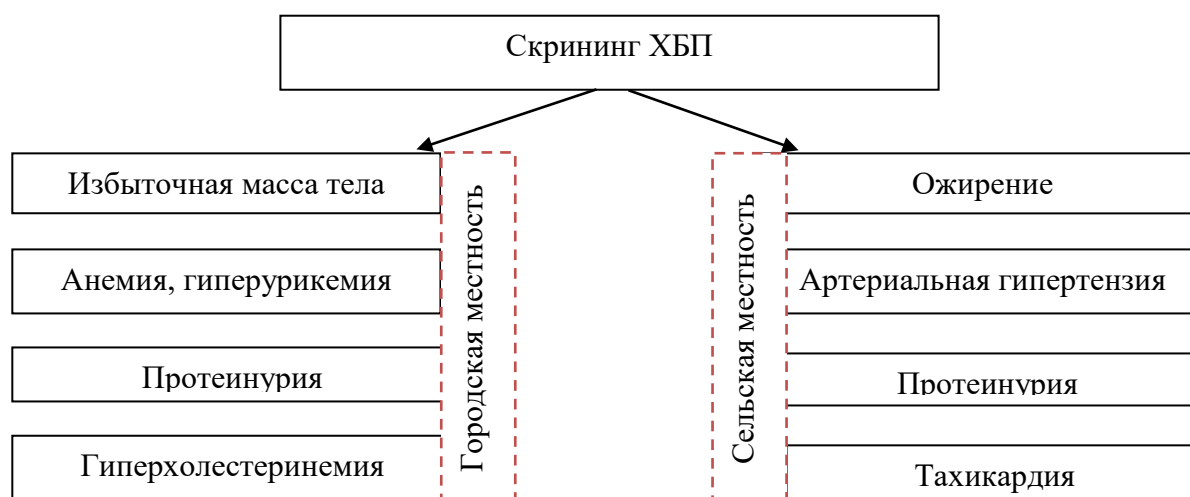


Рисунок 4 - Алгоритм выявления хронической болезни почек в зависимости от места проживания

Что касается жителей сельской местности, то надо отметить, что при ХБП C5 стадии чаще выявлялась АГ, а при ХБП C1 – увеличение ЧСС ≥ 80 уд/мин. На рисунке 4 показано, что у жителей городской местности при наличии избыточной массы тела или обнаружении анемии, гиперурикемии, ГХС, а также протеинурии необходимо определение функции почек на основе креатинина крови. С целью определения наиболее значимых прогностических факторов риска развития и прогрессирования ХБП на основании полученных данных нами была разработан алгоритм выявления дисфункции почек в зависимости от места и условий проживания больных (рисунок 4). У лиц проживающих в сельской местности при наличии ожирения, АГ, увеличения

ЧСС более 80 уд/мин и протеинурии показаны исследование концентрации креатинина сыворотки крови и расчет СКФ по формуле СКD-EPI.

Таким образом, на ранних стадиях ХБП у жителей городской местности распространенность избыточной массы тела, анемии, гиперурикемии и ГХС была значимо выше. В сельской популяции ХБП часто ассоциировалась с ожирением (на ранней стадии) и протеинурией (на далекозашедших стадиях заболевания). Полученные нами данные определяют необходимость совершенствования профилактической помощи жителям городской и сельской местности с учетом распространенности факторов риска развития и прогрессирования ХБП.

Частота встречаемости снижения почечной функции по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови

При анализе распространенности сниженной СКФ в обследуемой выборке руководствовались рекомендациями KDIGO.

Таблица 2 - Распределение стадии ХБП у больных с заболеваниями внутренних органов по методике F.Ноек, n=1121

Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин, 1,73м ²)	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ	n, %
		C1	Высокая или оптимальная	>90
	C2	Незначительно сниженная	60-89	527 (47,0)
	C3 «а»	Умеренно сниженная	45-59	201 (17,9)
	C3 «б»	Существенно сниженная	30-44	86 (7,6)
	C4	Резко сниженная	15-29	75 (6,6)
	C5	Терминальная почечная недостаточность	<15	47 (4,1)
Частота встречаемости сниженной СКФ у обследованных больных по полу, n=1121				
Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин, 1,73м ²)	Обозначение	Характеристика	Мужчины, n=515	Женщины, n=606
		C1	Высокая или оптимальная	39 (7,5)
	C2	Незначительно сниженная	249 (48,3)	278 (45,8)
	C3 «а»	Умеренно сниженная	114 (22,1)*	87 (14,3)
	C3 «б»	Существенно сниженная	46 (8,9)	40 (6,6)
	C4	Резко сниженная	40 (7,7)	35 (5,7)
	C5	Терминальная почечная недостаточность	27 (5,2)	20 (3,3)

* - p<0,05.

В исследуемой выборке доля больных с высокой (оптимальной) СКФ по методике F.Ноек составила 16,5%, а с незначительным снижением рСКФ – 47,0% (таблица 2). Среди участников исследования умеренное снижение рСКФ (C3«а») регистрировалось у 17,9%. Количество

больных с выраженным (С3«б») и резко выраженным снижением (С4) рСКФ было схожим, 7,6% и 6,6% соответственно. Более существенное снижение рСКФ (С5), т.е. терминальная почечная недостаточность, наблюдалась у 4,1% (таблица 2). В изученной выборке больных отмечались некоторые различия по частоте встречаемости сниженной СКФ (таблица 2). Так, лица с высокими значениями рСКФ значимо преобладали среди женщин по сравнению с мужчинами (соответственно, 24,0% и 7,5%; $p < 0,05$). Напротив, высокая распространенность умеренно сниженной функции почек (С3 «а») наблюдалась у мужчин ($p < 0,05$). Различия по полу и частоте встречаемости С2, С3«б», С4 и С5 стадий рСКФ получены не были ($p > 0,05$). В соответствии с целями нашего исследования, был проведен корреляционный анализ между содержанием цистатина С сыворотки крови и рСКФ в каждой подгруппе отдельно (таблица 3). Статистически высокосignимая тесная (отрицательная) корреляционная взаимосвязь отмечалась в 1-4 группах. Однако, сила корреляционной взаимосвязи стала менее тесной в 5-ой группе больных.

Таблица 3 - Характеристика корреляционной взаимосвязи между содержанием цистатина С сыворотки крови и расчетной скоростью клубочковой фильтрации в зависимости от стадии ХБП

Обследованные группы, n=1121	Цистатин С крови, мг/л = рСКФ, мл/мин	
Общая группа, n =1121	$r = -0,8299$	$p = 0,0001$
С1, 1-я группа, n =185	$r = -0,9897$	$p = 0,0001$
С2, 2-я группа, n =527	$r = -0,9950$	$p = 0,0001$
С3, 3-я группа, n =287	$r = -0,9852$	$p = 0,0001$
С4, 4-я группа, n =75	$r = -0,9858$	$p = 0,0001$
С5, 5-я группа, n =47	$r = -0,4770$	$p = 0,0001$

Анализ факторов риска и прогрессирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике

Для проведения анализа факторов риска и прогрессирования ХБП у жителей городской и сельской местности, нами были исследованы 728 человек, страдающих различными социально-значимыми заболеваниями, из них 330 (45,3%) мужчин и 398 (54,7%) женщин в возрасте 16 лет и старше (средний возраст $50,5 \pm 14,2$ лет). Изучались уровни креатинина и цистатина С в сыворотке крови. Рассчитывали СКФ по формулам: СКD-EPI, MDRD, Cockcroft-Gault и F.J. Ноек. Вся выборка была распределена на 9 подгрупп в зависимости от нозологического типа заболевания (рисунок 5): 1 – ожирение (17%); 2 – ГБ (30%); 3 – ИБС (11%); 4 – СД (6%); 5 – первичные нефропатии (хронические гломерулонефриты и пиелонефриты = 12%); 6 – ХОБЛ (4%); 7 – ЦВБ (8%); 8 – коморбидные заболевания (12%) и 9 – общая группа. Был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости дисфункции почек в зависимости от методики

расчета СКФ. Вычислены медиана и межквартильный диапазон СКФ в зависимости от формулы расчета СКФ в разных клинических подгруппах. Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между СКФ по креатинину и цистатину С сыворотки крови в зависимости от формулы расчета в разных клинических подгруппах. Клиническая характеристика обследованных лиц представлена на рисунке 5. В клинической практике за нормальные показатели функции почек принимается значение рСКФ более 90 мл/мин/1,73 м². Среди обследованной нами выборки снижение рСКФ в диапазоне 90 – 60 мл/мин по формуле СКD-EPI отмечалось у 214 (29,3%) больных, по MDRD - у 267 (36,6%), по формуле Сокcroft-Gault - у 177 (24,3%) и по формуле F.J. Ноек - у 519 (71,2%) больных (рисунок 6). Показатели рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлялись у 155 (21,2%) по формуле СКD-EPI, 183 (25,1%) - по MDRD, у 147 (20,1%) – по формуле Сокcroft-Gault и у 351 (48,2%) больных - по формуле F.J. Ноек. Очевидно, что в нашем исследовании с использованием расчетной формулы F.J. Ноек и MDRD признаки ренальной дисфункции выявлялись чаще (рисунок 6). По представленным четырем формулам клинически значимое снижение рСКФ регистрировалось в подгруппе лиц с СД.

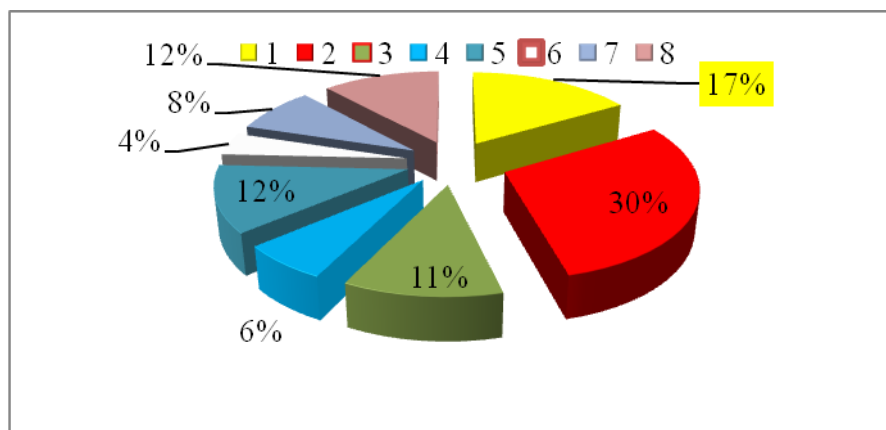


Рисунок 5 - Клиническая характеристика больных с патологиями внутренних органов

Высокая рСКФ отмечалась по формуле Сокcroft-Gault по сравнению с расчетом по формуле СКD-EPI, MDRD и F.J. Ноек. Сниженная рСКФ была получена по F.J. Ноек. СКФ, рассчитанная на основе креатинина сыворотки крови по СКD-EPI, показала статистически высоко значимую связь в подгруппе лиц, страдающих первичными нефропатиями ($r = -0,781$; $p = 0,001$) и ХОБЛ ($r = -0,756$; $p = 0,001$). Аналогичная взаимосвязь при использовании уравнения MDRD наблюдалась в подгруппе больных ХОБЛ ($r = -0,852$; $p = 0,001$). По сравнению с другими подгруппами, коэффициент корреляции между креатинином сыворотки крови и рСКФ по формуле Сокcroft-Gault при ИБС оказался не столь сильным ($R = -0,484$; $p = 0,005$).

