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

На правах рукописи

Голоева Виктория Герсановна

РОЛЬ УРЕМИЧЕСКОГО ТОКСИНА ИНДОКСИЛ СУЛЬФАТА И ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Ремизов Олег Валерьевич

Владикавказ- 2024г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 5

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, СВЯЗАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ УРЕМИЧЕСКОГО ТОКСИНА ИНДОКСИЛ СУЛЬФАТА И ВОСПАЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... **12**

1.1 Хроническая болезнь почек – глобальная проблема современного здравоохранения..... 12

1.2 Особенности поражения сердчено-сосудистой системы при хронической болезни почек 15

1.3 Роль и особенности развития кальцификации сосудов и структур сердца, связанной с хронической патологией почек 20

1.4 Персистирующее воспаление и сердечно-сосудистая кальцификация при хронической болезни почек 25

1.5 Изменения интестинально-ренального взаимодействия по мере прогрессирования хронической почечной недостаточности 30

1.6 Индоксил сульфат как фактор кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений, связанных с хронической болезнью почек..... 33

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...39

2.1 Дизайн исследования..... 39

2.2 Клиническая характеристика больных 40

2.3 Лабораторные методы исследования..... 40

2.4 Методы инструментального исследования 43

2.5 Проводимая консервативная и диализная терапия больных с хронической болезнью почек..... 44

2.6 Статистический анализ полученных данных 45

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: РОЛЬ УРЕМИЧЕСКОГО ТОКСИНА ИНДОКСИЛ СУЛЬФАТА И ВОСПАЛЕНИЯ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)**..... 45**

3.1 Данные клинического, лабораторного и инструментального обследования группы больных в целом на начало исследования 46

3.2 Клиническая характеристика группы пациентов в целом 49

3.3 Корреляции между показателями минерально-костного метаболизма и сердечно-сосудистой системы в группах пациентов, выделенных в зависимости от тяжести поражения ЛЖ и аорты 52

3.4 Особенности изменения системного кровотока и ремоделирования сердца и аорты по мере прогрессирования ХБП 60

3.5 Изменения гемопоэза и обмена железа в общей группе пациентов по мере прогрессирования хронической болезни почек (С1-С5Д) 61

3.6 Взаимозависимость между медиаторами воспаления, ИС, функциональным состоянием почек и параметрами ЛЖ и аорты при ХБП..... 62

3.6.1 Взаимосвязи между показателями персистирующего воспаления, функцией почек и морфо-функциональнными параметрами левого желудочка и аорты 63

3.6.2 Корреляционный анализ между сывороточным содержанием ИС, функциональным состоянием почек и показателями сердца и аорты 63

3.7 Многофакторный корреляционно-регрессионный анализ взаимосвязей между параметрами воспаления, ИС ипоказателями ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты 73

3.7.1 Корреляционный анализ между изменениями сывороточного уровня ИС, параметрами воспаления и морфофункциональными показателями ЛЖ и аорты 73

3.7.2 Многофакторный регрессионный анализ влияния ИС, медиаторов воспаления и почечной недостаточности на процессы ремоделирования ЛЖ и аорты в условиях прогрессирования ХБП 76

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 80
ВЫВОДЫ 91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 92
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Более 14 процентов жителей Земли страдают хронической болезнью почек (ХБП). При этом около половины больных с 3-5 стадиями ХБП умирают от кардиоваскулярных осложнений [43, 93]. Наличие сосудистой кальцификации (СК) значительно увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [25, 99]. В общей популяции число больных с СК увеличивается с возрастом [61], но значительно ускоряется [1, 80] и гораздо чаще встречается у пациентов с ХБП. Почти у всех больных с 5-й стадией ХБП определяется кальцификация клапанного аппарата сердца [32,40, 50]. Уремия является осложнением ХБП и определяется как накопление растворенных веществ, в норме экскретируемых почками. Неполное удаление органических соединений приводит к накоплению уремических токсинов (УТ), которым отводят решающую роль в прогрессировании ХБП и ССО. На сегодняшний день Европейской рабочей группой по уремическим токсинам (EUTox) идентифицировано и классифицировано более 100 видов уремических токсинов [59]. Один из наиболее исследуемых и привлекающих внимание УТ индоксил сульфат (ИС), высокий синтез которого связывают с изменениями нормальной микрофлоры кишечника. С развитием ХБП уровень ИС в крови растет, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование ХБП [64]. ИС проявляет нефротоксичность за счет образования активных форм кислорода (АФК), истощения антиоксидантных систем, индукции фиброза и воспаления [70]. ИС также связан с ССО и коррелирует со смертностью и сопутствующими осложнениями, такими как СК, жесткость сосудов и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [122, 144].

Степень разработанности темы исследования

Показано, что кардиоваскулярные осложнения при ХБП тесно связаны с СК, развивающейся в результате характерных для хронической почечной патологии изменений минерально-костного метаболизма с избыточным накоплением в крови ионов Са и Р, что, как считают, на более поздних стадиях ХБП играет существенную роль в переходе сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) от сократительного фенотипа к остеогенному. При этом ИС отводят роль прямого прогипертрофического, профиброзного и провоспалительного фактора влияния на гладкомышечные клетки сосудов эластического типа и клетки миокарда, контролируемого митоген- активируемой протеинкиназой (МАРК) [59, 154]. Наряду с этим в последние годы цитокины, такие как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), представляющие собой средние молекулы, вызывают значительный интерес в качестве уремических токсинов из-за их участия в возникновении воспаления, способствующего развитию ССО при ХБП. При этом маркеры воспаления и ИС, их взаимодействия, влияние на СК и ССО при ХБП в достаточной мере не изучены.

В этой связи представляется актуальным исследование и уточнение характера и механизмов развития ССО при ХБП, обусловленных процессами сосудистой кальцификации, степени участия в них индоксил сульфата и хронического воспаления.

Цель исследования

Выявить роль уремического токсина кишечного происхождения индоксил сульфата и хронического персистирующего воспаления в развитии кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек.

Задачи исследования

1.Установить характер поражения структур сердца и аорты на всех стадиях хронической болезни почек.

2.Уточнить роль изменений минерально-костного обмена в развитии сердечно-сосудистых осложнений по мере прогрессирования хронической болезни почек.

3.Определить участие хронического воспаления в развитии кардиоваскулярных осложнений на разных стадиях хронической болезни почек.

4.Исследовать роль уремического токсина индоксил сульфата в возникновении кардиоваскулярных осложнений при развитии хронической болезни почек.

5.Оценить значение взаимосвязей сывороточного содержания индоксил сульфата, медиаторов воспаления, показателей минерально-костного обмена и параметров кардиоваскулярной системы в процессах прогрессирования хронической болезни почек

Научная новизна исследования

Впервые выявлено, что наиболее выраженные изменения параметров сердечно-сосудистой системы соответствовали наивысшим уровням содержания в крови уремического токсина – индоксил сульфата.

Впервые выявлено, что отклонения параметров левого желудочка и аорты статистически достоверно связаны с наивысшими сывороточными концентрациями ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α.

Впервые установлено сходство в отклонениях концентраций ИС, показателей хронического воспаления, параметров минерально-костного метаболизма и показателей ССС при разных патогенетических вариантах ХБП и их тесная прямая зависимость, прежде всего, от тяжести уремии.

Впервые установленная достоверная связь между уровнем ИС и параметрами воспаления говорит о возможном взаимном потенцирующем действии индоксил сульфата и факторов воспаления при ХБП.

Впервые установленная достоверная связь между уровнем ИС и параметрами воспаления говорит о возможном взаимном потенцирующем действии ИС и факторов воспаления при ХБП.

Впервые выявлено, что прогностическое значение ИС и показателей хронического воспаления меняется относительно выраженности морфофункциональных изменений сердца и аорты по мере прогрессирования почечной недостаточности.

Впервые показано, что воздействие таких факторов, как артериальное давление, возраст, установленное многофакторным корреляционным анализом, особенно выраженно на ранних стадиях ХБП (С1-С2).

Впервые установлено, что ИС и хроническое персистирующее воспаление, играющие значительную роль в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений на ранних стадиях ХБП, на поздних стадиях уменьшают свое воздействие, уступая место прогрессирующей почечной недостаточности со снижением скорости клубочковой фильтрации и ростом концентрации сывороточного креатинина.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Сосудистая кальцификация является фактором высокого риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. Установлено, что концентрация в крови ИС достоверно увеличивалась по мере снижения функции почек, достигая максимальных значений при терминальной стадии ХБП. Концентрация ИС прямо тесно коррелирует с тяжестью кардиоваскулярных осложнений, кальцификацией сосудов с ростом их ригидности, выраженностью ГЛЖ и ХСН у больных с прогрессирующей ХБП. Повышенные уровни ИММЛЖ и параметры аорты (Vps) прямо коррелировали с концентрацией в крови индоксил сульфата в общей группе больных, что было особенно демонстративно у пациентов с выраженными и тяжелыми морфо -функциональными изменениями миокарда левого желудочка. Установлено, что индоксил сульфат оказывает негативное воздействие как на миокард, так и сосудистую стенку.

Практическое значение работы связано с тем, что высокие уровни ИС и медиаторов воспаления могут расцениваться как предикторы нарастающих морфо -функциональных изменений левого желудочка и аорты. Изучение

роли изменений уровней ИС, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α при различных этио-патогенетических вариантах и на разных стадиях ХБП будет способствовать установлению нефро- и кардиопротективной эффективности их нормализации.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование является прикладной научной работой, посвященной изучению и уточнению клинических особенностей и механизмов развития кардиоваскулярных осложнений на разных стадиях ХБП. Исследование предполагает перспективу изучения потенциальных возможностей предотвращения и коррекции ССО, связанных с активацией хронического персистирующего воспаления, характерного для ХБП, и накоплением уремического токсина ИС вследствие прогрессирующего снижения функции почек при ХБП. Методология исследования включала в себя общенаучные и специальные методы: анализ современных отечественных и зарубежных научных работ по теме настоящей работы. Субъектом обследования стали пациенты с ХБП, в том числе с диабетической нефропатией, число больных с которой неуклонно растет. Предметы исследования включали уремический токсин ИС, показатели воспаления и минерально-костного метаболизма, ультразвуковые данные аорты и ЛЖ, данные гемопоэза и системной гемодинамики.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1.У более чем 80% пациентов с хронической болезнью почек выявляются кардиоваскулярные осложнения, выраженность которых достоверно и прямо коррелирует со степенью снижения функции почек и другими клинико-лабораторными проявлениями почечной недостаточности.

2.Тяжесть выявленных сердечно-сосудистых осложнений, включая различную выраженность гипертрофии левого желудочка и ригидности аорты, тесно связана с выраженностью изменений изучаемых параметров воспаления и ИС, что свидетельствует о существенной роли хронического

персистирующего воспаления и уремического токсина ИС в развитии патологии сердца и сосудов при хронической болезни почек.

3.Существует прямая достоверная корреляция между выраженностью ССО, нарушениями минерально-костного метаболизма, измененными параметрами воспаления, содержанием ИС и изменениями функционального состояния почек при прогрессировании ХБП.

Достоверность исследования

Достоверность выполненной работы подтверждают необходимое количество наблюдений, использованные принципы доказательной медицины, высокоинформативная методология исследовательской работы, включающей адекватный статистический анализ. Выводы и практические рекомендации являются логическим итогом выполненной научной работы.

Личный вклад автора в получении научных результатов

В результате изучения отечественной и зарубежной литературы автором разработана программа диссертационной работы с учетом актуальности исследования и возможности его практического применения. Автор отбирал группу исследуемых больных и сопоставимую группу контроля из здоровых лиц, участвовал или самостоятельно проводил запланированные клинико- лабораторные и инструментальные исследования, предусмотренные в настоящей работе, включая методы иммуноферментного анализа, участвовал в лечении больных. Автор систематизировал данные проведенного исследования, написал диссертацию и автореферат, статьи и доклады на научные конференции.

Применение результатов исследования в практике

Клиническое применение полученные данные нашли в нефрологической службе ГБУЗ «Пригородной центральной районной больницы», используются в учебной работе кафедр внутренних болезней №1 и №5 ГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр внутренних болезней №5, №1, № 4 и кафедры патологической физиологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии 25.06.2024г. (протокол №17).