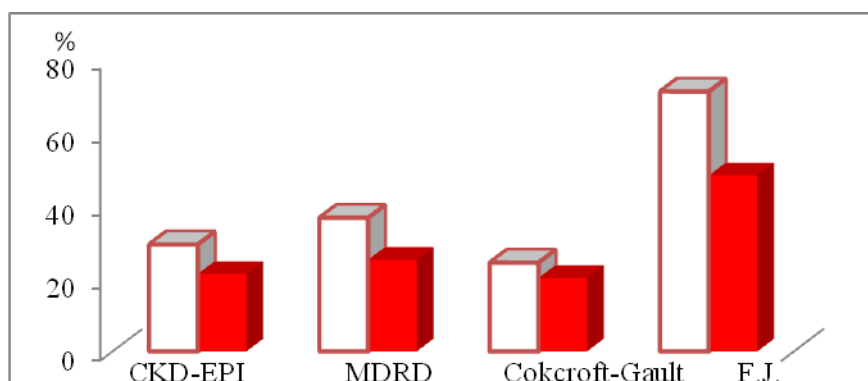


Рисунок 6 - Сравнение расчетных формул СКФ у больных с патологиями внутренних органов

Примечательно, что СКФ, рассчитанная с использованием методики F.J.Ноек во всех представленных подгруппах, выявила сильную корреляционную взаимосвязь (таблица 4). Связь СКФ, рассчитанная по методике F.J. Ноек, оказалась более сильной в подгруппе больных, страдающих ХОБЛ и ХБП ($r = -0,935$; $p = 0,001$).

Таблица 4 - Сравнительный анализ параметров корреляционной взаимосвязи в различных подгруппах

№	СКД-EPI		MDRD		Cockcroft-Gault		F.J. Ноек	
	Креатинин крови, мкмоль/л						Цистатин С крови, мг/л	
	r	p	r	p	r	p	r	p
1	-0,732	0,005	-0,688	0,005	-0,638	0,005	-0,845	0,001
2	-0,652	0,005	-0,563	0,005	-0,527	0,005	-0,852	0,001
3	-0,610	0,005	-0,565	0,005	-0,484	0,005	-0,877	0,001
4	-0,756	0,005	-0,738	0,005	-0,609	0,005	-0,872	0,001
5	-0,781	0,005	-0,760	0,005	-0,742	0,005	-0,853	0,001
6	-0,869	0,001	-0,852	0,001	-0,677	0,005	-0,935	0,001
7	-0,721	0,005	-0,673	0,005	-0,621	0,005	-0,838	0,001
8	-0,637	0,005	-0,584	0,005	-0,509	0,005	-0,884	0,001
9	-0,721	0,005	-0,673	0,005	-0,621	0,005	-0,838	0,001

1 – ожирение; 2 – ГБ; 3 – ИБС; 4 – СД; 5 – первичные нефропатии (хронические гломерулонефриты и пиелонефриты); 6 – ХОБЛ; 7 – ЦВБ; 8 – коморбидные заболевания; 9 – общая выборка.

Таким образом, у лиц с социально-значимыми заболеваниями, распространённость снижения рСКФ менее $90 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ по методике F.J. Ноек составила 71,2% и у 36,6% - по уравнению MDRD. Снижение СКФ менее $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ выявлялось у 48,2% обследуемых нами лиц по F.J. Ноек и по уравнению MDRD - у 25,1%. Частота встречаемости дисфункции почек по формулам СКД-EPI и Cockcroft-Gault были равнозначными - 29,3%; 21,2% и 24,3%; 20,1%, соответственно. Полученные нами данные подтверждают необходимость оценки функционального состояния почек с использованием формул F.J. Ноек, при этом уровень цистатина С является более чувствительным лабораторным маркером поражения почек при ХОБЛ по сравнению с формулами расчета СКФ по MDRD и Cockcroft-Gault.

Показатели центральной гемодинамики и содержание цистатина С у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике

С целью анализа центральной гемодинамики и оценки уровня цистатина С были исследованы 1801 больной с ХБП (городской (n=685) и сельской (n=1116) местности КР) на до- и преддиализной стадиях заболевания различной этиологии. Средний возраст включенных в анализ больных составил 51,35 лет (мужчин - 44,75% и женщин - 55,25%). Сравнимые параметры обследованных больных (средний возраст, величина АД, ЧСС) из городской и сельской местности значимо не отличались. При сравнении концентрации цистатина С в сыворотке крови у жителей городской и сельской местности КР отмечались значимые различия. Среди обследованных больных в городской местности медиана и интерквартильные размахи цистатина С составили 1,130 (0,940;1,650) мг/л. При этом, минимальный и максимальный уровни цистатина С находились в диапазоне 0,530 мг/л и 7,400 мг/л, соответственно. Медиана и интерквартильные размахи цистатина С у больных, проживающих в сельской местности, равнялись 1,110 (0,930;1,435) мг/л, а минимальный и максимальный уровни цистатина С варьировали в диапазоне 0,540 мг/л и 6,920 мг/л, соответственно. Следовательно, у больных, проживающих в городской местности, величина рСКФ была существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности ($62,80 \pm 26,63$ мл/мин/1,73 м² и $65,77 \pm 25,32$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$, соответственно).

Повышенный интерес исследователей к цистатину С при ХБП определяется тем, что его уровень может предсказать присоединение в будущем ССО. Данный факт послужил для нас предпосылкой к проведению корреляционного анализа между концентрацией цистатина С и параметрами гемодинамики в представленной выборке. Так, прямая взаимосвязь прослеживалась между концентрацией цистатина С с уровнем систолического ($r=0,1898$; $p < 0,05$), диастолического ($r=0,1180$; $p < 0,05$) и центрального АД ($r=0,1780$; $p < 0,05$). Полученные данные демонстрируют, что исследование уровня цистатина С является полезным и подходящим методом определения функции почек, маркером тяжести нефро- и кардиоцеребральных осложнений у больных ХБП, ассоциированных с наличием АГ.

Таким образом, у больных с ХБП, проживающих в городской местности КР, концентрация цистатина С была значимо выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Высокие уровни цистатина С при ХБП ассоциировались с ростом как периферического, так и центрального АД.

Уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче у больных с хронической болезнью почек в зависимости от места проживания

Для реализации решения данной задачи нами было исследовано 153 больных с ХБП из городской (n=68) и сельской (n=85) местности КР. Из них 64 мужчин (41,83%) и 89 женщин (58,17%), средний возраст обследованных лиц составлял 51,69 лет. У всех больных были анализированы концентрация β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и его экскреция в утренней порции мочи. Сравнимые группы по возрасту, параметрам центральной гемодинамики, а также величине рСКФ значимо не различались. Стоит заметить, что клинически значимое отличие между сравниваемыми группами наблюдалось в показателе концентрации β_2 -микроглобулина в сыворотке крови, хотя ее медиана была лишь немного выше у жителей городской местности. При проведении корреляционного анализа было установлено, что концентрация β_2 -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в утренней порции мочи была тесно взаимосвязана с рСКФ по методике F. Ноек.

Таблица 5 - Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика больных ХБП из городской и сельской местности КР

Показатели	Жители городской местности КР, n=68	Жители сельской местности КР, n=85
Возраст, годы	52,00 ± 16,51	51,38 ± 15,48
Мужчины/Женщины	29/39	35/50
Систолическое АД, мм рт.ст.	136 ± 26	138 ± 27
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86 ± 14	84 ± 12
Центральное АД, мм рт.ст.	131 ± 30	136 ± 28
ЧСС, ударов в минуту	85 ± 14	82 ± 12
Креатинин крови, мкмоль/л	78,20 (67,20;108,90)	74,15 (61,10;98,80)
Цистатин С крови, мкмоль/л	1,17 (0,94;1,72)	1,16 (0,94;1,62)
β_2 -микроглобулин в крови, мг/л	2,893 (2,107;4,589)	2,432 (1,914;4,843)
β_2 -микроглобулин в моче, мг/л	0,252 (0,127;2,614)	0,252 (0,116;0,729)
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,39 ± 25,88	62,25 ± 26,50

Значимых связей между уровнем систолического, диастолического и центрального АД с концентрацией β_2 -микроглобулина в сыворотке крови получено не было. Здесь надо отметить, что между ЧСС и экскрецией β_2 -микроглобулина с мочой все таки имелась тесная корреляционная взаимосвязь в общей выборке ($r = - 0,2053$; $p < 0,05$). Существование в нашем исследовании тесной взаимосвязи между ЧСС и экскрецией β_2 -микроглобулина с мочой подтверждает концепцию «кардиоренальных взаимоотношений». ЧСС в покое ≥ 80 уд/мин рассматривается рядом исследователей как один из компонентов прогрессирования кардиоренального синдрома. Повышенный уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови отмечался у 54% больных из городской местности и 42% - из сельской местности ($p < 0,05$). Патологическая экскреция β_2 -микроглобулина в утренней порции мочи была обнаружена у 46% лиц из городской местности и 43% - из сельской местности. Как изображено на рисунке 7, при

проведении однофакторного анализа связь между β_2 -микроглобулином в крови с рСКФ оказалась значимой. Полученный результат подтверждает тот факт, что повышение уровня β_2 -микроглобулина в крови не только служит маркером тяжести ХБП, но и предсказывает развитие ССО в будущем.

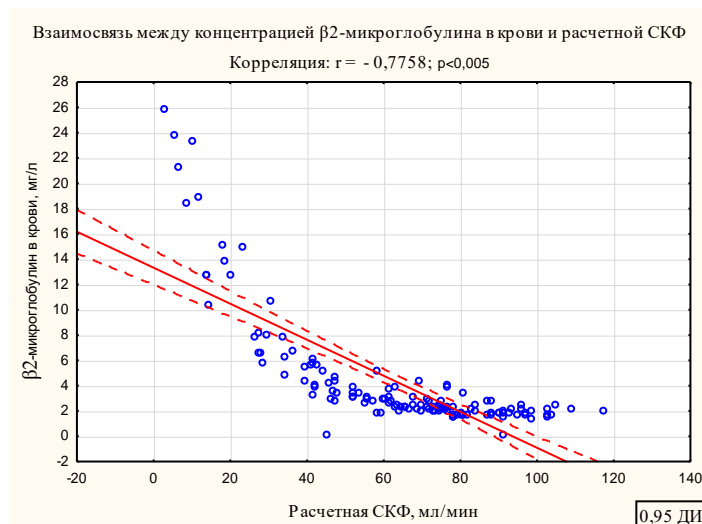


Рисунок 7 - Корреляционная связь между β_2 -микроглобулином в крови и рСКФ по методике Ф. Ноек

Следует помнить, что при ренопаренхиматозных заболеваниях, вне зависимости от характера патологического процесса, скорость снижения почечной фильтрации связана с выраженностью тубулоинтерстициального фиброза. Диагностике тубулоинтерстициального повреждения в последнее время также уделяется большое внимание. На рисунке 8 представлены результаты корреляционного анализа экскреции β_2 -микроглобулина с мочой и рСКФ ($r = - 0,2942$; $p < 0,05$). Очевидно, что увеличение выделения β_2 -микроглобулина с мочой сигнализирует о степени тяжести повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек.

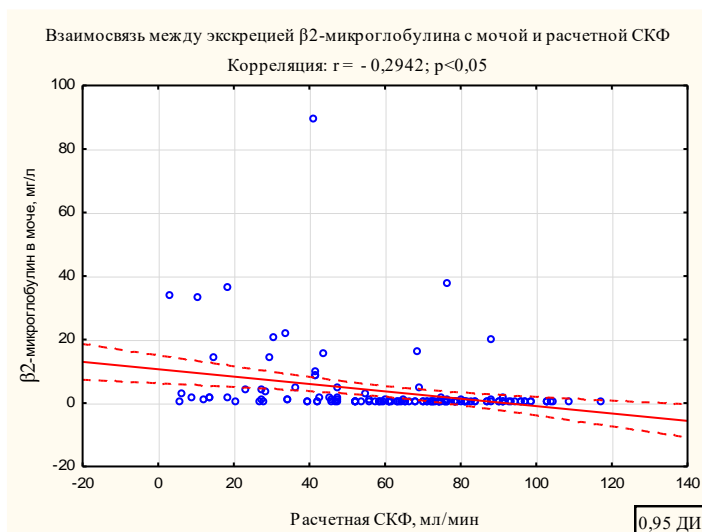


Рисунок 8 - Корреляционная связь между экскрецией β_2 -микроглобулина с мочой и рСКФ по методике Ф. Ноек

Таким образом, повышенные уровни β_2 -микроглобулина в сыворотке крови существенно чаще отмечались у больных ХБП, проживающих в городской среде. Имеется тесная зависимость повышения β_2 -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в моче со СКФ. Вероятно, в будущем оценка метаболизма β_2 -микроглобулина при ХБП станет необходимой частью прогноза кардиоренального синдрома.

Клинико-функциональные особенности метаболизма гомоцистеина и фолиевой кислоты у жителей городской и сельской местности

Для исследования метаболизма гомоцистеина и статуса фолиевой кислоты у больных с ХБП методом случайной выборки были отобраны сопоставимые по возрасту, параметрам гемодинамики и величине рСКФ 325 человек (143 мужчин/182 женщин) из городской (n=135) и сельской (n=190) местности КР. Как показано на рисунке 12, медиана и интерквартильный размах концентрации гомоцистеина и фолиевой кислоты в изучаемых группах значимо не различались. Так, у жителей городской местности концентрация гомоцистеина в сыворотке крови составила 12,370 (9,140;17,620) мкмоль/л, а фолиевой кислоты - 4,80 (3,00;5,90) нг/мл. У больных, проживающих в сельской местности КР, уровни гомоцистеина и фолиевой кислоты сыворотки крови составили 11,995 (9,810;15,590) мкмоль/л и 5,05 (3,00;7,00) нг/мл, соответственно.

Таблица 6 - Клинико-лабораторная характеристика больных с ХБП и без ХБП на содержание гомоцистеина и фолиевой кислоты в крови, n=388

Показатель	Основная группа, ХБП n=216	Контрольная группа, n=172
Возраст, годы	51,8 ± 16,5	50,1 ± 17,9
Индекс массы тела, кг/м ²	25,8 ± 2,4	23,9 ± 3,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	135 ± 29	125 ± 18
Диастолическое АД, мм рт. ст.	85 ± 15	82 ± 4
Число сердечных сокращений, в минуту	89 ± 27	76 ± 7
Натрий крови, ммоль/л	140,0 ± 3,48	139,8 ± 2,87
Кальций крови, ммоль/л	2,105 ± 0,348*	2,313 ± 0,360
Общий холестерин крови, ммоль/л	5,027 ± 1,222	4,887 ± 1,523
Артериальная гипертензия	138 (63,8%)*	82 (47,6%)
Сахарный диабет 2-го типа	67 (31,0%)*	39 (22,6%)
Ишемическая болезнь сердца	63 (29,1%)*	17 (9,8%)
Хроническая ишемия головного мозга	22 (10,1%)*	6 (3,4%)
Коморбидные патологии	91 (42,1%)*	28 (16,2%)
Хронические гломерулонефриты	17 (7,8%)	-
Хронические пиелонефриты	28 (12,9%)	-
Мочекаменная болезнь	8 (3,7%)	-

* - p<0,05.

Отсутствие каких-либо различий в указанных параметрах в обследуемой выборке побудило нас развернуть анализ в сторону более углубленного их изучения в общей группе. В качестве основной группы были исследованы 216 больных с установленным диагнозом ХБП. В контрольную группу вошли 172 человека, у которых, по результатам клинико-лабораторного обследования, отсутствовали признаки ХБП. У всех участников исследования анализировали концентрации гомоцистеина, фолиевой кислоты, общего холестерина, натрия, кальция и креатинина сыворотки крови.

Функцию почек исследовали по СКФ, используя формулу F. Ноек. Референтными уровнями гомоцистеина считались 4,44 – 13,56 мкмоль/л, а для фолиевой кислоты - 3,1 – 20,5 нг/мл. Для определения наличия гипергомоцистеинемии (ГГЦ) использовали величину гомоцистеина в сыворотке крови $\geq 13,57$ мкмоль/л. Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови $\leq 3,09$ нг/мл рассматривался как дефицит фолиевой кислоты. Средний возраст, величина ИМТ, ЧСС, а также уровни систолического и диастолического АД обследованных подгрупп существенно не различались (таблица 6). Содержание натрия и общего холестерина сыворотки крови также значимо не отличались. В подгруппе больных с ХБП концентрация кальция сыворотки крови была существенно ниже по сравнению с лицами контрольной группы (соответственно, $2,105 \pm 0,348$ ммоль/л и $2,313 \pm 0,360$ ммоль/л; $p < 0,05$). Как и следовало ожидать, в когорте обследованных лиц с ХБП частота АГ (63,8%), СД (31,0%), ИБС (29,1%), хронической ишемии головного мозга (10,1%), а также коморбидной патологии (42,1%) была выше по сравнению с контрольной группой. В основной группе доля больных с хроническим гломерулонефритом, хроническим пиелонефритом и мочекаменной болезнью составила соответственно 7,8%, 12,9% и 3,7%, (таблица 5).

Среди всех участников ($n=388$) исследования, ГГЦ была выявлена у 196 (50,5%) человек. К тому же, концентрации гомоцистеина в сыворотке крови оказались существенно выше у больных с ХБП. Частота ГГЦ среди обследованных больных с ХБП составила 175 (81,0%), а в контрольной группе 21 (12,2%). Причем ГГЦ наиболее часто выявлялась среди мужчин с ХБП ($n=58$, 58,5%). По мере снижения фильтрационной функции почек концентрация гомоцистеина в сыворотке крови достоверно повышалась. Среди обследованных лиц дефицит фолиевой кислоты был выявлен у 108 (27,8%) человек. Снижение концентрации фолиевой кислоты ниже оптимального уровня было выявлено у 67 (31,0%) больных с ХБП, а в контрольной группе – у 41 (23,8%) человека ($p > 0,05$). У лиц с ХБП достоверно низкие уровни фолиевой кислоты регистрировались на С3«а» стадии заболевания. Продемонстрирована положительная тесная взаимосвязь гомоцистеина с креатинином ($r=0,6267$; $p < 0,005$, рисунок 11) и отрицательная взаимосвязь – со СКФ ($r = - 0,5963$; $p < 0,05$) и содержанием кальция сыворотки крови ($r = - 0,2094$; $p < 0,05$, рисунок 10). При рассмотрении показателей гомоцистеина в сыворотке крови в

зависимости от тяжести ХБП были получены следующие данные. Средние значения гомоцистеина на стадиях ХБП С1 и С2 значимо не различались (таблица 7). У больных ХБП с С3«б», С4 и С5 медиана и межквартильные уровни гомоцистеина были существенно выше по сравнению с лицами ХБП С3«а».

Таблица 7 - Показатели гомоцистеина и фолиевой кислоты в зависимости от тяжести ХБП

Исследуемые подгруппы	Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Гомоцистеин крови, мкмоль/л	Фолиевая кислота крови, нг/мл
Контрольная группа	101,1 ± 15,5	11,7 ± 4,62	4,5 (2,9;5,5)
Основная группа / Стадии хронической болезни почек			
С1, n=120	105,3 ± 10,7	13,3 ± 1,4	4,4 (2,6;6,5)
С2, n=19	72,2 ± 5,40	12,3 ± 3,8	3,5 (2,3;5,0)
С3 «а», n=29	52,7 (48,5;52,8)	12,9 (8,3;19,3)	2,2 (2,1;2,6)*
С3 «б», n=18	33,9 (31,09;37,4)	21,6 (17,7;41,5)*	4,3 (1,5;6,8)
С4, n=14	24,1 (22,8;27,6)	18,6 (16,9;21,3)*	4,1 (2,9;9,3)
С5, n=16	7,5 (3,96;13,59)	24,9 (12,4;50,0)*	3,0 (2,0;8,2)

* - p<0,05.

Что касается фолиевой кислоты, то ее концентрация была значимо ниже среди лиц ХБП с С3«а» категорией. Медиана и межквартильные показатели гомоцистеина сыворотки крови были существенно выше у больных с ХБП. Примечательно, что снижение рСКФ было тесно связано с ростом уровня гомоцистеина в сыворотке крови (рисунок 9).

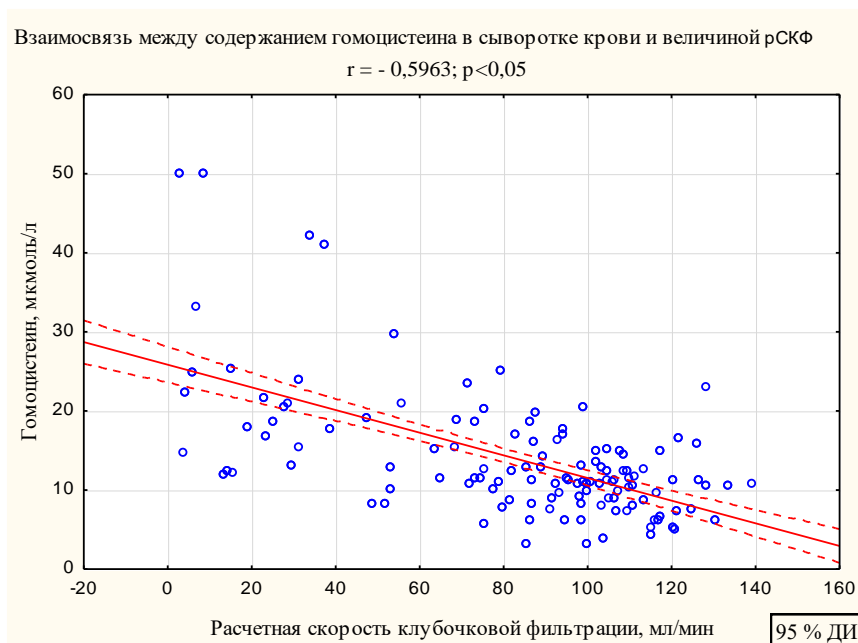


Рисунок 9 - Корреляция между гомоцистеином сыворотки крови и рСКФ в общей выборке больных с ХБП

Таким образом, у больных с ХБП вне зависимости от места проживания при снижении функции почек отмечались достоверно высокие концентрации гомоцистеина сыворотки крови. ГГЦ существенно чаще выявлялась среди лиц с ХБП мужского пола. Снижение содержания фолиевой кислоты отмечалось среди лиц ХБП с С3«а» стадией заболевания.