Материалы исследования доложены: на научно-практических конференциях:

1.«Сердце Кавказа - мультидисциплинарный консилиум в кардиологии» Владикавказ, 2023г.

2. «Молодые ученые в медицине». Владикавказ,2023г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности-3.1.18-внутренние болезни, результаты исследования-области исследований специальностей, пунктам 2,3 и 5 паспорта внутренних болезней.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, СВЯЗАННЫХ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ УРЕМИЧЕСКОГО ТОКСИНА ИНДОКСИЛ СУЛЬФАТА И ВОСПАЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Хроническая болезнь почек – глобальная проблема современного здравоохранения

ХБП остается в значительной степени недооцененной и растущей проблемой общественного здравоохранения. ХБП прогрессирующее заболевание, поражающее, по данным крупных когортных исследований, более 13,4 % населения Земли и достигающее около 900 миллионов человек [33, 160]. Почти 90% из примерно 37 миллионов взрослых в США, страдающих ХБП, не знают о своем состоянии. Примерно каждый десятый взрослый человек в Европе страдает ХБП. По последним оценкам, 100 миллионов человек в Европе живут с этим хроническим прогрессирующим заболеванием, и еще 300 миллионов человек находятся в группе риска [53, 159].

Ежегодно ХБП преждевременно уносит миллионы жизней и обходится европейским системам здравоохранения примерно в 140 млрд евро.

Инерция в своевременном распознавании ХБП является множителем заболевания, часто приводя к хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ранней смерти больных [3, 43, 111]. Более раннее выявление и вмешательство могли бы значительно снизить средние годовые расходы на лечение до 67 644 на диализной стадии - 5Д. При ХБП, осложненной ХСН, среднегодовые медицинские затраты увеличиваются с 19 231 до 72 858 долларов США на С5Д. Отсутствие точных данных о распространенности ХБП в России связывают со стадийностью заболевания и бессимптомным течением ранних стадий. Тем не менее,

существуют сведения о том, что в России ХБП выявляется как минимум у 1/3 больных с ХСН, а почечная недостаточность диагностируется у 36% больных 60-ти лет и выше, что связывают с ХБП как частым осложнением сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ), которыми в большей степени страдают пожилые люди. По данным ряда исследований, ДН составляет 30—50% всех случаев ХБП и охватывает 285 млн человек в мире. Что касается финансового бремени, то в РФ средние затраты в год (с учетом всех условий оказания медицинской помощи) составляют от 485 до 5068 рублей для С1-С5 (додиализной) и 647 697 рублей С5Д (диализной) стадии ХБП [38, 160]. При диагностике и оценке стадии ХБП используются предлагаемые KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) пути: рСКФ, определяемая с применением формулы CKD-EPI 2021 (без учета расы) и с учетом потери с мочой альбумина в течении суток (мг/сутки) в нашей стране или показателя альбумин/креатинин в моче (uACR), чаще используемого в зарубежной литературе. Диагноз ХБП ставится при рСКФ < 60 мл/мин/1,73м2 или других проявлениях патологии почек, не проходящие в трехмесячный период и далее. Одним из первых проявлений почечных заболеваний является, по мнению большинства исследователей и клиницистов, показатель альбумин/креатинин мочи >30мг/г или потеря альбумина >10-30 мг/сутки (клинические рекомендации по нефрологии 2024 года). Классификация ХБП, представленная в последнем варианте рабочей группой KDIGO в 2023 году, предлагает 5 стадий в зависимости от СКФ: С1 стадия – повреждение почек со СКФ >90мл/мин/1,73м2; С2 – 60-89; С3а – 45-59; С3б – 30-44; С4 – 15-29; С5 – СКФ <15 мл/мин/1,73м2. Основными причинами ХБП являются СД и АГ, реже – гломерулонефриты, поликистозная болезнь и другие. Распространенность ХБП неуклонно растет, однако смертность от нее, по статистическим данным, относительно низкая, что объясняется

использованием заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почки), а также тем, что собственно причиной летальных исходов как на диализном, так и на додиализном периоде, чаще всего становятся ССО [27, 158].

Недостаточно эффективное выявление и лечение умножает число больных ХБП, ведет к развитию сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и преждевременной смерти. Более половины больных с ХБП умирают от кардиоваскулярной патологии еще до достижения терминальной почечной недостаточности [112]. Своевременная диагностика и лечение позволяют предотвратить или уменьшить скорость прогрессирования почечной недостаточности, тем самым улучшая результаты и снижая затраты на лечение, связанное с кардиоваскулярными осложнениями при ХБП [33, 36]. При этом возможности нефропротективной терапии, позволяющей на ранних стадиях замедлить или даже предотвратить развитие ХБП, используются недостаточно эффективно. В этой связи в клинике снижение СКФ или повышение уровня альбумина в моче должны быть расценены как ранние маркеры субклинического течения ХБП.

Лечение ХБП направлено, прежде всего, на снижение скорости прогрессирования почечной недостаточности и риска сопутствующих осложнений, таких как ССО, анемия, минерально-костные нарушения, метаболический ацидоз. Наряду с традиционными нефро- и

кардиопротективными препаратами, такими как АПФ-ингибиторы, сартаны, стали доступны новые, научно обоснованные методы лечения, такие как использование ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2типа, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида, показавшие свою действенность в предупреждении развития тяжелых кардиоваскулярных заболеваний при ХБП [2, 163, 78].

1.2 Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек

Сердечно-сосудистые осложнения и смертность непропорционально сильно влияют на лиц с ХБП, а инструменты прогнозирования риска, разработанные для населения в целом (без ХБП), могут недооценивать риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний или сердечной недостаточности в популяциях с ХБП. Абсолютный риск используется для определения соответствия критериям фармакологической терапии, модифицирующей заболевание, в рекомендациях по сердечно-сосудистым заболеваниям, а недооценка риска может привести к неоптимальному лечению людей с ХБП, закрепляя предвзятости («ренализм»), которые существовали более трех десятилетия [20, 54].

Кардиоренальный синдром (КРС) охватывает целый спектр заболеваний, затрагивающих сердечно-сосудистую систему и почки. То есть КРС это взаимосвязь функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек на нескольких уровнях, к коим относятся гемодинамические связи между сердечной недостаточностью и реакцией почек, и наоборот, а также изменения нейрогормональных маркеров и молекулярных сигнатур воспаления, характерных для его клинических фенотипов. В этой связи была предложена классификация кардиоренального синдрома, основанная на различных клинических проявлениях, независимо от первоначального повреждения органа, которая включала в себя нарушения гемодинамики, уремические, нейрогуморальные изменения, патологию гемопоэза и минерально-костные нарушения, хроническое персистирующее воспаление, особенно при ухудшении нутритивного статуса [48, 120].

Также при КРС установлен ряд других механизмов, утяжеляющих патологию ССС или почек, основными из которых являются хроническое воспаление, дисбаланс в соотношении активных форм кислорода/выработки оксида азота и стойкая активация РААС [150]. Циркулирующие уровни ФНО- α, IL-1 и IL-6, которые повышены в экспериментальных моделях острого повреждения почек, оказывают прямое кардиодепрессивное действие, прежде всего – снижение ФВ ЛЖ. Уремическая кардиомиопатия (КРС 4-го типа) характеризуется значительным развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), на которую влияет множество факторов, в том числе морфогенетический белок, тесно связанный с ремоделированием костной ткани и кардиоваскулярными осложнениями при ХБП фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) [3, 129]. Кроме того, установленной взаимосвязи ГЛЖ с разреженной плотностью капилляров, наблюдаемой преимущественно в центральном эндокарде и ведущей к микрососудистой ишемии, придают существенное значение в развитии уремической кардиомиопатии. Изменения эндотелиальных клеток, связанные с их растяжением в связи с застойными явлениями в периферических венах, ведут к трансформации эндотелия сосудов из неподвижного в провоспалительный, что подчеркивает важность устранения застойных явлений при КРС помимо его гемодинамических эффектов [19]. Наконец, появляются данные о взаимодействии между сердечными и почечными дендритными клетками, которые играют центральную роль во врожденных и адаптивных иммунных реакциях в контексте КРС [43, 28].

Сочетание взаимовлияния сердца и почек в рамках КРС в значительной мере зависит от сохранности функционального состояния почек (в частности, стадии ХБП). Так, на ранних стадиях (С1-С3а) отмечается меньшая степень поражения ССС чем у «диализных» больных

при любом виде заместительной почечной терапии (ЗПТ), что становится явным уже при СКФ меньше 60мл/мин/1,73м² [12, 126].

Связь ранних стадий ХБП с различной степенью сердечной недостаточности была установлена и в популяционном исследовании риска атеросклероза в сообществах (ARIC) [157], которое было сосредоточено на ССО примерно у пятнадцати тысяч пациентов (без лиц с предшествовавшей хронической сердечной недостаточностью - ХСН). Полученные результаты позволили установить статистически достоверное прогрессирование ХСН при рСКФ<60 мл/мин. В исследовании R. N. Foley et al. наблюдали за 596 пациентами, получавшими гемодиализ, у которых ранее не выявляли сердечно-сосудистых заболеваний, для выяснения наличия корреляции частоты ГЛЖ с продолжительностью диализа; у 62% пациентов был повышен индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и объем ЛЖ, а у 49% из них развилась явная ХСН [107]. Эхокардиографические критерии, такие как снижение фракции выброса (ФВ) и увеличение конечно-систолического и конечно- диастолического объемов ЛЖ часто отмечаются на ранних стадиях ХБП с их прогрессированием вплоть до тХПН [8].

Патофизиологические факторы, участвующие в формировании ГЛЖ у больных при всех стадиях ХБП, включая терминальную хроническую почечную недостаточность (тХПН), обычно делят на 3 категории :1 - связанные с постнагрузкой, 2 - связанные с преднагрузкой и 3 - не связанные с постнагрузкой или преднагрузкой. Постнагрузка обусловлена увеличением системного артериального сопротивления, повышенным артериальным давлением и снижением податливости крупных сосудов. Преднагрузка обусловлена увеличением объема циркулирующей крови, недостаточностью клапанного аппарата сердца. Смешанный тип ГЛЖ связан с существенным ростом толщины стенок ЛЖ и растяжением его

полости, что относят к сочетанному влиянию на сердечную мышцу перегрузки как давлением, так и объемом [37, 78].

Окислительный стресс (ОС) и активация ксантиноксидазы, а также путь фосфодиэстеразы-5 могут быть вовлечены в развитие ГЛЖ, что продемонстрировано фармакологическими эффектами терапии силденафилом (мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы-5), которая уменьшает ГЛЖ [55]. Установлено, что терапия кальцимиметиками может вызвать регресс сердечного фиброза, не влияя на массу ЛЖ [164]. Среди факторов, связанных с увеличенной преднагрузкой, следует также выделить вторичную анемию. Кроме того, ГЛЖ также может способствовать дефицит железа, эритропоэтина и витамина Д, нарушение всасывания железа вследствие поражения слизистой желудка при ХБП, что распознается по довольно частому обнаружению у пациентов, находящихся на гемодиализе, снижения коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) [162]. C. Y. Hsu et al. установили тот факт, что «средние значения гематокрита (Ht) снижались при СКФ <60 мл/мин у мужчин и <40 мл/мин у женщин. Снижение Hct < 33% отмечалось у больных при СКФ < 30 мл/мин у женщин и <20 мл/мин у мужчин». Кроме того, C. Y. Hsu et al. опубликовали отдельное исследование, в котором использовалось третье Национальное обследование состояния здоровья и питания (NHANES III). Среди 15971 лиц анемия, определяемая по уровню гемоглобина (Hb) <12 г/дл у лиц мужского пола и <11 г/дл у лиц женского пола, более часто встречалась при СКФ <70 мл/мин и <50 мл/мин у лиц мужского и женского пола [94]. Так, R. N. Foley et al. обнаружили, что «наиболее четкой связью между анемией и ССЗ представляется развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), что ГЛЖ присутствует у 73,9% пациентов, впервые получавших диализную терапию.

Это важно отметить, так как ГЛЖ сильно и независимо связана с повышенным риском смерти» [130]. D. S. Silverberg et al. исследовали когорту из 78 пациентов, находящихся на гемодиализе. Была продемонстрирована сильная прямая связь между тяжестью анемии и ГЛЖ [122,137].