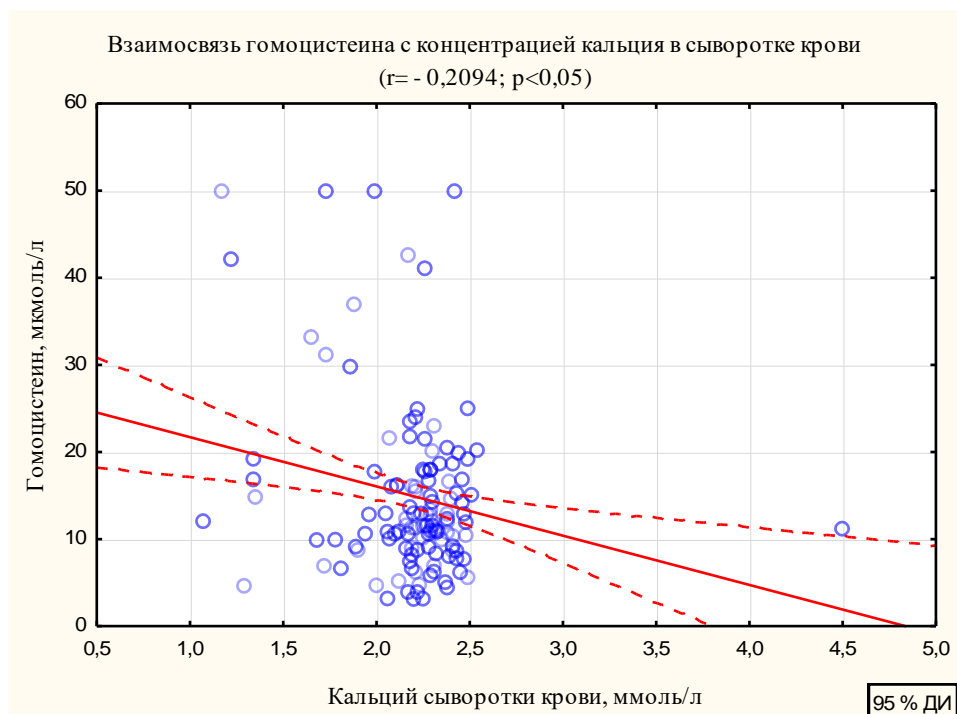


Рисунок 10 - Корреляция между уровнями гомоцистеина и кальция сыворотки крови у больных ХБП

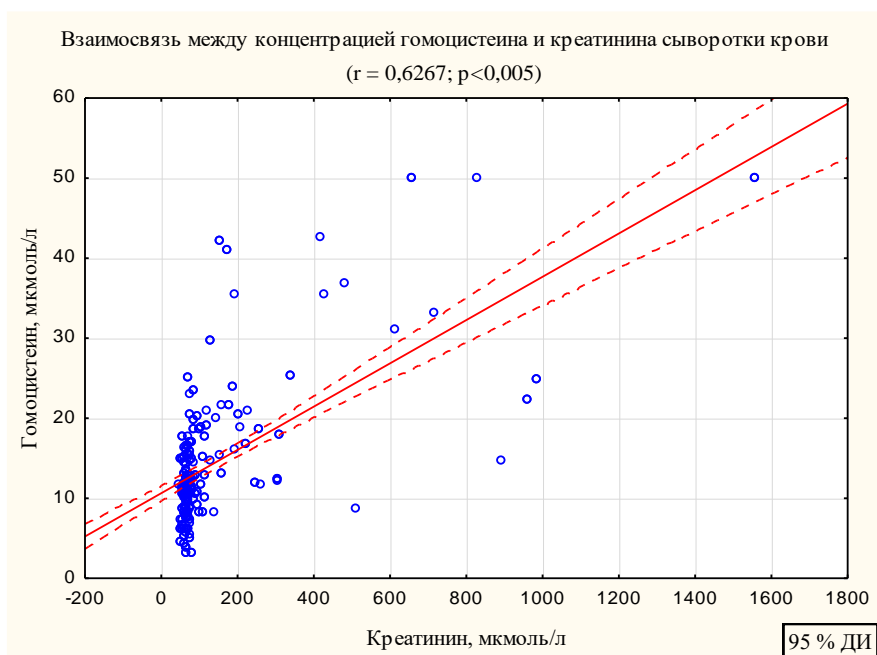


Рисунок 11 - Корреляция между уровнями гомоцистеина и креатинина сыворотки крови у больных ХБП

Взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с хронической болезнью почек

Для изучения роли ФРФ-23 в прогрессировании ХБП и развитии ССО были обследованы 263 больных, средний возраст которых составил $52,57 \pm 15,49$ лет. Мужчин было 123 (46,8%), женщин - 140 (53,2%). В подгруппу больных, проживающих в городской местности, вошли 118 человек, 145 больных были из сельской местности. Средний возраст жителей городской и сельской местности существенно не отличался ($51,05 \pm 14,84$ лет против $53,8 \pm 15,95$ лет; $p > 0,05$). Жители как городской, так и сельской местности по полу, параметрам центральной гемодинамики, а также по уровню расчетной СКФ значимо не различались ($p > 0,05$). Среди жителей городской местности повышенные уровни ФРФ-23 выявлялись у 68 больных (в 57,6% случаев). Медиана и интерквартильный размах показателя ФРФ-23 равнялся 1,367 (0,420;3,590) пмоль/л. Что касается лиц, проживающих в сельской местности, то высокие уровни ФРФ-23 отмечались у 73 человек (в 50,3% случаев), а медиана и интерквартильный размах ФРФ-23 оказались в диапазоне 0,972 (0,380;3,543) пмоль/л. Из таблицы 8 видно, что больные ХБП, С4 стадии были более старшего возраста ($68,9 \pm 8,9$ лет) по сравнению с лицами ХБП с С3«а» стадией ($46,8 \pm 13,3$ лет) ($p < 0,05$).

ИМТ и уровень ЦАД у больных ХБП С1 и С2 стадиями были схожими. Величина систолического АД (146 ± 17 мм рт. ст.) была существенно выше у больных ХБП с С3«а» стадией по сравнению С1 (130 ± 11 мм рт. ст.) и С2 (133 ± 10 мм рт. ст.) стадиями заболевания ($p < 0,05$). Можно заметить (таблица 8), что средние значения ЧСС (84 ± 13 ударов в минуту) и диастолического АД (93 ± 9 мм рт. ст.) оказались значимо выше у лиц ХБП С3«а» стадией. По рекомендациям KDIGO и НОНР больные ХБП с С3«а» стадией входят в группу высокого риска ССО. В этой связи, далее нами была изучена зависимость между концентрацией ФРФ-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с ХБП вне зависимости от места проживания, то есть, в общей группе ($n=263$). Среди обследованных лиц 85,7% принимали гипотензивные препараты. Больные, получающие фосфор-связывающие препараты и кетоаналоги исключались из исследования. У больных с С1 и С2 стадиями ХБП концентрация ФРФ-23 сыворотки крови значимо не различалась ($p > 0,05$). По мере снижения фильтрационной функции почек медиана концентрации ФРФ-23 сыворотки крови существенно повышалась и оказалась значимо выше на 4-й стадии ХБП [4,521 (1,394;21,299) пмоль/л] и 5-й [10,918 (3,418;18,979) пмоль/л] (таблица 8). Полученные данные послужили основанием для проведения корреляционного анализа, целью которого явилось установление двусторонних взаимоотношений между концентрацией ФРФ-23 и показателями центральной гемодинамики.

Так, между концентрацией ФРФ-23 плазмы крови и уровнем ЦАД ($r=0,3405; p<0,05$), а также систолического АД ($r=0,4074; p<0,05$) была установлена прямая корреляционная взаимосвязь.

Таблица 8 - Инструментально-лабораторные показатели у больных ХБП

Параметры	Стадии хронической болезни почек, KDIGO					
	C1, n=29	C2, n=41	C3«а», n=65	C3«б», n=58	C4, n=20	C5, n=50
Возраст, годы	53,0±11,0	56,4±12,9	46,8±13,3	53,2±15,3	68,9±8,9*	57,1±11,9
Индекс МТ, кг/м ²	27,4±4,3	27,3±8,1	28,5±6,2	27,5±8,8	34,9±6,9*	25,5±6,9
ЧСС, уд/мин	75 ± 11	74 ± 12	84 ± 13	78 ± 10	76 ± 9	77 ± 13
ЦАД, мм рт. ст.	131 ± 13	131 ± 19	136 ± 14	148 ± 23	149 ± 16*	144 ± 21
АД (С), мм рт. ст.	130 ± 11	133 ± 10	146 ± 17	145 ± 21	156 ± 17*	147 ± 20
АД (Д), мм рт. ст.	84 ± 9	87 ± 10	93 ± 9	88 ± 10	87 ± 10	86 ± 16
Фосфор, ммоль/л	1,21 ± 0,16	1,29 ± 0,15	1,39±0,49	1,45 ± 0,15	1,59 ± 0,17*	1,69±0,38*

* - показатель значимости различия $p<0,05$ для сравнения с 1 и 2 стадией ХБП; ** - показатель значимости различия $p<0,05$ для сравнения с 3«а» и 5 стадией ХБП; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M\pm SD$ при параметрическом распределении, в виде медианы и межквартильных интервалов $Me [Q1; Q3]$ - при непараметрическом распределении.

Схожая взаимосвязь была получена также между концентрациями фосфора ($r=0,4683; p<0,05$), креатинина ($r=0,6367; p<0,05$) и ФРФ-23 сыворотки крови. В обследованной выборке больных с ХБП тесная взаимосвязь концентрации ФРФ-23 с ИМТ, ЧСС, а также уровнем диастолического АД не выявлялась. Среди обследованных больных была установлена отрицательная корреляция между снижением рСКФ (СКД-ЕРІ) и ростом концентрации ФРФ-23 в крови ($r=-0,6416; p<0,05$). Также была выявлена прямая зависимость между концентрацией ФРФ-23 и ПТГ ($r=0,7098; p<0,05$). Этот факт подтверждает результаты других исследователей о том, что по мере снижения функции почек уменьшается экскреция фосфора, повышается его уровень в крови и активируется продукция ФРФ-23. Увеличение секреции ПТГ способствует дальнейшему нарастанию уровня ФРФ-23. Полученные нами данные вместе с данными современной литературы дают основание полагать, что высокие концентрации ФРФ-23 оказывают прямое воздействие на сердечно-сосудистую систему, а также ускоряют темпы

прогрессирования почечной недостаточности за счет структурных изменений ренальных артерий с усилением сосудистой жесткости у больных с ХБП.