Одну из наиболее важных ролей в развитии ССО играет сосудистая кальцификация, широко распространенная у пациентов с ХБП, включая лиц молодого возраста,—с тХПН, в том числе у лиц без таких общепризнанных факторов риска ССО, как артериальная гипертензия или нарушения липидного обмена [33]. СК, выявляемая в артериях эластического типа (аорта, коронарные артерии), вызывает снижение податливости сосудов, ухудшение кровотока, снижение демпфирующей функции аорты и артерий и ведет к существенному росту заболеваемости и смертности, связанных с ССО [133, 136].

Лечение больных с КРС, вместе с ранее применявшимися средствами, такими как противозастойные препараты, и методами, связанными с уменьшением избыточного объема внеклеточной жидкости (диуретики, ультрафильтрация), ингибирование РААС при хроническом КРС (иАПФ/БРА), включает такие относительно новые препараты, такие как комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы/ингибирования неприлизина (сакубитрил/валсартан и омапатрилат), давшие возможность изучить комбинированный подход к блокаде РААС и вазодилататорам по сравнению с только блокадой РААС. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 являются одним из новых классов сахароснижающих препаратов, которые продемонстрировали хорошие результаты в многоцентровом рандомизированном исследовании сердечно-сосудистой безопасности EMPA- REG OUTCOME (Исследование сердечно-сосудистых исходов при использовании эмпаглифлозина при сахарном диабете 2 типа) [166].

1.3 Роль и особенности развития кальцификации сосудов и структур сердца, связанной с хронической болезнью почек

Сосудистая кальцификция (СК) – сложный процесс эктопической кальцификации и важный показатель повышенного риска развития ХБП, СД, атеросклероза, других заболеваний. СК также является ключевым фактором высокой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений ХБП [50]. В этой связи выяснение патогенеза СК имеет большое клиническое значение. Для СК характерно отложение минерального кальция в виде кальций-фосфатного комплекса в системе сосудистой стенки; патогенез и прогрессирование СК очень похожи на таковые при костеобразовании [54, 121]. Как СК, так и процессы образования костной ткани, тесно связаны в усиленной деятельностью белков костного матрикса факторов, оказывающих значительное влияние на СК, и активацию ряда сигнальных путей в различных клетках, в том числе СГМК, макрофаги и эндотелиальные клетки (ЭК). В настоящее время понимание патогенеза СК включает старение хроническое воспаление, дисбаланс кальция и фосфора, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию. Установлено, что эктопическая кальцификация сосудистой стенки часто связана со снижением плотности костной ткани или нарушением костного метаболизма - явление, встречающееся в основном у женщин в постменопаузе и пациентов с ХБП и остеопорозом [87]. Индуцирующие факторы и механизмы СК представляют собой сложный процесс, и многочисленные исследования ex vivo и in vivo подтвердили, что СК очень похожа на формирование кости с точки зрения патогенеза и прогрессирования [54, 121]. К факторам, индуцирующим кальцификацию сосудов, относят вмешательства внутренней и внешней среды (старческий возраст, сахарный диабет, хронические заболевания почек, избыток

свободных радикалов кислорода, хроническое персистирующее, не связанное с бактериальной инфекцией, воспаление. Выявлено, что среди активно изучаемых параметров воспаления - фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и-интерлейкин-1β (IL-1β) - вызывают эндотелиально-мезенхимальную трансформацию клеток (EndMT) посредством активации деятельности рецептора BMP (bone morphogenetic protein - костный морфогенетический белок) [51, 147].

При хронической патологии почек, связанной с СД и представленной диабетической нефропатией (ДН), избыток сахара в крови и нарушения ионного состава крови, прежде всего ионов Са и Р, ведут, как ранее установлено значительным рядом исследований, к морфо-функциональному разрушению клеток эндотелия. При этом кальцифицированные сосудистые клетки реагируют на сигналы участвующего в процессах кальцификации известного сигнального пути Wnt, что также ведет к СК [78, 151].

При ХБП дисбаланс ионов Са и Р способствует нарушению функций митохондрий, избыточному образованию активных форм кислорода (АФК) с развитием окислительного стресса (ОС) и воспаления, трансформации СГМК в остеобластоподобные клетки, и ведет, в конечном итоге, к СК. Значительный ряд исследований предполагает выраженное взаимовлияние изменений минерально-костного обмена - признанной основы СК - с прогрессированием ХБП на всех стадиях, включая самые ранние. Установлено, что СК - разрушительный процесс, связанный с отложением ионов Са и Р, их соединений в интимальном и медиальном слоях артерий или в обоих сосудистых слоях [78, 121, 136].

В зависимости от механизма формирования и локализации СК можно классифицировать как интимальную или медиальную [50, 76, 152]. Кальцификация интимы происходит во внутреннем слое артериальной стенки, наиболее часто связана с атеросклеротическими процессами при

дислипидемии, активацией и проникновением в повреждаемые участки сосудов макрофагов с поддержанием невыраженного воспаления, миграцией гладкомышечных клеток и пролиферацией или трансдифференцировкой остеобластоподобных клеток. Медиальная кальцификация (также известная как «медиальный склероз Монкеберга») возникает в медиальном слое и обычно наблюдается у пожилых пациентов или пациентов с СД, ХБП или дислипидемией. Кальцификация медии также связана с нарушениями минерального обмена, аналогичными внутримембранозному костеобразованию [109]. В целом процесс двух типов кальцификации аналогичен трансформации гладкомышечных клеток в костные и хрящеподобные клетки посредством отложения кальция в СГМК [109]. Снижение сосудистой податливости является общей характеристикой обоих типов кальцификации. Независимо от того, образуется ли бляшка в результате атеросклероза, кальцификации интимы или медиального отложения минерализованных кристаллов, общие молекулярные сигнальные пути для обоих механизмов связаны с активацией BMP2 и транскрипционного фактора Runx2, регулирующими механизмы образования костной ткани [91, 158].

СК является сложным механизмом, в котором выявлены процессы отложения в сосудистой стенке минералов, прежде всего, кальция и фосфора (т.е. минеральная стадия), а также жестко контролируемым клеточным процессом, в значительной мере повторяющем процессы образования кости (т. е. клеточная стадия) [44, 59].

По мере прогрессирования ХБП снижается эскреция Р почками, повышается реабсорбция Р в проксимальных канальцах, что ведет к развитию гиперфосфатемии - ведущего фактора СК [17, 162].

Несмотря на то, что длительное время избыточное содержание фосфора в крови расценивалось как ведущий фактор риска СК при ХБП, в

последние годы считается доказанной не менее значимая роль гиперкальциемии [74, 92].

В стенке сосудов избыточное содержание кальция и фосфора способствует остеохондрогенной трансформации СГМК, ведущей к снижению сократительной способности СГМК и росту экспрессии контролирующих остеосинтез генов - BMP2, runx2 и tnap (tissue alkaline phosphatase тканевая щелочная фосфатаза) - надежных маркеров развития и прогрессирования СК.

В процессах СК из СКГМ выделяются везикулы матрикса и апоптотические тела, контролирующие и усиливающие формирование гидроксиапатита-нерастворимого кристаллического соединения Ca и P [87, 122]. Результаты новейших исследований позволяют считать, что свободная ДНК, находящаяся в «мертвой» ткани артерий, также является молекулярной платформой, создающей условия для осаждения фосфата Ca (Ca/P) и формирования гидроксиапатита [50, 152].

В популяции здоровых лиц сосудистая стенка артерий ограждена от кальцифицирующего воздействия избыточного содержания в сыворотке ионов Ca и P рядом эффективных ингибиторов СК. Так, установлено, что аденозин, BMP2, пирофосфат (PPi), остеопонтин (ОПН) и белок MGP (Matrix Gla protein) препятствуют трансформации растворимых аморфных комплексов Ca/P в стабильные кристаллы гидроксиапатита.

У больных ХБП дефицит активных ингибиторов СК и рост сывороточного содержания активных индукторов ведет к распространению СК как в интиме, так и в медии сосудов у пациентов на разных стадиях болезни [54, 109]. Исследования последних лет позволили отнести к активным факторам СК даже слабое персистирующее воспаление, недоедание, постепенный рост концентрации растворимых в моче и невыведенных веществ, расцениваемых как уремические токсины - УТ (в том числе конечные продукты гликирования, индоксилсульфат и

другие), влияющих на СК и расцениваемых как индукторы процессов кальцификации [18, 81].

Эндотелиальные клетки (ЭК) являются важным компонентом кровеносных сосудов и одним из ключевых факторов поддержания нормальной деятельности ССС, представляя собой высокоактивные клеточные монослои, быстро адаптирующиеся и реагирующие на эндогенные и экзогенные сигналы. Эндотелиальная дисфункция наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, включая атеросклероз, который в настоящее время многие исследователи изучают как состояние, в исходе которого развивается СК [152]. Факторы воспаления (такие как ФНО-α и ИЛ- 1β) и лиганды семейства TGF-β (трансформирующий фактор роста бета, включая BMP) совместно участвуют в возникновении и развитии кальцинированных аортальных бляшек. Более того, некоторые исследования показали, что ЭК могут функционировать как особый источник остеогенных предшественников в процессах сосудистой кальцификации [93, 109]. Таким образом, все большее число исследований показывает, что ЭК играют значительную роль в СК в связи с эндотелиально-мезенхимальный трансформацией клеток (EndMT), аутокринного/паракринного пути, деятельности экстрацеллюлярных везикул, выделяемых из ЭК и ангиогенеза [98, 152].

СГМК имеют несколько фенотипов, включая остеогенный, сократительный и синтетический, которые при определенных условиях могут меняться от одного фенотипа к другому. Сосудистая кальцификация представляет собой активный, сложный и жестко регулируемый биологический процесс, который в основном связан с трансформацией сократительного фенотипа СГМК в остеобластоподобные клетки. Подобная фенотипическая трансформация СГМК характеризуется усилением СК при высокой активности остеогенных генов, таких как BMP2, Runx2, OSX, ALP и остеопонтин. СГМК составляют большую часть

сосудистой стенки, поддерживая сосудистую структуру и регулируя кровяное давление. Подобно остеобластам, СГМК происходят из мезенхимальных клеток- предшественников и экспрессируют BMP2. Апоптоз, высвобождение экстрацеллюлярных везикул, дефицит ингибиторов кальцификации (например, белок MGP), разрушение ДНК, в том числе при старении, и остео/хондрогенная дифференцировка СГМК считаются ключевыми механизмами для СГМК, подвергающихся СК [93, 168].

Таким образом, СК, являющаяся распространенной патологической основой сосудистых заболеваний, вызывается различными болезнями и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений.

Выяснение патогенеза СК имеет большое клиническое значение. Установлено что СК аналогична процессам развития костной и хрящевой тканей. Ключевым событием является трансформация гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобные и хондроцитоподобные клетки. Однако последние исследования показали, что при определенных условиях эндотелиальные клетки также участвуют в кальцификации сосудов посредством эндотелиально-мезенхимального перехода, выделении цитокинов, контроле ангиогенеза и гемодинамики.

1.4. Персистирующее воспаление и сердечно-сосудистая кальцификация при хронической болезни почек

Считают, что хроническое персистирующее, даже слабо выраженное воспаление, характерное для ХБП, является важным патогенетическим фактором прогрессирования ССО, включающего ремоделирование миокарда и аорты [121, 168].