Таблица 9 - Тяжесть хронической болезни почек и концентрация ФРФ-23 у больных ХБП

Стадии ХБП, категории СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Всего, n=263	СКД-ЕРП, мл/мин Me [Q1;Q3]	Креатинин крови, мкмоль/л Me [Q1;Q3]	ФРФ-23 крови, пмоль/л Me [Q1;Q3]
C1, (>90)	n=29	97,8 [94,5;102,1]	64,9 [58,9;72,1]	0,608 [0,257;1,279]
C2, (60–89)	n=41	74,0 [61,1;88,1]	91,1 [75,9;109,7]	0,899 [0,296;1,988]
C3«а», (45–59)	n=65	46,1 [47,0;52,0]	129,8 [123,8;137,9]	1,434* [0,792;24,310]
C3«б», (30–44)	n=58	35,9 [33,9;39,2]	148,0 [133,9;149,9]	1,175 [0,928;1,297]
C4, (15–29)	n=20	25,9 [21,6;27,9]	199,9 [178,1;219,9]	4,521* [1,394;21,299]
C5, (<15)	n=50	9,9 [7,9;14,0]	498,9 [345,9;591,2]	10,918* [3,418;18,979]

* - показатель значимости различия $p < 0,05$ для сравнения с 1 и 2 стадией ХБП; данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$ при параметрическом распределении, в виде медианы и межквартильных интервалов Me [Q1;Q3] - при непараметрическом распределении.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у больных с ХБП концентрация ФРФ-23 плазмы крови начинает повышаться еще на додиализной стадии. При этом, на 4-й стадии ХБП высокие уровни ФРФ-23 плазмы крови ассоциируются с ростом центрального и систолического АД, ИМТ, а также гиперфосфатемией. Важность определения ФРФ-23 сыворотки крови на до- и преддиализной стадиях ХБП продиктована необходимостью разработки новых критериев оценки риска для своевременной диагностики и профилактики развития ССО.

Параметры жесткости сосудов и цитокиновый профиль у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике

Среди обследованных больных с ХБП исследование жесткости сосудистой стенки и цитокинового профиля (ФНО-альфа, IL-6 и IL-10) в сыворотке крови тестировалось у 1149 участников из городской (n=479, 224 мужчины / 255 женщины) и сельской (n=670, 316 мужчины / 354 женщины) местности. Средний возраст жителей сельской местности был значимо выше по сравнению с жителями городской местности ($53,91 \pm 14,77$ лет и $52,07 \pm 14,57$ лет; $p < 0,05$).

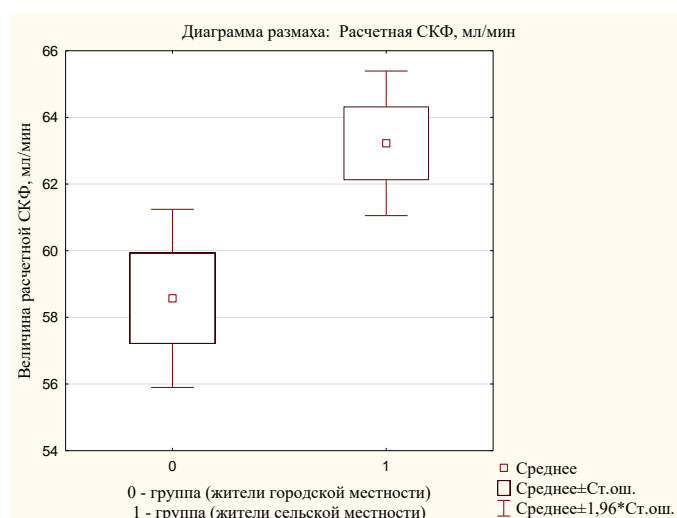


Рисунок 12 - Показатели функции почек у больных ХБП из городской и сельской местности

По уровню рСКФ обследованные лица с ХБП имели существенные различия (рисунок 12). Так, у жителей городской местности величина рСКФ равнялась $58,56 \pm 27,94$ мл/мин/ $1,73$ м², а у жителей сельской местности $63,22 \pm 26,56$ мл/мин/ $1,73$ м² ($p < 0,05$). ЧСС, уровни АД, а также значения ЦАД были сопоставимы в исследуемых выборках. У больных с ХБП, проживающих в городской местности, показатели центральной гемодинамики были существенно выше по сравнению с жителями сельской местности: индекс жесткости [8,20 (7,60;8,70)% против 7,90 (7,20;8,40)%, $p < 0,0$], индекс отражения [43,75 (32,80;76,10)% против 39,10 (28,60;49,50)%, $p < 0,0$], возраст сосудистой стенки [57,00 (43,00;68,00) лет против 51,00 (38,00;62,00)%, $p < 0,0$], Aix [20,70 (7,00;26,30)% против 9,60 (-3,50;22,90)%, $p < 0,0$; рисунок 13] и индекс увеличения сосудистой стенки при ЧСС=75 (Aix 75) [21,30 (10,30;31,50)% против 12,50 (-0,70;23,70)%, $p < 0,05$]. Все вышеперечисленные параметры, характеризующие упруго-эластические свойства сосудов, позволяют говорить о том, что артериальная жесткость, как фактор прогрессирования ХБП, в нашей выборке больных оказала статистически значимое влияние на риск развития ТСХБП среди жителей городской местности.

В сельской местности у 54,7% больных достоверно чаще выявлялись высокие уровни IL-6 ($p < 0,05$) по сравнению с жителями городской местности (34,1%). Вместе с тем, концентрация ФНО-альфа оказалась высокой у 28,9% больных из сельской местности и 12,1% - из городской ($p < 0,05$). Повышенные уровни противовоспалительного цитокина IL-10 отмечались у 7,2% больных из городской местности и 7,3% - из сельской. У больных с ХБП, проживающих в сельской местности, регистрировались значимые взаимосвязи между показателям Aix и IL-6 ($r = 0,129$; $p < 0,05$), а также Aix и IL-10 ($r = 0,111$; $p < 0,05$).

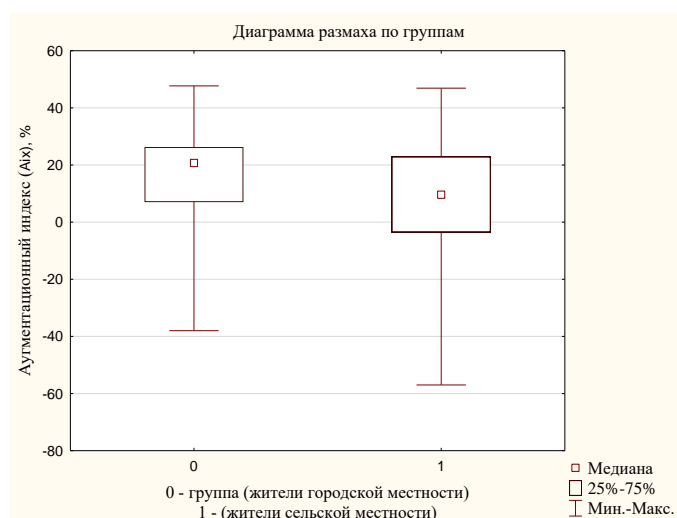


Рисунок 13 - Показатели аугментационного индекса сосудистой стенки

Прирост альтернативного индекса жесткости сосудистой стенки был тесно связан с концентрациями IL-6 ($r=0,164$; $p<0,05$) и IL-10 ($r=0,110$; $p<0,05$). Отдельно следует подчеркнуть, что у больных из сельской местности показатель индекса отражения сосудистой стенки тесно коррелировал с уровнем IL-6 ($r=0,171$; $p<0,05$). Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал существование статистически значимой положительной взаимосвязи концентрации ФРФ-23 с уровнем ФНО-альфа ($r=0,309$; $p<0,05$) и IL-6 ($r=0,370$; $p<0,05$), а также обратной связи - с IL-10 ($r= - 0,176$; $p<0,05$) среди больных сельской местности. По результатам корреляционного анализа было установлено, что имеется тесная взаимосвязь концентраций ФНО-альфа ($r=0,356$; $p<0,05$) и IL-6 ($r= - 0,610$; $p<0,05$) с экскрецией β 2-микроглобулина с мочой у больных, проживающих в городской местности, что может служить фактором прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза.

Таким образом, для больных ХБП, проживающих в городской местности, характерно значимое повышение жесткости сосудистой стенки, снижение рСКФ. У жителей сельской местности при ХБП наиболее часто отмечаются высокие уровни воспалительных цитокинов. Имеется тесная взаимосвязь роста концентрации IL-6 в сыворотке крови с увеличением сосудистой жесткости среди больных, проживающих в сельской местности, а у жителей городской местности – с патологической экскрецией β 2-микроглобулина с мочой. Установлено, что подъем концентрации ФРФ-23 сопровождается усилением синтеза воспалительных и противовоспалительных цитокинов среди жителей сельской местности. Показано, что у больных с ХБП, независимо от места проживания, существует значимая связь повышения продукции ФНО-альфа и IL-6 со снижением рСКФ.

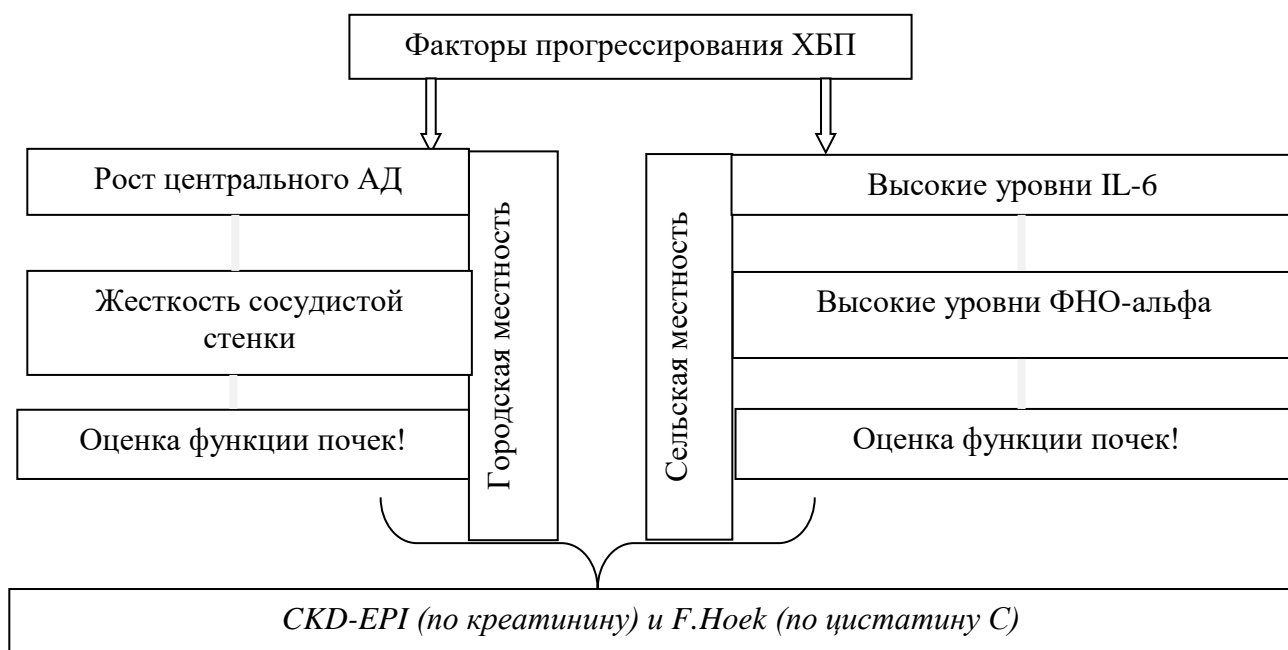


Рисунок 14 - Алгоритм выявления факторов прогрессирования ХБП в зависимости от места проживания

Анализ структуры сердечно-сосудистых осложнений и цереброваскулярных расстройств у больных хронической болезнью почек, проживающих в городской и сельской местности КР

Для оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы были проанализированы данные ЭхоКГ у 1453 больных с ХБП из городской (n=516) и сельской (n=937) местности КР. Мужчин было 691 (47,56%) и 762 (52,44%) женщины, средний возраст равнялся $53,87 \pm 15,02$ лет. ЭхоКГ выполнялась значимо чаще больным с ХБП, проживающим в сельской местности (64,5% против 35,5%, $p < 0,05$) по сравнению с жителями городской местности. На ЭхоКГ дилатация ЛП выявлялась у 402 обследуемых (в 27,6% случаев), средний возраст составил $60,12 \pm 13,15$ лет. Значение размера ЛП равнялось $4,49 \pm 0,47$ см (минимальный 4,10 см, максимальный 7,90 см). Для общей когорты обследованных больных с ХБП и дилатацией ЛП, помимо старшего возраста, были характерны значимо высокие уровни систолического, диастолического и центрального АД. Концентрация цистатина С и величина рСКФ также были существенно выше у больных ХБП с осложнившейся дилатацией ЛП. Среди участников исследования у 55 (3,7%) больных выявлялись признаки ХСН с низкой фракцией выброса ЛЖ. Тогда как, численность больных, имеющих ХСН с промежуточной фракцией выброса ЛЖ, составила 47 (3,2%). Повышение давления в легочной артерии отмечалось в 21,7% случаев. По результатам УЗДГ сонных артерий признаки атеросклероза с локальным утолщением комплекса ТИМ было выявлено в 7,4% случаев из 912 обследованных. Число больных, имеющих признаки субклинического атеросклероза, составило 139 (15,2%). По данным нейровизуализации у 417 (28,6%) больных были обнаружены изменения, соответствующие симптомам хронической ишемии головного мозга. При рассмотрении типа

перенесенного мозгового инсульта у больных с ХБП, преобладающим оказался ишемический инсульт (69,2%). У больных городской местности содержание Нв было значимо ниже ($133,21 \pm 25,01$ г/л и $138,67 \pm 23,24$ г/л; $p < 0,05$), а концентрация креатинина - выше [$88,50$ ($69,60; 132,30$) мкмоль/л и $81,00$ ($66,00; 109,00$) мкмоль/л; $p < 0,05$] по сравнению с пациентами из сельской местности. Разница в величине рСКФ не достигала статистически значимого характера: $63,77$ ($40,82; 77,66$) мл/мин у жителей городской местности и $64,94$ ($46,85; 81,15$) мл/мин у жителей сельской местности ($p > 0,05$). Среди обследованных больных с ХБП из городской местности концентрический тип ГЛЖ регистрировался у 41 больного (в 12,1% случаев). У больных из городской местности наиболее распространенным типом структурных изменений миокарда оказалась эксцентрическая ГЛЖ, которая выявлялась у 276 обследуемых (в 81,7% случаев). Структурные изменения миокарда ЛЖ отсутствовали всего лишь у 21 больного (6,2%). Распространенность ГЛЖ у жителей сельской местности значимо отличалась от жителей городской местности. Так, среди больных, проживающих в сельской местности, частота встречаемости концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ составила 136 (21%) и 455 (71%), соответственно. У 51 больного, что составляет 8%, не были обнаружены признаки структурной перестройки миокарда ЛЖ. Полученные нами данные подтверждают результаты многих других исследований, где показано, что ХБП является ведущим фактором риска развития и прогрессирования ГЛЖ. При тканевой доплерографии уменьшение соотношения скоростей трансмитрального кровотока ЛЖ было более выраженным, чем у правого желудочка [$0,83$ ($0,70; 1,20$) и $0,93$ ($0,81; 1,22$), $p < 0,05$]. Медиана и интерквартильный размах времени замедления пика быстрого наполнения ДТ были существенно ниже при обследовании правого желудочка по сравнению с ЛЖ [$184,0$ ($171,0; 201,0$) и $192,0$ ($171,0; 217,0$), $p < 0,05$]. Установлена тесная зависимость между снижением рСКФ и уменьшением соотношения скоростей трансмитрального кровотока ЛЖ. Сила взаимосвязи была более выраженной среди больных городской местности ($r = 0,344$; $p < 0,05$). Наблюдалась обратная связь между рСКФ и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ ($r = - 0,308$; $p < 0,05$) в группе больных из городской местности. Статистически значимая взаимосвязь между концентрацией цистатина С и величиной Е/А ЛЖ была зарегистрирована только у жителей городской местности ($r = - 0,217$; $p < 0,05$). Прямая корреляционная зависимость между уровнем цистатина С в сыворотке крови и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ была отмечена как в общей, так и в двух исследованных подгруппах. Значимой корреляционной взаимосвязи цистатина С с соотношением скоростей трансмитрального кровотока (Е/А) ПЖ получено не было. Между величиной рСКФ и временем замедления пика быстрого наполнения правого желудочка выявлялась отрицательная корреляция во всех трех подгруппах.

Структурно-функциональные изменения сонных артерий и ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек

Нами были изучены клиничко-функциональные особенности ремоделирования СА и их связь со структурной модификацией ЛЖ у больных ХБП на додиализной стадии заболевания. Всего были проанализированы результаты клиничко-лабораторного обследования 269 больных (189 мужчин и 80 женщин, средний возраст $40,5 \pm 13,0$ лет). Для изучения взаимосвязи между структурными изменениями СА, ЛЖ и их клиничко-функциональными показателями все обследованные лица с ХБП были подразделены на 2 группы: в 1-ю группу были включены больные с ХБП и атеросклерозом СА ($n=79$); во 2-ю группу – лица с ХБП без атеросклеротического поражения СА ($n=190$).

Как показано на рисунке 15, в исследование вошли в основном лица с ХБП на додиализной стадии заболевания.

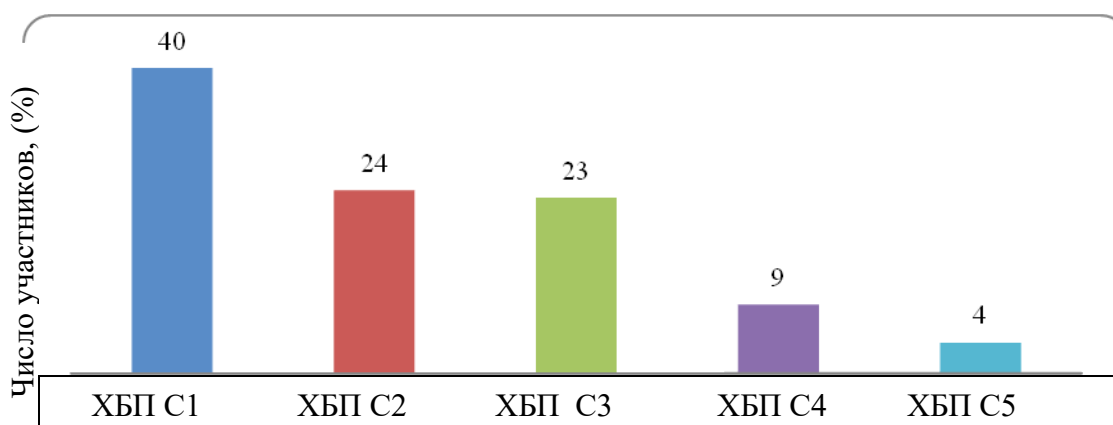


Рисунок 15 - Распределение больных по стадиям ХБП

Исходно больные обеих групп по полу, длительности заболевания, ЧСС, уровню диастолического АД и параметрам периферической крови не различались (таблица 10). В то же время лица 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы были старше, имели более высокие значения ИМТ и уровней систолического АД (таблица 10).

При сравнении биохимических параметров обнаружено, что повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение рСКФ в группе лиц с ХБП и атеросклерозом СА было более выраженным, чем у больных с ХБП без атеросклероза СА (таблица 11).

Таблица 10 - Клинико-лабораторная характеристика больных ХБП с наличием или отсутствием атеросклероза сонных артерий

Показатель	ХБП и атеросклероз СА (n=79)	ХБП (n=190)
Возраст, годы	49,3±11,0*	36,9±12,1
Пол, мужчины/женщины	55/40	134/56
Длительность ХБП, годы	7 (3-8)	6 (4-9)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,8±5,51*	26,9±7,20
Частота сердечных сокращений, уд/мин	75±10	77±10
Систолическое АД, мм рт. ст.	147±23*	138±25
Диастолическое АД, мм рт. ст.	91±12	89±15
Гемоглобин, г/л	138,2±23,2	135,1±24,1
Гематокрит, %	41,4±5,48	39,6±5,69
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	251,7±31,10	241,5±31,77

n – число больных; ХБП – хроническая болезнь почек; СА — сонные артерии; АД — артериальное давление; * - p<0,05.

Примечательно, что исходно в обеих группах показатели липидного состава крови, концентрации фибриногена и общего белка сыворотки были сопоставимыми. При сравнении параметров ЭхоКГ установлено, что в группе больных с ХБП и атеросклерозом СА регистрируется статистически значимое увеличение размера ЛП (3,58±0,46 см и 3,41±0,45 см; p<0,05), толщины МЖП (1,04±0,23 см и 0,94±0,14 см; p<0,05) и ЗСЛЖ (1,03±0,22 см и 0,92±0,13 см; p<0,05) по сравнению с группой ХБП без атеросклероза СА (таблица 12).