Как установили S.F. Rapa et al. «В когорте пациентов, находящихся на гемодиализе, высокий уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α в сочетании с низкими противовоспалительными снижением выживаемости При этом некоторые из этих связанных с

воспалением биомолекул были предложены в качестве биомаркеров сердечно-сосудистой смертности при ХБП, хотя они различались по своей прогностической ценности» [139]. Рост числа провоспалительных цитокинов связывают с ростом их образования на тканевом уровне, например, в сосудистой стенке. При атеросклеротических поражениях скопления макрофагов в сосудистой стенке постоянно локализуются вместе с отложениями кальция, что связано с различными фазами СК [53, 61]. Более выраженная макрофагальная инфильтрация и более высокий уровень СРБ были описаны при поражениях коронарных артерий при ХБП [80, 93]. P.M. Ridker et al показали, что «Ранние стадии ХБП уже связаны с усилением регуляции провоспалительных и проостеогенных молекул в сосудистой стенке и с кальцификацией медии аорты. Как минимум, результаты нескольких исследований указывают на то, что воспаление запускает и предшествует остеогенной конверсии СГМК и высвобождению кальцинирующих внеклеточных везикул, способствуя процессу кальцификации» [128]. Допускают, что влияние воспаления на СК происходит на множественных и взаимосвязанных уровнях. S.J. Lee было высказано предположение, что «воспаление может регулировать СК, по крайней мере частично, посредством активации пути стресса эндоплазматического ретикулума, который, в свою очередь, может увеличивать поглощение неорганических фосфатов, что приводит к усилению остеогенной дифференцировки СГМК и увеличению отложения минералов» [122]. G.A. Nichol et al. отмечают, что «активированные макрофаги в местах повреждения тканей также производят высокие уровни матриксных металлопротеиназ, цистеиновых эндопротеаз и цитокинов, которые усиливают деградацию эластина и коллагена. Данные процессы, ведущие к ремоделированию и структурным изменениям внеклеточного матрикса, способствуют созданию очагов роста кристаллов Ca P» [95]. Сообщается, что среди многих растворимых факторов, высвобождаемых активированными макрофагами и содержание коих

растет при ХБП, цитокины ИЛ-1 и ФНО-α усиливают остеогенную деятельности СГМК путем стимуляции образования костного морфогенетического белка BMP2 [96, 132]. Кроме того, исследуется возможное непосредственное участие макрофагов в процессах СК путем выделения ими кальцинирующих экстрацеллюлярных везикул, содержащих центры зародышеобразования гидроксиапатита кристаллический фосфат Са и способных к минерализации [101,136]. Относительно недавно установлен ряд важнейших регуляторов СК индукторов и ингибиторов, среди коих имеются белки MGP и GRP (витамин К-зависимые белки, синтезируемые СКГМ в сосудистой стенке) и фетуин А (ингибитор СК, захватываемый из кровотока СКГМ). MGP и фетуин А являются признанными ингибиторами СК [87, 106]. Недавно было показано, что и GRP действует как ингибитор СК и противовоспалительное средство в сердечно-сосудистой и суставной системах [98**,** 121].

Факторы, поддерживающие перманентное хроническое воспаление, характерное для ХБП ацидоз, хронические инфекции, оксидативный стресс (ОС), высокий уровень образования провоспалительных цитокинов и наиболее значительный фактор - нарушение микробиоты кишечника, обеспечивающие системный характер воспаления. При этом ведущими параметрами воспаления считают ИЛ-1, ИЛ-6, С-реактивный белок (СРБ), адипокины, молекулы адгезии. Среди них ФНО-α, один из основных медиаторов воспаления, индуцирует связанную с фосфором минерализацию СГМК, при этом значительно уменьшая доступность наиболее эффективных ингибиторов СК - пирофосфата и фетуина А и снижая экспрессию a-Klotho в СГМК [15, 42].

Многие провоспалительные цитокины уменьшают выработку в печени фетуина А - естественного ингибитора минерализации сосудов, а повышение сывороточного уровня ИЛ-6 у «диализных» больных с

кальцификацией интимы и медии сосудов, расценивают как предиктор смерти [139, 163].

Установлено, что частота и тяжесть ХБП прямо коррелируют с распространенностью и прогрессированием ИБС, при этом ХБП играет важную роль в патогенезе ИБС как независимый фактор риска [53, 61]. Было показано, что повышенные уровни маркеров воспаления, таких как СРБ, ИЛ- 1, ИЛ-6 или ФНО-α, связаны с повышенным риском развития инфаркта миокарда и роста смертности при ХБП [98, 121]. У пациентов, получающих заместительную почечную терапию, активизируются медиаторы воспаления, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что повышенные маркеры воспаления могут быть обнаружены у пациентов и до начала диализа.

Экспериментальные исследования установили уменьшение экспрессии супероксиддисмутазы одновременно с ростом активности НАДФН-оксидазы. Кроме того, показано, что Nrf2 (фактор трансляции, регулирующий экспрессию генов антиоксидантов) играет ключевую роль в устойчивости к окислительному стрессу и может представлять собой потенциальную терапевтическую мишень в попытке снижения выраженности ОС, усиливающего процессы воспаления при ХБП. Кроме того, у экспериментальных животных с ХБП активность Nrf2 была заметно снижена наряду с увеличением маркеров ОС и воспаления [96, 167].

Недавние контролируемые рандомизированные клинические испытания продемонстрировали положительный эффект ингибиторов натрий- глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ2) у пациентов с сердечной недостаточностью с диабетом и без него в отношении возникновения основных сердечно-сосудистых конечных точек [67, 101].

Следует отметить, что ингибирование натрий-глюкозного котранспортера было дополнительно связано с более медленным

прогрессированием ХБП у пациентов с диабетом и без него. Помимо улучшения гликемического контроля, обсуждение полезных сердечно-сосудистых и почечных эффектов иНГКТ2 было сосредоточено на контроле объема за счет активации натрийуреза и осмотического диуреза. Было показано, что на молекулярном уровне иНГКТ2 уменьшают окислительный стресс, что может указывать на пользу этих препаратов в отношении сосудистых изменений у пациентов с ХБП или без нее. Хотя молекулярные механизмы иНГКТ2, опосредующих защитные эффекты при заболеваниях сосудов и почек, до сих пор в значительной степени неизвестны, они представляются новой мишенью для лечения пациентов с ИБС и ХБП.

В последние годы ИЛ-1 стал потенциальной терапевтической мишенью для сдерживания воспаления при ХБП. ИЛ-1 - цитокин, стимулируемый комплексом NLRP3 (мультипротеиновый комплекс, контролирующий синтез провоспалительных цитокинов), включая синтез ИЛ-6, что достоверно коррелирует с ростом смертности у «диализных» больных и на додиализном этапе [91, 126].

Ингибирование ИЛ-1 показало многообещающие результаты на моделях животных с различными заболеваниями почек. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием более 10 000 пациентов введение канакинумаба (человеческие моноклональные антитела, нацеленные на ИЛ-1) было связано со значительно более низкой частотой повторных ССО, чем плацебо [95]. При анализе подгрупп было показано, что ингибирование ИЛ-1 особенно многообещающе в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП. Однако в настоящее время канакинумаб не одобрен по этому показанию в США и Европе. Другие противовоспалительные средства с более широким механизмом действия также показали многообещающие результаты. В недавнем плацебо-

контролируемом исследовании было показано, что колхицин значительно снижает риск ишемических ССС у пациентов с инфарктом миокарда [96]. Однако в последнее время такие исследования у больных ХБП не проводились в связи с опасностью для данной категории пациентов, так как часть колхицина экскретируется почками и не выводится при ГД.

Неполноценность питания, характерное для больных с ХБП, двунаправленно влияет на циркулирующие маркеры воспаления [64]. В этой связи на основе имеющихся данных был предложен «атеросклеротический синдром воспаления, вызванного недоеданием».

1.5 Изменения интестинально-ренального взаимодействия по мере прогрессирования хронической почечной недостаточности

Обширная и сложная система микроорганизмов - микробиота или микрофлора - сосуществует с хозяином в кишечнике и представлена комменсальной, симбиотической или патогенной микрофлорой. Понятие микробиом - более общее, представляющее микроорганизмы и их гены,окружающую среду с ее определенными биологическими свойствами [2, 93].

Микробиота различается как между людьми, так и между разными отделами человеческого организма, в подавляющем большинстве является анаэробной и встречается в основном в кишечнике, особенно в толстой кишке, которая имеет богатую питательную среду [26, 51]. Микробиота кишечника состоит из более чем 1500 видов бактерий. Наиболее часто встречаются Bacteroidetes и Firmicutes, за которыми следуют протеобактерии, фузобактерии, тенерикуты, актинобактерии и verrucomicrobia. Здоровый кишечный микробиом состоит в основном из грамположительных фирмикутов, грамотрицательных бактероид и грамположительных актинобактерий [38, 122]. Все вышеперечисленное составляет до 90% от общей микробной популяции человека. Каждая часть желудочно-кишечного тракта колонизируется определенными видами

микробиома [41, 137]. Микрофлора кишечника в значительной мере зависит от особенностей питания, генетики, возраста хозяина, видов антибактериальной терапии. Микробиом кишечника участвует в переваривании пищи в основном через два катаболических пути: сахаролитический и протеолитический [2, 62, 108].

Кроме того, кишечный эпителиальный барьер необходим для поддержания кишечного гомеостаза: он действует как «фильтр», обеспечивающий двустороннее прохождение метаболитов и иммунных сигналов и предотвращающий миграцию патогенных бактерий и токсинов [61, 134]. Иммунные реакции слизистых различных отделов кишечника реализуются через единую систему, получившую название – мукозаассоциированная лимфоидная ткань (МАЛТ). Эпителиальные и иммунные клетки препятствуют проникновению болезнетворных микроорганизмов или обезвреживают их, выделяя хемокины, цитокины и другие факторы защиты [77, 85].

Как свидетельствуют данные C. Plata et al.: «кишечная иммунная система строится и созревает при участии кишечной микробиоты. Микроскладчатые клетки (М-клетки) в эпителии кишечника захватывают содержимое просвета и доставляют его к нижележащим антиген-презентирующим клеткам, таким как макрофаги и дендритные клетки (ДК), обеспечивая тем самым мукозальный иммунный ответ» [157]. Дисбаланс кишечной флоры индуцирует активацию иммунных клеток, способствуя секреции большого количества провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), что приводит к иммунной дисрегуляции и воспалению [78, 130]. Бактериальные метаболиты, такие как SCFA (то есть короткоцепочечные жирные кислоты), гистамин, спермин и таурин, также могут влиять на иммунный гомеостаз организма. Под воздействием возрастных изменений, антибактериальной терапии, «неправильного» питания нарушается баланс кишечной микрофлоры, известный как

дисбактериоз, приводящий к желудочно-кишечным и системным заболеваниям. Как отмечают T. Nakano et al. «микробный дисбактериоз способствует производству вырабатываемых бактериями уремических токсинов (УТ), таких как индоксил сульфат-(ИС) и п-креозилсульфат (ПКС) и триметиламин N-оксид (ТМАО) и другие. При нарушении выделительной функции почек по мере прогрессирования ХБП от начальной до терминальной стадии происходит избыточное накопление данных веществ» [129]. В таких концентрациях они выступают в роли УТ. В их число входят ИС, ПКС, фенилацетил-1-глутамин,–5-гидроксииндол, индоксил-глюкуронид. Некоторые из них, например ИС, ПКС и триметиламин-N-оксид участвуют в разрушении эпителиального барьера кишечника, тем самым облегчая попадание токсинов в кровоток» [132].

По мере прогрессирования ХБП растет сывороточное содержание мочевины. При почечной недостаточности ЖКТ становится главным каналом выведения мочевины [41, 111]. На поздних стадиях ХБП нарушается барьерная функция кишечника, что способствует распространению персистирующего слабо или более выраженного воспаления по всему желудочно-кишечному тракту. Мочевина проникает из циркуляции в кишечник, активируя размножение уреазосодержащих бактерий, как средство стимуляции ее утилизации. В кишечнике мочевина метаболизируется в аммиак микробной уреазой, что сопровождается повреждением эпителиального барьера и увеличением его порозности, что способствует перемещению в циркуляцию кишечных УТ, эндотоксинов, антигенов и кишечных микроорганизмов. Данное явление, называемое «атопобиозом» (т.е. микробы, которые появляются в местах, отличных от их мест традиционного обитания), ассоциируется с воспалением и эндогенным заражением [90, 134, 158]. Кумуляция УТ ассоциируется с прогрессированием проявлений ХБП, а именно с СК, атеросклерозом, анемией, резистентностью к инсулину и костной патологией [119, 120].

Исследования последних лет позволили предположить, что дисбактериоз кишечника (изменения в кишечной среде) является нетрадиционным фактором сердечно-сосудистого риска при ХБП. Связь между осью почки-кишечник и кишечным микробиомом является двунаправленной [77, 122]. Дисбактериоз кишечника разрушает его эпителий, стимулирует воспаление, обусловленное эндотоксемией, влиянием УТ и ацидоза [120, 143]. При развитии уремии с падением выделительной функции почек УТ, в состав которых входит мочевина, кумулируются как в кишечнике, так и в сыворотке крови [54, 129].