Таблица 11 - Биохимические показатели у больных ХБП с наличием или отсутствием атеросклероза сонных артерий

Показатель	ХБП и атеросклероз СА (n=79)	ХБП (n=190)
Общий холестерин крови, ммоль/л	5,8 (4,47;7,44)	5,31 (4,20;6,69)
ХС ЛВП крови, ммоль/л	1,0 (0,80;1,20)	1,0 (0,8;1,30)
ХС ЛНП крови, ммоль/л	4,11 (2,60;5,79)	3,22 (2,85;4,57)
Триглицериды крови, ммоль/л	2,26 (1,43;3,30)	2,01 (1,24;2,68)
Общий белок крови, г/л	57,09±14,09	56,7±14,0
Фибриноген крови, мг/л	5106 (3886;6660)	5328 (3776;7770)
С-реактивный белок крови, п	17 (21,5%)	40 (21,0%)
Кальций крови, ммоль/л	1,32±0,55	1,34±0,51
Креатинин, мкмоль/л	134,0 (100,0;197,0)*	111,0 (86,0;176,5)
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66,0 (39,8;87,7)*	86,4 (48,6;113,2)

n – число больных; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХБП – хроническая болезнь почек; СА – сонные артерии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Соответственно, у больных 1-й группы (ХБП и атеросклероз СА) показатели ИММЛЖ (173,1±59,8 г/м² и 160,2±40,2 г/м²; p<0,05) и ОТС (0,40±0,89 и 0,36±0,53; p<0,05) были

существенно выше, чем у лиц 2-й группы. Анализ структурной перестройки миокарда ЛЖ показал, что наиболее распространенными вариантами поражения сердца в группе больных с ХБП и атеросклерозом СА являются эксцентрический и концентрический типы ГЛЖ. Так, при изучении показателей, отражающих тип геометрии ЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ у больных 1-й группы отмечалась в 62,16% случаев, концентрическая ГЛЖ – в 37,84%. В то же время у лиц 2-й группы эксцентрическая ГЛЖ выявлялась в 81,25% случаев, концентрическая ГЛЖ – в 18,75% (таблица 12). В изучаемых группах распространенность нормальной геометрии ЛЖ и его концентрических изменений была сопоставимой.

Таблица 12 - Показатели ЭхоКГ у больных ХБП с наличием или отсутствием атеросклероза сонных артерий

Показатель	ХБП и атеросклероз сонных артерий (n=79)	ХБП (n=190)
Левое предсердие, см	3,58±0,46*	3,41±0,45
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,15±0,45	5,13±0,47
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,35±0,48	3,34±0,50
Фракция выброса левого желудочка, %	63,24±6,53	63,51±6,49
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,04±0,23*	0,94±0,14
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,03±0,22*	0,92±0,13
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	173,1±59,8*	160,2±40,2
Относительная толщина стенок, ед.	0,40±0,89*	0,36±0,53
Нормальная геометрия ЛЖ	3 (3,94%)	10 (5,26%)
Концентрический ремоделинг	2 (2,63%)	4 (2,22%)
Эксцентрический тип ГЛЖ	46 (62,16%)	143 (81,25%)*
Концентрический тип ГЛЖ	28 (37,84%)	33 (18,75%)*

ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; * - $p < 0,05$.

Увеличение комплекса ТИМ в СА прямо коррелировало с ИМТ ($r=0,273$; $p < 0,05$) и обратно – с рСКФ ($r = - 0,222$; $p < 0,05$). При этом признаки тесной взаимосвязи между ТИМ и фракциями липидов не были выявлены. В нашем исследовании установлена положительная взаимосвязь структурных изменений СА с типом ремоделирования ЛЖ, за исключением его нормальной геометрии. Как известно, отрицательное влияние замедления СКФ на геометрию ЛЖ начинает проявляться уже на начальных этапах ХБП.

Гипертриглицеридемия, как фактор прогрессирования хронической болезни почек и изменения геометрии левого желудочка, у больных с хронической болезнью почек

Исходя из задач исследования, была проведена оценка взаимосвязи между гипертриглицеридемией (ГТГ) и типами ремоделирования ЛЖ у 152 больных ХБП с 1 по 3-ю стадии ХБП. Из них 98 – ХБП без ГТГ (1-я подгруппа) и 54 – ХБП и ГТГ (2-я подгруппа). Доля больных с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ была существенно выше у лиц с ХБП и ГТГ (12,9% и 2,0%; $p=0,005$), а частота эксцентрического и концентрического типов ремоделирования ЛЖ в обследованных нами подгруппах была схожей. Содержание МК сыворотки крови было достоверно выше у больных с ХБП и ГТГ по сравнению с лицами ХБП без ГТГ ($0,439 \pm 0,150$ ммоль/л и $0,376 \pm 0,109$ ммоль/л; $p=0,005$). В подгруппе больных с ХБП и ГТГ число лиц с повышенным содержанием СРБ сыворотки крови оказалось существенно больше ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в показателях фильтрационной функции почек в исследуемых подгруппах получено не было.

Таблица 13 - Результаты регрессионного анализа, влияющие на величину рСКФ и ИММЛЖ в двух группах

Независимые переменные	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²			
	ХБП (n=98)		ХБП и гипертриглицеридемия (n=54)	
	R ² =12%		R ² =37%	
	β	p	β	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	0,17	0,046	-	-
Диастолическое АД, мм рт. ст.	0,12	0,045	-	-
Индекс аугментации, %	-	-	0,37	0,024
Мочевая кислота крови, ммоль/л	0,67	0,005	0,36	0,009
Холестерин ЛНП, ммоль/л	0,20	0,006	0,27	0,002
Триглицериды, ммоль/л	-	-	0,39	0,020
Индексированная масса миокарда ЛЖ, г/м ²	-	-	0,09	0,005
Независимые переменные	Индексированная масса миокарда ЛЖ, гр/м ²			
	ХБП (n=98)		ХБП + ГТГ (n=54)	
	R ² =19%		R ² =28%	
	β	p	β	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	-	-	0,31	0,016
Диастолическое АД, мм рт. ст.	-	-	0,51	0,023
Индекс аугментации, %	0,16	0,045	0,28	0,041
Мочевая кислота крови, ммоль/л	-	-	0,16	0,020
Холестерин ЛНП, ммоль/л	-	-	0,42	0,032
Триглицериды, ммоль/л	-	-	0,29	0,017
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,18	0,038	0,49	0,007

У больных с ХБП и наличием ГТГ, проживающих в городской местности, средние значение рСКФ оказались значимо ниже по сравнению с лицами, не имеющими высокие уровни ТГ в крови (соответственно $55,40 \pm 22,19$ мл/мин/1,73 м², $63,05 \pm 05$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$). У больных, проживающих в городской местности концентрация цистатина С была существенно выше, чем у лиц с ХБП при наличии ГТГ [$1,30$ ($1,11; 1,98$) мг/л и $1,08$ ($0,93; 1,62$) мг/л, $p < 0,05$]. Медиана и интерквартильный размах индекса отражения сосудистой стенки были значимо выше у больных с ХБП и ГТГ [$8,20$ ($7,50; 8,80$)% и ($7,70; 7,20; 8,30$)%; $p = 0,050$]. У больных, проживающих в сельской местности, в подгруппе ХБП и ГТГ значения рСКФ оказались значимо ниже по сравнению с лицами ХБП, не имеющими высокие уровни ТГ сыворотки крови ($57,54 \pm 25,50$ мл/мин и $67,01 \pm 25,13$ мл/мин; $p < 0,05$). Средний диаметр комплекса ТИМ был значимо больше среди больных ХБП в сочетании с ГТГ [$11,00$ ($0,8; 14,00$) мм и $12,00$ ($0,8; 13,00$) мм; $p < 0,05$]. У больных с ХБП и ГТГ по сравнению со 2-й подгруппой, толщина МЖП ($0,98 \pm 0,18$ см и $0,91 \pm 0,16$ см; $p < 0,05$) и задней стенки ЛЖ ($0,96 \pm 0,15$ см и $0,92 \pm 0,15$ см; $p < 0,05$) оказались существенно больше.

В заключение, нужно отметить, что ГТГ у больных с ХБП является потенциально модифицирующим фактором риска развития ССО и прогрессирования почечной недостаточности как у жителей городской, так и сельской местности КР. Негативные патофизиологические эффекты ГТГ были более выражены у лиц с ХБП, проживающих в сельской местности.

Выводы

1. Распространенность незначительной и умеренно сниженной расчетной СКФ (СКД-ЕРІ) в популяции жителей Кыргызской Республики составила 20,3% в городской местности и 18,6% – в сельской, а среди больных терапевтического профиля (F.J. Ноек) - 47,0 и 17,9%, соответственно.
2. Развитие и прогрессирование ХБП у жителей городской местности КР значимо чаще ассоциируются с избыточной массой тела (27,5%), гиперхолестеринемией (63,1%), анемией (84,0%), гиперурикемией (76,9%) и протеинурией (44,2%). У жителей сельской местности при ХБП С5 стадии чаще выявляются артериальная гипертензия (83,8%), ожирение (С1 24,5%) и (С2 48,1%), а также увеличение ЧСС > 80 уд/мин (31,1%).
3. У больных ХБП, проживающих в городской местности, содержание цистатина С в сыворотке крови значимо выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Высокие уровни цистатина С ассоциируются с ростом периферического и центрального АД.

4. Среди жителей городской местности, в отличие от сельчан, наиболее часто встречается повышение уровня β_2 -микроглобулина в сыворотке крови. Установлена тесная зависимость повышения уровня β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и в моче со снижением СКФ.

5. Гипергомоцистеинемия значимо чаще встречается у лиц мужского пола. Выявлена положительная взаимосвязь уровня гомоцистеина с показателем креатинина сыворотки крови и отрицательная взаимосвязь – со СКФ, а также с содержанием кальция сыворотки крови. Более низкие уровни фолиевой кислоты регистрируются при ХБП СЗ«а» стадии заболевания.

6. По мере снижения фильтрационной функции почек отмечается значительное повышение концентрации фактора роста фибробластов-23 сыворотки крови, которое ассоциируется с ростом центрального и систолического АД, ИМТ и гиперфосфатемией.

7. У больных с ХБП, проживающих в городской местности КР, отмечается существенное ухудшение жесткости сосудистой стенки. При этом, концентрации ФНО-альфа и IL-6 положительно связаны с увеличением экскреции β_2 -микроглобулина с мочой и не коррелируют с показателями ригидности сосудов. Установлена положительная связь концентрации ФНО-альфа и IL-6 с уровнем фактора роста фибробластов-23, а также обратная связь IL-10 с фактором роста фибробластов-23 среди больных сельской местности.

8. У жителей городской и сельской местности при нормальном содержании цистатина С структурная модификация ЛЖ представлена, в основном, эксцентрическим типом ГЛЖ (81,7% и 71%, соответственно). В то же время, при повышенном содержании цистатина С и сниженной СКФ регистрируется существенное ухудшение диастолической функции ЛЖ, изменение её геометрии (преимущественно представлена концентрическим типом ГЛЖ) и ускорение атеросклероза сонных артерий.

Практические рекомендации

1. При разработке медико-социальных мероприятий по борьбе с ХБП необходимо учитывать место проживания больного.

2. С целью своевременного выявления дисфункции почек, а также стратификации сердечно-сосудистого риска, при расчете СКФ, наряду с определением креатинина сыворотки крови, целесообразно исследование уровня цистатина С в сыворотке крови.

3. У больных ХБП 3-5 стадий для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и нарушений минерально-костного баланса необходимо исследовать концентрации гомоцистеина и фолиевой кислоты в сыворотке крови.

4. На преддиализной стадии ХБП, с целью своевременного выявления структурно-функциональных изменений сосудов, необходимо провести исследование уровня фактора роста фибробластов-23 и параметров центральной гемодинамики.