У пациентов с ХБП микробиота кишечника уже претерпевает существенные изменения, прежде всего, в сбалансированности кишечного микробиома. Нормальная микробиота кишечника заметно уменьшена, а содержание энтеробактерий и энтерококков, в физиологических условиях незначительное, у больных с ХБП растет почти в 100 раз [55, 110].

1.6 Индоксил сульфат как фактор кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений, связанных с хронической болезнью почек

Индоксил сульфат - уремический токсин кишечного происхождения, значительный рост исследований которого связан, в том числе с его ассоциацией с прогрессированием осложнений ХБП. Показано увеличение сывороточной концентрации ИС по мере прогрессирования почечной недостаточности с максимальными значениями при ХБП 5Д стадии, то есть диализной стадии. При этом было установлено, что ИС участвует в повреждении клеток канальцевого эпителия, в индукции фиброза почечного интерстиция, фиброза сердечной мышцы, СК и атеросклероза [109, 156].

ИС образуется из пищевого белка. Аминокислота триптофан трансформируется в индол ферментом триптофаназой в бактериях

кишечника, прежде всего Escherichia coli. Индол диффундирует в кровь из кишечника и в печени превращается в ИС.

ИС обычно выводится с мочой. Однако при ХБП снижение почечного клиренса приводит к повышению сывороточного уровня ИС. В крови более 90% ИС связано с сывороточным альбумином. Из-за способности связывать белки удаление ИС с помощью гемодиализа (ГД) не так эффективно, как удаление не связанных с белками УТ. Поскольку кишечная микробиота является наиболее важным источником ИС, нарушения кишечной микрофлоры, характерные для почечной недостаточности или патологии почек (дисбиоз), участвуют в механизмах развития СК [30, 32, 38].

Установлено также, что ИС оказывает пагубное воздействие как на миокард, так и на сосудистую сеть. Исследования in vitro показали, что ИС может играть определенную роль в дисфункции эндотелия – раннем маркере атеросклероза [22, 38].

Кроме того, индоксил сульфат усиливает синтез и влияние МСР-1 и и Е-селектина (фактор усиления адгезии клеток), что ведет к усилению взаимодействия лейкоцитов и эндотелиоцитов и, в конечном итоге, к потенцированию и хронизации воспаления при ХБП [13, 44].

Не подвергается сомнению тот факт, что СК лежит в основе и является важнейшим фактором высокого риска кардиоваскулярных осложнений и смертности при ХБП, однако механизмы развития СК недостаточно изучены [41]. Установлено, что трансформация СГМК от сократительного фенотипа к остеогенному - ключевой момент в индукции СК при ХБП. В экспериментах было показано, что ИС увеличивает экспрессию специфичных для остеобластов белков, включая фактор транскрипции 2, связанный с рантом (Runx2 ключевой фактор транскрипции, связанный с дифференцировкой остеобластов) и остеопонтин (OPN) [51, 53]. Кроме того, ИС также оказывает прямое

прогипертрофическое, профибротическое и провоспалительное действие на кардиомиоциты и фибробласты [37].

Кроме того, кардиомиоциты, обработанные ИС, демонстрировали признаки активации окислительного стресса и снижение экспрессии UCP2 члена семейства белков митохондриального разобщения с кардиопротективными свойствами против АФК. Восстановление UCP2 в кардиомиоцитах обеспечивало защиту от ИС-индуцированного окислительного стресса и подавления UCP2 [96].

Исследованиями последних лет установлено, что ИС связывается с рецепторами одного из морфогенетических белков - фактора роста фибробластов (FGF23), который участвует в регуляции синтеза ПТГ и способствует выведению фосфора [97]. Увеличение сывороточного содержания FGF23 у больных с ХБП связывают с усилением процессов кальцификации и ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. У мышей с дефицитом гена белка Klotho наблюдались повышенное содержание фосфора в крови и СК. Выявлено, что сывороточное содержание фактора Klotho у больных ХБП заметно снижено по сравнению с лицами здоровой популяции, и содержание его постепенно снижалось по мере прогрессирования стадии ХБП.

Испытания на животных показали, что ИС снижает экспрессию белка Klotho в почках крыс с гипертонической болезнью и способствует старению клеток, а также может снижать экспрессию Klotho в клетках проксимальных почечных канальцев, активируя сигнальный путь NF-κB посредством выработки активных форм кислорода (АФК) [141].Также было показано, что в условиях уремии ИС индуцирует гиперметилирование CpG гена белка Klotho в гладкомышечных клетках, подавляя действие этих комплементарных ингибиторов кальцификации и предрасполагая их к СК [68]. Считается, что одним из механизмов, приводящих к сердечно- сосудистым заболеваниям, является индукция ИС

выработки активных форм кислорода (АФК) через путь, включающий активацию НАДФН-оксидазы. Недавние исследования in vitro показали, что ИС увеличивает окислительный стресс, и это увеличение пропорционально увеличению концентрации добавленного индоксилсульфата [47]. Следовательно, снижение уровня ИС важно для уменьшения тяжести окислительного стресса при ХБП [151].

По-видимому, эндотелиальная дисфункция и фенотипические изменения представляются основными факторами, обеспечивающими СК на уровне клеток [139].

Было показано, что микро-РНК регулируют остеобластную трансдифференцировку СГМК, и ИС может способствовать реализации данного механизма: вазоактивные микроРНК, включая микроР-29b и микроР- 125b, подавляются, что приводит к повышению уровня активации сигнального пути Wnt-7b/-катенина, хорошо—известного триггера СК, играющего стимулирующую роль для СК [5, 141]. Исследования показали, что уровень микроР-29b снижается в лучевых артериях пациентов с тХПН, а также в СГМК аорты человека, и что такое снижение уровня микроРНК инициирует ИС [114].

На экспериментальной модели ХБП установили, что ИС может ускорять атерогенез и СК путем стимуляции провоспалительных (М1) макрофагов [125]. У экспериментальных животных с аденозин-индуцированным повреждением почек показано, что и ИС, и п-креазилсульфат индуцируют СК при достижении сывороточных концентраций, соответствующих концентрациям, обнаруженным у пациентов с ХБП [85, 95, 101].

Также в эксперименте выявили, что ИС потенцирует повреждающее воздействие AngII на СГМК через индуцированный ИС окислительный стресс [158]. Способность ИС и ПКС активировать ось РААС, повышать регуляцию рецепторов АТ1 и подавлять рецепторы АТ2 была

продемонстрирована на экспериментальных моделях хронического повреждения почек; подобное взаимодействие можно также предположить при повреждении сосудов, их ремоделировании и, возможно, СК [109, 127, 151].

ИС был идентифицирован при ХБП как хорошо известный эндотелиотоксин. ИС-опосредованное перепроизводство активных форм кислорода (АФК) напрямую индуцирует NF-kB и активирует ядерную транслокацию белка 1 (AP-1). способствуя формированию провоспалительного фенотипа эндотелиальных клеток посредством активации сигнального пути NF-κB, снижения доступности NO, стимуляции эндотелиального стресса, тромбоза и окислительного стресса. ИС также изменяет миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественников. Все эти механизмы могут представлять собой «первичные движения» как для атеросклероза, так и для СК [88, 100, 115].

Как утверждают S.J. Lee et al.: «СК критически зависит от концентрации фосфора Pi в сыворотке и активности Pit-1 (транспортная система, способствующая притоку Pi в СГМК). Было показано дозозависимое увеличение мРНК и белка Pit-1 в СГМК при воздействии ИС. ИС также индуцировал повышенную экспрессию костного морфогенетического белка 2 (BMP-2) и остеопротегерина, а также содержания кальция в СГМК» [121].

Хотя нарушение почечного клиренса может быть основным фактором накопления ИС [137], образование уремических токсинов в кишечнике вносит основной вклад в его системные уровни, о чем свидетельствует отсутствие или более низкие уровни уремических токсинов у «диализных» пациентов, перенесших колэктомию [141, 157]. Различные исследования показали, что ИС, помимо того, что вызывает эндотелиальную дисфункцию, ухудшает регенерацию и контроль над

СГМК, способствует протромботическому состоянию и ингибирует неоангиогенез [68].

Считают, что пока не разработаны эффективные терапия и методы предупреждения развития кальцификации сосудов при ХБП. Вместе с тем относительно недавно открытые новые молекулы (микроРНК и другие) показали многообещающие результаты в профилактике и лечении СК и в настоящее время рассматриваются для клинического применения в ожидании дальнейшего анализа с целью доказать их безопасность и эффективность. Использование в странах Юго-Восточной Азии ИС-связывающего перорального абсорбента AST-120 (кремезин) предположительно замедляет процессы СК [50]. Один из возможных механизмов действия AST-120 заключается в абсорбции уремических токсинов и их предшественников в желудочно-кишечном тракте, позволяющей им выводиться до того, как они смогут всосаться в кровоток. Кроме того, лечение АСТ-120 в течение 24 месяцев уменьшает толщину интима-медиа сонной артерии, скорость пульсовой волны и риск артериальной ригидности при ХБП [56].

Таким образом, роль ИС в процессах ремоделирования аорты и структур сердца по мере прогрессирования уремии, представляется доказанной, но не до конца исследованной. Одну из ключевых составляющих в процессах СК отводят дифференцировке СГМК от сократительного фенотипа к остеогенному, ведущей к остеохондробластной трансформации СГМК, кальцификации сосудов с развитием их высокой ригидности и снижением их демпфирующей функции, включая аорту, к ГЛЖ, диастолической и систолической дисфункции и тяжелой ХСН. При этом уровни ИС в сыворотке крови положительно коррелируют с кальцификацией аорты и жесткостью сосудов и могут считаться инструментом для прогнозирования общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертация выполнена в Северо-Осетинской государственной медицинской академии Минздрава России, одобрена этическим комитетом академии (протокол №9,2 от 19.02.2019г.)

Проведено кросс-секционное клиническое исследование по изучению роли уремического токсина индоксил сульфата и хронического воспаления в развитии кардиоваскулярных осложнений по мере прогрессирования хронической болезни почек.

Критерии включения:

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании
- больные с ХБП на всех стадиях заболевания, включая находящихся на гемодиализе (С1-С5 и С5Д);
- возраст пациентов от 20 до 71года.

Критерии невключения: острые заболевания инфекционной природы; наличие опухолевых процессов; различные варианты туберкулеза; заболевания соединительной ткани в острой фазе; психические заболевания; гепаторенальный синдром с выраженным асцитом; системные васкулиты с преимущественным поражением почек в острой фазе.

2.2 Клиническая характеристика больных

В исследовании участвовало 104 пациента с различными этиопатогенетическими вариантами ХБП.

Клиническая группа была представлена больными в возрасте 20-71года, среди которых - 53 мужчины и 51 женщина.

В зависимости от стадии ХБП были выделены 4 группы больных и контрольная группа практически здоровых лиц, соответствующих клинической группе по расе, полу и возрасту:

-1-я группа - С1-С2 (18 пациентов);

-2-я группа - С3а-С3б (22 пациента);

-3-я группа -С4(24 пациента);

-4-я группа- С5-С5Д (40 пациентов).

15 практически здоровых лиц составляли контрольную группу

Стадии ХБП определяли в соответствии с уровнем креатинина крови с использованием формулы CKD-EPI (KDIGO 2012).

Среди клинических вариантов ХБП наиболее широко были представлены диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит и пиелонефрит (33%, 22% и 22% соответственно). Морфологические варианты хронического гломерулонефрита были представлены мезангиопролиферативным (30%), фокально-сегментарным (20%) нефритом, мембранозной нефропатией (20%) и другими.

2.3. Лабораторные методы исследования

Забор венозной крови натощак производили в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем. Сыворотку хранили в пробирках Эппендорфа при температуре - 70°С.

Изучали биохимический профиль крови на анализаторе «Биомаджестик» (Япония) с определением альбумина, общего белка, креатинина, мочевины.

Концентрацию ИС, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, интактного паратгормона (иПТГ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов производителей компаний «ELISA Kit» (Biomedica, Австрия), Cloud-Clone Corp. (США), BluGene biotech (Shanghai, Китай).

Определение фактора некроза опухоли-α (ФНО-α)

Применен метод иммуно-ферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы Cloud-Clone Corp. (США), в основе которого лежит твердофазный ИФА. Исследование проводилось в строгом соответствии с требованиями фирмы-производителя. Принцип метода заключается во взаимодействии специфических антител к ФНО-α, соединенными с биотином, с ФНО-α в микропланшетном формате. Процедура анализа включала следующие этапы : « Стандарты или образцы добавляются в определенные лунки планшета. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) добавляется в каждую лунку планшета и проводится инкубация. После добавления ТМБ цвет изменяется только в лунках, содержащих ФНО-α, антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращается добавлением раствора серной кислоты. Оптическая плотность (ОП) измеряется фотометрическим методом на длине волны 450±10 нм. Концентрация ФНО-α в образцах рассчитывается в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой».

Определение интерлейкина 1 (ИЛ1) и интерлейкина 6 (ИЛ6)

Сывороточное содержание ИЛ1 и ИЛ-6 исследовали методом ИФА с использоанием наборов реактивов компании CloudClone Corp. (США), в строгом соответствии с протоколом фирмы- производителя. Исследование в точности повторяет таковое при определении ФНО- α, но с использованием антител, специфичных для ИЛ1 и ИЛ6.

Определение индоксил сульфата (ИС)

Использован набор для определения индоксил сульфата (ИС) методом ИФА для человека производства одной из ведущих мировых фирм Шанхайской компании BlueGene Biotech CO., LTD. Данный набор использует методику твердофазного ИФА (время анализа 1,5 часа). Исследование

производилось строго по оригинальному протоколу фирмы - производителя BlueGene Biotech, в соответствии с требованиями производителя. Согласно тексту протокола, доступного на сайте производителя набора: «Набор основан на конкурентном методе ИФА, использующем поликлональное антитело к ИС и конъюгат ИС с пероксидазой хрена. …добавляют хромогенный субстрат в каждую лунку и фермент взаимодействует с субстратом, образуя голубое окрашивание. Оптическая плотность и концентрация индоксил сульфата оаределялась аналогично таковым при исследовании ИЛ1 и ИЛ6.

Определение интактного паратгормона (иПТГ)

Использован набор компании CloudClone Corp. (США) для определения иПТГ сэндвич-методом ИФА в сыворотке и плазме крови, других биологических средах. Исследование производилось строго по оригинальному протоколу фирмы - производителя Cloud-Clone Corp. Использован твердофазный иммуноферментный анализ в микропланшетном варианте. В строгом соответствии с требованиями фирмы -производителя все этапы исследовния повторяют таковые при определении ФНО-α, но с антителами, специфичными для иПТГ. «Оптическая плотность (ОП) измеряется фотометрическим методом на длине волны 450±10 нм. Концентрация иПТГ в образцах рассчитывается в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой».

2.4 Методы инструментального исследования

Эхокардиографическое исследование на аппарате «ALOKA4000» Tochiba (Япония) было проведено по стандартным методам. Фракцию выброса (ФВ) при норме 60% при значении <45% расценивали как систолическую дисфункцию. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли расчетным методом по формуле Американского эхокардиографического общества (ASE).

ИММЛЖ рассчитывали как ММЛЖ/ППТ (где ППТ-площадь поверхности тела). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) определяли при ИММЛЖ>115 г/м^2 для мужчин и >95 г/м^2 – для женщин.

Пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity - Vps) исследовали методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера: установленные гемодинамические отклонения позволяли косвенно судить о степени приобретенной ригидности сосудистой стенки аорты и величине ее просвета.

2.5 Проводимая консервативная и диализная терапия обследованных больных с ХБП

Проводимая терапия имела, прежде всего, нефро- и кардиопротективную направленность с учетом коррекции гемодинамических и метаболических нарушений, наличия иммунной активности почечного процесса. Антигипертензивная терапия включала как коррекцию системной АГ, так и нарушения внутрипочечной гемодинамики (внутриклубочковаая гипертензия). При этом учитывалась стадия ХБП. Так, на всех стадиях ХБП, включая конечную – С5Д, использовали АПФ ингибиторы рамиприл, моноприл до С4 стадии-лизиноприл. До С4 стадии ХБП использовали блокаторы ангиотензина II-БРА (валсартан, лозартан, телмисартан). Из блокаторов кальциевых каналов чаще использовали нормодипин, при возникновении или усилении отеков при приеме нормодипина назначали леркамен. Под контролем работы сердца (ЧСС, ЭКГ) назначали α- и β-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол). Использовали по показаниям стимуляторы имидозалинчувствительных рецепторов (моксонидин); ингибиторы неприлизина и новые нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

При высокой иммунной активности почечного процесса назначалась иммуносупрессивная терапия в соответствии с морфологическим вариантом

нефропатии. Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия применялась под контролем системы свертывания крови.

Гиперлипидемию контролировали статинами.Почечную, железодефицитную и другие варианты анемии корригировали препаратами эритропоэтина, железа при оценке тяжести, особенностей развития анемии. У больных на ГД уровень Нв поддерживался для женщин на цифрах 110 г/л, для мужчин 120 г/л, гематокрита (Ht) 33%. Под контролем показателей минерально-костного обмена (общий Са, Р, иПТГ, ЩФ) проводили коррекцию его отклонений фосфат-биндерами, активными формами витамина Д, кальцимимитиками.

Больным с С5Д стадией ХБП проводился программный гемодиализ по стандартной методике по 3,5-4,5 часа 3 раза в неделю. Применяли аппараты искусственной почки BBraun «Dialog +», Fresenius (Германия).

Индексами «eKT/V, spKT/V, URR% оценивали адекватность гемодиализа (ГД). При eKT/V >1,3 ГД принимался как адекватный.Показатели применявшегося ГД: скорость потока крови в среднем 303,75 мл/мин (280-370 мл/мин); spKt/V 1,78 (1,42–2,04) л/нед; URR 73,25% (6881%); объем ультрафильтрации 2825 мл (1200- 4500 мл)».

2.6. Статистический анализ полученных данных

«Применены программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США). Использованы методы описательной статистики: медианы и интерквартильный размах, средние значения ± 6 стандартное отклонение, частоты n, %. Также применен многофакторный корреляционно-регрессионный анализ (метод множественной логистической регрессии) с выявлением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для проведения одно – и многофакторного анализа были вычислены отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал [95% ДИ]. Для контроля равенства средних и медиан выборок с ненормальным распределением признака применяли непараметрический критерий U Краскела-Уоллиса. Различия определяли статистически достоверными при <0,05» [13]

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: РОЛЬ УРЕМИЧЕСКОГО ТОКСИНА ИНДОКСИЛ СУЛЬФАТА И ВОСПАЛЕНИЯ

Обследовано 104 пациента с различными патогенетическими вариантами и на разных стадиях ХБП. Как следует из рисунка 1, основой ХБП у наибольшего числа больных стала диабетическая нефропатия (ДН), значительная часть больных страдала собственно патологией почек-хроническим гломерулонефритом и пиелонефритом, что в целом не противоречит данным российской и международной статистики.

Согласно цели и задачам исследования изучены механизмы прогрессирования ХБП, включающие, прежде всего, поражение кардиоваскулярной системы, остающегося основной причиной ранней и высокой смертности больных с ХБП, в том числе у «диализных» пациентов, больных с трансплантированной почкой. Изучена роль ИС и воспаления в развитии сосудистой кальцификации аорты, артерий эластического типа и структур сердца, лежащих в основе ССО при прогрессировании ХБП.

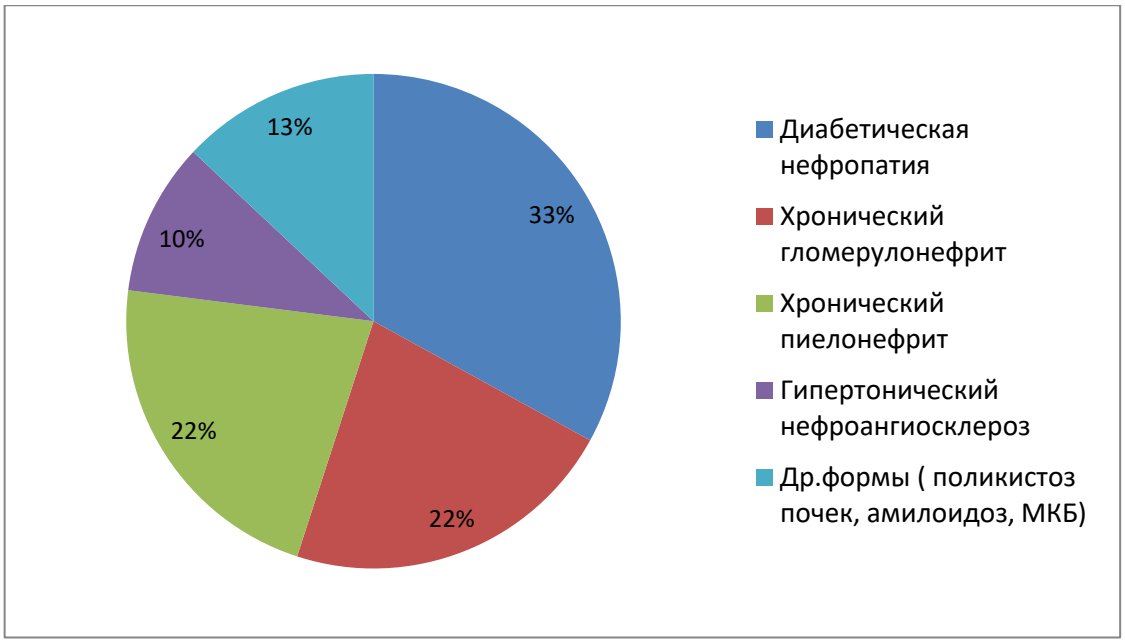


Рисунок 1 – Распределение пациентов по нозологическим вариантам ХБП

3.1. Данные клинического, лабораторного и инструментального обследования группы больных в целом на начало исследования

Таблица 1. Данные клинического, лабораторного и инструментального методов обследования группы больных в целом (n=104)

Показатели	Больные, абс (%)	Группа контроля	*p* (для тренда)
Мужчины, абс (%)	53 (50,9)	8 (53,3)	0,071
Возраст	60,4 (19,1-75,3)	35,4 (22,6-48,4)	0,359
Нв, г/л	101 (91-129)	128 (121-148)	<0,05
НвА1с, %	7,79 (6,48-8,38)	5,22 (5,79-6,11)	<0,05
АУ, мг/сут	102 (86-282)	22,7 (19,7-29,5)	<0,05
АГ	94 (89,56)	-	-
ИММЛЖ, г/м^2	141,5±21	108,6±14	<0,001
ФВ, %	41,2±1,7	71,3±3,1	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,81±0,003	0,51±0,003	0,039
Vps, см/сек	125,3±4,2	71,45±4,2	<0,001
Сахароснижающие препараты	33 (31,73)	-	-
Аналоги витамина Д	26 (24,54)	-	-
Статины	24 (12,74)	-	-
Фосфатсвязывающие препараты	22 (19,28)	-	-
Антигипертензивные средства	93 (89,42)	-	-
Антианемические препараты	39 (37,50)	-	-
рСКФ CKD-EPI мл/мин/1,73 м^2	41,4 (12,6-104,9)	111,3 (69,4-117,8)	<0,001
Са, ммоль/л	2,31 (1,51-2,81)	2,21 (1,41-2,69)	<0,05
Р, ммоль/л	1,21 (0,61-2,42)	0,71 (0,22-1,29)	<0,001
Паратгормон, пг/мл	91,26 (39,33-501,34)	29,36 (37,81-62,87)	<0,05
Индоксилсульфат, мкмоль/л	11,9±2,9	2,5±0,4	<0,001
ИЛ-1, пг/мл	9,3±1,4	2,2±0,4	<0,005
ИЛ-6, пг/мл	8,86 (4,82-6,19)	4,1 (3,18-6,22)	<0,001
ФНО-α, нг/мл	31,2 (22,2-41,4)	8,2 (5,6-9,34)	<0,005

Примечание: АУ – альбуминурия, Vps – peak systolic velocity-пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты, CKD-EPI – формула вычисления СКФ, ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α. Стандартная описательная статистика, медианы (межквартильный интервал), среднее±среднее отклонение; Р критерий Краскела-Уоллеса.