5. Жителям городской местности для оценки риска прогрессирования ХБП целесообразно мониторировать концентрации гемоглобина, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, а также цистатина С крови и индексов жесткости сосудистой стенки.

6. У больных ХБП на ранних стадиях заболевания и независимо от места проживания при выявлении гипертриглицеридемии необходимо проведение ЭхоКГ и ультразвуковой доплерографии сонных артерий.

Заключение

Ранняя диагностика ХБП и профилактика сердечно-сосудистых осложнений являются краеугольными камнями современной медицины. С этой целью рекомендуется оценить суммарную функцию почек с помощью определения уровня цистатина С в сыворотке крови, который значимо коррелирует со СКФ, особенно на ранних стадиях ХБП и служит маркером не только ренальной дисфункции, но и коморбидных заболеваний. Вместе с тем, повышение концентрации цистатина С в сыворотке крови ассоциируется с ростом как периферического, так и центрального АД, а также с ухудшением упруго-эластических свойств ЛЖ. В случаях избыточной массы тела, ожирения, АГ, анемии, ГХС, гипертриглицеридемии и гиперурикемии рекомендуется исследовать фильтрационную функцию почек с использованием креатинина и цистатина С сыворотки крови. В проведенном исследовании показано, что у больных ХБП, проживающих в городской местности, содержание цистатина С в сыворотке крови значимо выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Одновременно у больных с ХБП, проживающих в городской среде, регистрировалось значимое ухудшение жесткости сосудистой стенки по сравнению с жителями сельской местности. Наряду с этим, среди жителей городской местности чаще зафиксировано повышение уровня β_2 -микроглобулина в сыворотке крови. Примечательно, что существует тесная зависимость между повышением уровня β_2 -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в моче со снижением расчетной СКФ. Гипергомоцистеинемия существенно чаще встречается среди лиц с ХБП мужского пола. Существует взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина и кальцием сыворотки крови. При ХБП С3«а» стадии обнаружены достоверно низкие уровни фолиевой кислоты. По мере снижения фильтрационной функции почек значимо повышалось содержание ФРФ-23 сыворотки крови. На преддиализной стадии ХБП содержание ФРФ-23 сыворотки крови ассоциируется с ростом центрального и систолического АД, ИМТ и гиперфосфатемией. У жителей сельской местности достоверно чаще выявляются высокие уровни IL-6 и ФНО-альфа по сравнению с жителями городской местности. У жителей городской и сельской местности структурная модификация ЛЖ представлена, в основном,

эксцентрическим типом ГЛЖ. Представленные цитокиновые и сосудистые механизмы, участвующие в прогрессировании ХБП и формировании ССО позволяют определить ориентиры в разработке терапевтических возможностей лечения ХБП. Полученные данные обобщают существующие положения о факторах риска развития и прогрессирования ХБП с учетом места проживания больных. Выявленные взаимосвязи клинико-лабораторных показателей ХБП с учетом места жительства больных позволяют обобщить и разработать новые методы профилактики и/или лечения ХБП на уровне практического здравоохранения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Муркамилов И.Т.** Половые особенности сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническим гломерулонефритом на преддиализной стадии заболевания / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин** // **Терапевтический архив.** 2017.Т.89.№6.С.56-61. [Scopus]
2. **Муркамилов И.Т.** Дисфункция эндотелия и жесткость артериальной стенки: новые мишени при диабетической нефропатии / **И.Т. Муркамилов, И.С.Сабилов, В.В.Фомин, Ф.А. Юсупов** // **Терапевтический архив.** 2017.Т.89.№10.С.87-94. [Scopus]
3. **Муркамилов И.Т.** Скорость распространения пульсовой волны как новый фактор риска прогрессирования хронической болезни почек / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, Ф.А. Юсупов** // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** 2017.Т.16.№ 4.С.83-87. [Scopus]
4. **Муркамилов И.Т.** Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, Ж.А.Муркамилова, К.А. Айтбаев, З.Р. Райимжанов** // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2018.Т.118.№9.С.10-16. [Scopus]
5. **Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь ремоделирования сонных артерий и геометрии левого желудочка у вольных с хроническим гломерулонефритом / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, А.Ш.Сарыбаев, В.В.Фомин, И.Г. Гордеев, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А.Юсупов** // **Кардиология.** 2018.Т.58.№4.С.45-52. [Scopus]
6. **Муркамилов И.Т.** Гендерные особенности нарушений состава липидов сыворотки крови у больных с хронической патологией почек / **И.Т.Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В.Фомин, Ж.А. Муркамилова, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов, З.А. Айдаров** // **Клиническая лабораторная диагностика.**2018.Т.63.№3.С.152-158. [Scopus]
7. **Муркамилов И.Т.** Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия / **К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, З.Р. Райимжанов, Ф.А. Юсупов, З.А. Айдаров** // **Клиническая медицина.** 2018.Т.96.№4.С.314-320.

8. **Муркамилов И.** Гендерные особенности структурно-функциональных изменений миокарда у больных хроническим гломерулонефритом на додиализной стадии заболевания / **И.Муркамилов, К. Айтбаев, В. Фомин, З. Райимжанов, Н. Реджапова, Ф. Юсупов, З. Айдаров // Врач.** 2018.Т.29.№1.С.9-13.
10. **Муркамилов И.Т.** Содержание цистатина С плазмы крови и его взаимосвязь с аугментационным индексом и центральным артериальным давлением у пациентов терапевтического профиля / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, И.С. Сабилов // Клиническая нефрология.** 2018.№3.С.31-40.
11. **Муркамилов И.Т.** Цитокины и артериальная жесткость на ранней стадии хронической болезни почек: взаимосвязь и прогностическая роль / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В.Фомин, Ж.А. Муркамилова, И.С. Сабилов // Клиническая нефрология.** 2018.№4.С.25-32.
12. **Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, К.А. Айтбаев, Ж.А. Муркамилова // Терапевтический архив.** 2019.Т.91.№6.С.93-99. [Scopus]
13. **Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, А.И. Сабирова, Л.Г. Цой, К.А. Айтбаев, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2019.Т.119.№6.С.65-71. [Scopus]
14. **Муркамилов И.Т.** Двусторонние кардиоренальные взаимоотношения в организме пациентов при нефротическом синдроме / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, К.А. Айтбаев, Ж.А. Муркамилова, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов // Клиническая лабораторная диагностика.** 2019.Т.64.№4.С.196-203. [Scopus]
15. **Муркамилов И.Т.** Изучение возможностей использования расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации в зависимости от нозологического типа социальнозначимых заболеваний / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова // Клиническая нефрология.** 2019.№1.С.32-41.
16. **Муркамилов И.Т.** Гендерные особенности кардиоренальных взаимоотношений и цитокинового статуса у больных хронической болезнью почек / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин // Клиническая нефрология.** 2019.№2.С.20-26.
17. **Муркамилов И.Т.** Распространенность, клинико-функциональная характеристика хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике / **И.Т. Муркамилов // Клиническая нефрология.** 2019.№4.С.5-10.
18. **Муркамилов И.Т.** Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6 / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова,**

И.С. Сабилов, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов // **Архивъ внутренней медицины**. 2019.Т.50.№6.С.428-433.

19.**Муркамилов И.Т.** Цистатин С как маркер хронической болезни почек / **И.Т. Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова // **Терапия**. 2019.Т.30.№4.С.57-62.

20.**Муркамилов И.Т.** Факторы риска развития инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек: современное состояние проблемы / **И.Т. Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, З.Р. Райимжанов, А.И. Счастливленко // **Казанский медицинский журнал**. 2020.Т.101.№6.С.825-833.

21.**Муркамилов И.** Роль провоспалительных цитокинов в развитии почечной дисфункции / **И. Муркамилов**, И. Сабилов, К. Айтбаев, В. Фомин // **Врач**. 2020.Т.31.№2.С.33-37.

22.**Муркамилов И.Т.** Лечение минерально-костных нарушений при хронической болезни почек / **И.Т.Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин // **Клиническая фармакология и терапия**. 2020.Т.29.№4.С.85-90.

23.**Муркамилов И.Т.** Современные методы замедления прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете II типа / **И.Т.Муркамилов**, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, З.Р. Райимжанов // **Вестник современной клинической медицины**. 2020.Т.13.№4.С.76-85.

24.**Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с хронической болезнью почек / **И.Т. Муркамилов** // **Клиническая нефрология**. 2020.№1.С.33-38.

25.**Murkamilov I.T.** Gender Features of the Prevalence, Development and Progression of Left Ventricle Hypertrophy in Chronic Kidney Disease / **Murkamilov I.T.**, Sabirov I.S., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Aitbaev K.A., Yusupov F.A., Redzhapova N.A., Rayimzhanov Z.R., Aidarov Z.A. // *Journal of Integrative Cardiology Open Access* doi: 10.31487/j.JICOA.2020.02.06

26.**Муркамилов И.Т.** Двухнаправленность факторов сердечно-сосудистого риска при мочекаменной болезни: современное состояние проблемы / **И.Т. Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, А.И. Счастливленко // **Урология**. 2021.№4.С.132-137. [Scopus]

27.**Муркамилов И.Т.** Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска. **И.Т.Муркамилов**, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, И.О. Кудайбергенова, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* /. 2021.Т.77.№1.С.3-11.

28.**Муркамилов И.Т.** Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии / К.А. Айтбаев, **И.Т. Муркамилов**, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов // **Нефрология**. 2021.Т.25.№2.С.35-42. [Scopus]

29.**Муркамилов И.Т.** Цистатин С, жесткость артерий и параметры эхокардиографии у пациентов с болезнями органов дыхания / **И.Т. Муркамилов**, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, К.А.

Айтбаев, А.И. Счастливленко, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов // **Пульмонология**. 2021.Т.31.№4.С.407-417. [Scopus]

30. **Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь фактора некроза опухоли-а и интерлейкина-10 с ремоделированием левого желудочка при почечной недостаточности / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, И.О. Кудайбергенова, Ф.А. Юсупов** // **Клиническая нефрология**. 2021.Т.13.№1.С.56-62.

31. **Муркамилов И.Т.** Гомоцистеин и фолиевая кислота при хронической болезни почек: клинико-прогностическая значимость / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, И.О. Кудайбергенова** // **Клиническая нефрология**. 2021.№3.С.49-56.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГГЦ – гипергомоцистеинемия

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГТГ – гипертриглицеридемия

ГХС – гиперхолестеринемия

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КР – Кыргызская Республика

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МК – мочевая кислота

НОНР – научное общество нефрологов России

ОТС – относительная толщина стенки

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РФ – Российская Федерация

СА – сонные артерии

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТИМ – толщина интима-медиа
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТСХБП – терминальная стадия хронической болезни почек
ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа
ФРФ-23 – фактор роста фибробластов-23
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХС – холестерин
ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦАД – центральное аортальное давление
ЦВБ – цереброваскулярные болезни
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография
Aix – индекс аугментации
СКД-ЕРІ - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ІЛ – интерлейкины
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study
Е/А - отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий
DT - время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