Данные **таблицы 1** свидетельствуют о наличии выраженных морфофункциональных изменений сердца и аорты у больных с ХБП в группе в целом, подтверждаемые высокими значениями ИММЛЖ, свидетельствующими о развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ); достоверным снижением ФВ -свидетельства развития систолической дисфункции ЛЖ; о значительном росте скорости кровотока в дуге аорты, свидетельствующем об увеличении жесткости сосудистой стенки аорты и уменьшении ее просвета, а также ростом сывороточного содержания тропонинаI, тонко реагирующего на ишемическое поражение миркарда. Достоверный рост сывороточного содержания фосфора –(Р)и интактного паратгормона (иПТГ) подтверждал наличие нарушений минерально-костного метаболизма.

Обращало на себя внимание увеличение сывороточного содержания уремического токсина ИС и параметров хронического персистирующего воспаления - ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α в группе пациентов при сравнении с группой здоровых лиц.

3.2. Клиническая характеристика группы пациентов в целом

Клиническая симптоматика у обследованных больных с ХБП включала характерные для почечной недостаточности системные признаки отравления: выраженную слабость, анорексию, которая « часто встречается у пациентов с ХБП и может быть результатом изменений в орексигенных (стимулирующих аппетит) и анорексигенных (подавляющих аппетит) гормонах, накопления продуктов метаболизма в организме при почечной недостаточности, нарушения вкуса и воздействия лекарственных препаратов на вкусовые рецепторы» [112] Зуд кожи- признак высокой азотемии**,** тахикардия и головные боли, особенно выраженные у пациентов с низким уровнем гемоглобина. На более поздних стадиях ХБП чаще встречались артралгии-неотъемлемое проявление подагрической нефропатии и частое при ДН. У части больных отмечалась уремическая желтушность кожных

покровов и склер, обусловленная отложением неэкскретированных с мочой урохромов. Частота и тяжесть клинических проявлений ожидаемо увеличивалась по мере прогрессирования стадии ХБП от С1 до С5Д.

Таблица2. Процент (%) выявляемости симптомов уремии у больных ХБП в группе в целом

Утомляемость, слабость	64, 3±3,6
Анорексия	51,2 ± 2,5
Желтушность кожных покровов и склер, зуд кожи	47,9 ± 3,1
Головные боли	42,6 ± 4,1
Тахикардия, другие варианты аритмий	38,8 ± 3,2
Артралгии	38,1 ± 3,6

Примечание: среднее±среднее отклонеиие

Таблица3. Корреляции между сывороточной концентрацией ИС, параметрами воспаления и клиническими проявлениями ХБП

Симптомы / Параметры	Утомляе-мость, слабость	Анорек-сия	Желтуш-ность и зуд кожи	Головные боли	Аритмии	Артра лгии
ИС, мкмоль/л	0,31	0,78	0,47	0,83	0,47	0,79
ИЛ1, пг/ мл	0,49	0,83	0,62	0,82	0,48	0,78
ИЛ6, пг/ мл	0,39	0,77	0,49	0,75	0,58	0,79
ФНО-α, пг/мл	0,29	0,84	0,66	0,84	0,31	0,81

Примечание: использован коэффициент Спирмена;числовые данные достоверны при $p<0,0$

В соответствии с **таблицей 3** выявлена сильная прямая связь между уровнем ИС , параметров воспаления и клиническими проявлениями

почечной недостаточности, характернами для ХБП, с одной стороны, с другой-установлено, что наиболее высокие коэффициенты корреляции связывают ИС и параметры воспаления с анорексией, головными болями и артралгиией, о чем свидетельствуют высокие коэффициенты корреляции-0,78, 0,83 и 0,79 для ИЛ1; 0,77-0,75 - 0,79 для ИЛ6; 0,84-0,81-0,84 для ФНО- α; 0,78- 0,83 - 0,79 для ИС, достоверность которой растет с приближением значений коэффициента к единице.

Таблица 4. Параметры минерально-костного метаболизма у больных на всех стадиях ХБП

Параметры	1 гр. (С1-С2) n = 18	2 гр. (С3а- С3б) n = 22	3 гр. (С4) n = 24	4 гр. (С5-С5Д) n =40	Контроль n = 15	P
иПТГ, пг/мл	101,8 (119- 39,6)	116,24 (161,9-49,3)	119,1 (223,5- 49,8)	139,6 (398,5- 71,4)	91,4 (105,6- 40,1)	<0,01
Р, ммоль/л	1,1±0,2	1,3±0,3	1,4±0,2	1,5±0,2	1,1±0,1	0,008
Са, ммоль/л	2,21±0,2	2,21±0,1	2,23±0,2	2,24±0,1	2,20±0,1	0,05
ЩФ, Ед/л	69,3(121,3 - 31,8)	101,6(139,2 -59,4)	112,8(187,3 -59,4)	136,1(296, 1-59,4)	71,4(91, 4- 61,3)	<0,02

Примечание: медианы, межквартильный интервал, среднее ± среднее отклонение, Р критерий Краскела-Уоллиса. Р между 1 и контрольной группой, 1-2, 2-3, 3-4 группами.

Как видно из **таблицы 4**, показатели минерально-костного метаболизма у обследованной группы больных изменены и свидетельствуют о явном нарушении минерально-костного обмена - основы развития вторичного гиперпаратиреоза и сердечно-сосудистой кальцификации, ведущих к усугублению ССО, характерных для прогрессирования ХБП.

Достоверные изменения уровней иПТГ, фосфора и ЩФ начинаются с С3 стадии ХБП, достигая наивысших значений на поздних стадиях (С5-С5Д) болезни.

3.3. Взаимосвязи между параметрами минерально-костного обмена и кардиоваскулярной системы в группах больных, выделенных в зависимости от тяжести поражения левого желудочка и аорты

С целью выявления корреляций между выраженностью нарушений минерально-костного обмена и морфо-функциональных изменений ЛЖ и аорты все больные были разделены на 2 группы: 1-я – соотносительно небольшим повышением ИММЛЖ и Vps; 2-я группа-с выраженными и тяжелыми изменениями ЛЖ и аорты, выявляемыми значительным повышением ИММЛЖ и Vps. Из 104 больных у 33 (31,7%) установлена невыраженная ГЛЖ (ИММЛЖ<157 г/м²- медианы величин ИММЛЖ всех обследованных больных); у 71 (68,3%) больного выявлены выраженные и тяжелые изменения ЛЖ и аорты (ИММЛЖ>157 г/м²). Из 104 больных у 21(20,2%) выявлены относительно небольшое повышение Vps (<108 м/с-медиана значений Vps всех обследованных пациентов) и у 83 (79,8%) - больных.

Таблица 5. Корреляции между концентрациями иПТГ и значениями ИММЛЖ в группе больных в целом (n=104)

Параметры	ИММЛЖ <157 г/м², n= 33, абс. (%)	ИММЛЖ >157 г/м², n= 71 абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
иПТГ, пг/мл				
<109	18 (54,6)	16 (22,5)	0,29 (0,18-0,59)	0,005
109-141	8 (24,2)	23 (32,4)	3,34 (2,68–4,22)	0,005
>141	7(21,2)	32 (45,1)	4,16 (3,32–6,24)	0,005

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

Показатели минерально-костного обмена (иПТГ, ЩФ, Са, Р), а также индикаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) и ИС всей группы обследованных больных разделили на 3 части (тертиля): 1-й тертиль – умеренные изменения, 2-й тертиль –изменения средней тяжести,3-й тертиль –выраженные изменения.

Согласно **таблице 5**, у среди больных с наибольшим сывороточным содержанием иПТГ - (>141пг/мл) имеется максимальное количество больных с высоким уровнем ИММЛЖ-32 (45,1%).

Таблица 6 – Взаимосвязи концентраций фосфора и значений ИММЛЖ в группе больных в целом (n=104)

Параметры	ИММЛЖ<157 г/м², n= 33,абс. (%)	ИММЛЖ>157 г/м², n= 71абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Р, ммоль/л				
<1,22	21(63,6)	18(25,4)	1	0,05
1,22-1,41	7(21,2)	21(29,6)	0,84(0,35-0,86)	0,05
>1,41	5(15,2)	32(45,0)	1,95(1,39-3,06)	0,05

Примечание. См.таб.5

Данные **таблицы 6** свидетельствуют, что в группе больных **с** максимальной концентрацией Р- (>1,41 ммоль/л) имеется максимальное количество больных с высоким уровнем ИММЛЖ -32 (45,1%). Высокий уровень Р в крови больных с ХБП является весомым свидетельством возможной кальцификации сосудов и структур сердца, так как, в том числе, является составной частью кристаллов гидроксиапатита, формирующегося в стенке аорты и структурах сердца.

Согласно **таблице7,** в группе пациентов с максимальной концентрацией Са- (>2,22 ммоль/л) имеется максимальное количество больных с высоким уровнем ИММЛЖ -31 (43,7%). Высокий уровень Са в крови больных с ХБП, наряду с высоким уровнем Р в крови у больных ХБП, особенно на поздних стадиях болезни, является весомым свидетельством возможной кальцификации сосудов и структур сердца, так как является, наряду с фосфором, составной частью кристаллов гидроксиапатита, формирующегося в стенке аорты и сердце.

Таблица 7– Корреляции сывороточного содержания Са и величин ИММЛЖ в общей группе пациентов (n=104)

Параметры	ИММЛЖ<157 г/м², n= 33,абс. (%)	ИММЛЖ>157 г/м², n= 71абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Са, ммоль/л				
<2,11	21(63,6)	17 (23,9)	1	0,05
2,11-2,22	8(24,2)	23 (32,4)	0,79 (0,29-0,94)	0,05
>2,22	4(12,2)	31 (43,7)	2,01(1,44-3,21)	0,05

Примечание. См.таб. 5

Данные **таблицы 8** свидетельствуют, что в группе больных с наиболее высоким уровнем ЩФ- в 3-ем тертиле (ЩФ>121,3 Ед/л) оказалось наибольшее число пациентов с выраженным повышением ИММЛЖ - 33(46,4%). Достоверность прямой корреляции уровней ЩФ и выраженностью изменений ИММЛЖ подтверждается значением p=0,042

Таблица 8. Корреляции между содержанием в крови ЩФ и величиной ИММЛЖ в группе пациентов в целом (n=104)

Параметры	ИММЛЖ<157 г/м², n=33,абс. (%)	ИММЛЖ >157 г/м², n= 71абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
ЩФ, Ед/л				
<106,4	19 (57,6)	18 (25,4)	1	0,042
106,4-121,3	9(27,3)	20 (28,2)	0,81 (0,33-0,99)	0,042
>121,3	5(15,1)	33 (46,4)	3,12(2,21-4,35)	0,042

Примечание. См.таб.5

Таким образом, исследование корреляций показателей минерально-костного метаболизма и ремоделирования ЛЖ установило, что среди больных с выраженными структурными отклонениями ЛЖ (ИММЛЖ>157см/с) выявлено нарастающее по мере увеличения

содержания иПТГ число больных от 16 (22,5%) до 32(45,1%), в группе пациентов с относительно небольшими изменениями ИММЛЖ наблюдалась обратная тенденция: число больных уменьшалось по мере роста концентрации иПТГ от 18 (54,6%) до 7(21,2%) от первого тертиля до третьего. В концентрациях Р, Са и ЩФ выявлены сходные изменения: в группах пациентов с высокими значениями Р. Са и ЩФ нарастало число пациентов с выраженным увеличением ИММЛЖ.

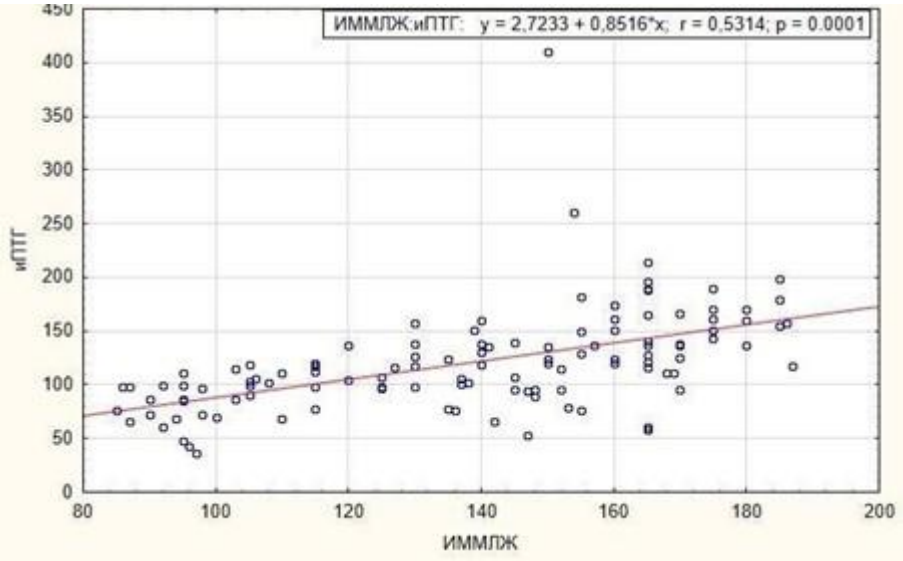


Рисунок 2. Характер взаимосвязей концентраций иПТГ и показателями ИММДЖ в группе пациентов в целом (r=0,5314, p=0,0001)

Согласно **рисунку 2** имеется прямая достоверная связь сывороточной концентрации иПТГ и значениями ИММЛЖ в обследованной группе пациентов с ХБП в целом.

Данные таблицы 9 свидетельствуют, что в группе больных с максимальным сывороточным содержанием иПТГ- **в 3-ем тертиле (иПТГ>141пг/мл)** выявлено максимальное количество больных с высоким уровнем пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты- Vps - 44 (53,0%).

Таблица 9. Взаимосвязи–концентраций иПТГ и значений Vps в группе больных в целом (n=104)

	Vps <108 см/с, n=21абс. (%)	Vps >108 см/с, n= 83абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
иПТГ, пг/мл				
<109	14 (66,7)	15 (18,1)	0,31 (0,26 -0,62)	0,001
109-141	4(19,0)	24 (28,9)	2,29 (1,99–3,76)	0,001
>141	3 (14,3)	44 (53,0)	5,28 (4,18–7,31)	0,001

Примечание. См.таб.5

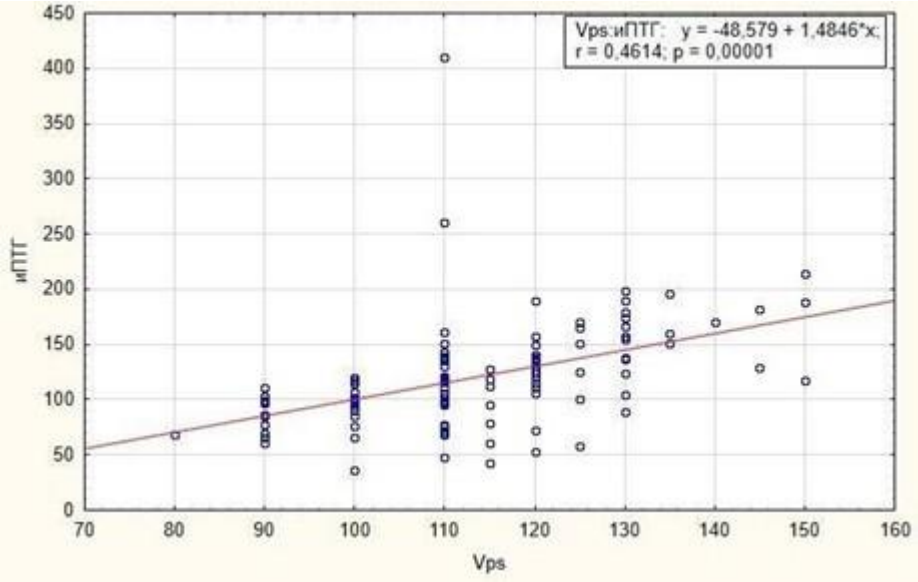


Рисунок 3. Корреляции между сывороточным содержанием иПТГ и значениями Vps в группе пациентов в целом (r=0,4614, p=0,0001)

Согласно **рисунку 3,** имеется достоверная прямая связь между сывороточной концентрацией иПТГ и значениями Vps в обследованной группе пациентов с ХБП в целом.

Данные **таблицы 10** свидетельствуют, что в группе больных **с** Повышение концентрации фосфора в крови больных с ХБП свидетельствует о возможной кальцификации сосудов и структур сердца, так как избыток фосфор в крови способствует образованию нерастворимых кристаллов гидроксиапатита в сосудистой стенке и сердце.

Таблица10. Взаимосвязи—концентраций Р и значений Vps в группе больных в целом (n=104)

Параметры	Vps <108 см/с, n=21абс. (%)	Vps >108 см/с, n= 83абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Р, ммоль/л				
<1,22	13 (61,9)	16 (19,3)	0,44 (0,31 -0,59)	0,001
1,22-1,41	5 (23,8)	23 (27,7)	1,38 (1,11–2,43)	0,001
>1,41	3 (14,3)	44 (53,0)	6,34 (3,24–8,22)	0,001

Примечание. См.таб.5

Таблица 11. Взаимосвязи концентраций Са и значений Vps в группе больных ХБП в целом (n=104)

Параметры	Vps<108 см/с, n=21абс. (%)	Vps>108 см/с, n= 83абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Са, ммоль/л				
<2,11	16 (76,2)	19 (22,9)	1	0,05
2,11-2,22	3 (14,3)	24 (28,9)	0,81 (0,31-0,85)	0,05
>2,22	2 (9,5)	40(48,2)	3,22(2,39-4,34)	0,05

Примечание. См.таб.5

Данные **таблицы 11** свидетельствуют, что в группе больных с наиболее высоким уровнем Са- в 3-ем тертиле (Са>2,22 ммоль/л) оказалось наибольшее число пациентов с выраженным повышением Vps-40(48,2%). Высокий уровень Са в крови больных с ХБП, наряду с высоким уровнем Р в крови у больных ХБП, особенно на поздних стадиях болезни, является весомым свидетельством возможной кальцификации сосудов и структур сердца, так как формирует, наряду с фосфором, кристаллы гидроксиапатита в сосудистой стенке. [7]

Таблица 12. Корреляции содержания ЩФ крови и величин Vps в группе больных ХБП в целом (n=104)

	Vps<108 см/с, n=21абс. (%)	Vps>108см/с, n= 83абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
ЩФ, Ед/л				
<106,4	14(66,7)	18 (21,7)	1	0,044
106,4-121,3	3(14,3)	21 (25,3)	0,79(0,47-0,98)	0,044
>121,3	4 (19,0)	44 (53,0)	3,11(2,49-4,21)	0,044

Примечание. См.таб.5

Данные **таблицы 12** свидетельствуют, что в группе больных с наиболее высоким уровнем сывороточной ЩФ- в 3-ем тертиле (ЩФ>121,3 Ед/л) оказалось наибольшее число пациентов с выраженным повышением Vps - 44 (53,0%). Достоверность прямой корреляции уровней ЩФ и выраженностью изменений ИММЛЖ подтверждается значением p=0,044 [7,9].

Таким образом, показано, что число больных с выраженными отклонениями Vps нарастало по мере увеличения содержания иПТГ от 15 (18,1%) до 44(53,0%), в группе пациентов с относительно небольшими изменениями Vps наблюдалась обратная тенденция: число больных уменьшалось по мере роста концентрации иПТГ от 14 (66,7%) до 3(14,3%) от первого тертиля до третьего. В концентрациях Р, Са и ЩФ выявлены сходные изменения: в группах пациентов с высокими значениями Р. Са и ЩФ нарастало число пациентов с выраженным увеличением Vps.

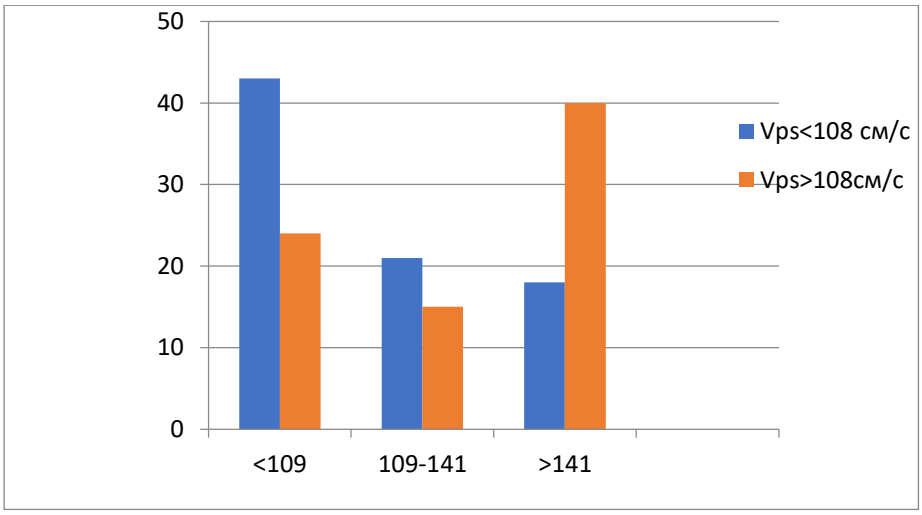


Рисунок 4. Количество пациентов (%) с невыраженным повышением Vps (<108 см/с) и высокой Vps (>108 см/с) в группах больных, выделенных в соответствии с сывороточным содержанием иПТГ (1-й, 2-й, 3-й тертиль)

Из **рисунка 4** следует, что в группе больных с менее тяжелыми изменениями Vps (<108 см/с) имеется наибольшее количество лиц с низким содержанием иПТГ (1тертиль, <109 пг/мл). Количество больных с высоким содержанием иПТГ (3 тертиль: >141 пг/мл) максимально в группе пациентов с выраженными изменениями Vps (>108см/с).

3.4 Особенности изменений системного кровотока и ремоделирования сердца и аорты по мере прогрессирования ХБП.

В соответствии с **таблицей 13,** прогрессирование тяжести уремии от С1 до С5Д стадии ХБП связано с достоверным увеличение систолического и пульсового кровяного давления ($p<0,001$), что подтверждает увеличение жесткости сосудов, прежде всего аорты, обусловленное усугублением атеросклеротических и артериосклеротических процессов, связанных с процессами кальцификации артерий. Рост значений толщины задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки свидетельствует об усугублении ГЛЖ-предикторе смерти ($p<0,002$, $p<0,001$). Падение фракции выброса по мере прогрессирования уремии свидетельствовало о снижении систолической функции ЛЖ и

нарастании хронической сердечной недостаточности. Vps косвенно отражает состояние артериальной стенки аорты и ее просвета. По результатам нашего исследования отмечается, что по мере увеличения стадии ХБП рост значений Vps достигает максимальных в 4-й группе, что свидетельствует об увеличении жесткости аорты с уменьшением ее демпфирующей функции и просвета с ростом стадии ХБП.

Таблица 13. Изменения параметров системного кровотока, ЛЖ и аорты в процессе прогрессирования ХБП (С1-С5Д стадии)

Параметры	1 гр. С1-С2, n=18	2 гр. С3а-С3б, n=22	3 гр. С4, n=24	4 гр. С5-С5Д, n=40	Контрольная группа, n=15	P
ПАД,мм рт.ст.	45 (65-35)	50 (70-30)	55 (80-40)	60 (90-40)	40 (60-30)	<0,002
САД, ммрт.ст.	125 (140-110)	130 (160-110)	140 (180-120)	145 (190-120)	120 (130-110)	<0,001
ФВ, %	58 (61-49)	56 (61-50)	54 (59-48)	49 (56-44)	60 (65-59)	<0,002
ТЗСЛЖ, мм	11,0 (11,3-9,9)	11,86(12,7-11,2)	12,41 (18,6-10,4)	12,94 (20,1-11,4)	9,2 (10,0-6,4)	<0,002
ТМЖП, мм	10,6 (11,1-9,8)	11,9 (12,4-10,2)	12,0 (19,0-11,5)	13,0(19,0-12,0)	9,1 (9,65-8)	<0,001
ИММЛЖ, г/м^2	94,3 ±11,7	121,9±12,8	154,6±10,2	172,4±18,1	81,6±12,1	<0,001
Vps, см /с	97,8 ±4,9	91,8±9,2	114,8±7,6	125,6±7,8	87,3±7,0	<0,001

Примечание: см.таб.4

3.5. Изменения гемопоэза и метаболизма железа в общей группе больных по мере прогрессирования ХБП (С1-С5Д)

При ХБП у пациентов выявляются различные варианты анемии, связанные с системностью поражения организма при уремии, прежде всего почечная, железодефицитная и другие, которые играют значительную роль, наряду с гемодинамическими изменениями, в

развитии ССО при ХБП. Анализ процессов гемопоэза и обмена железа при прогрессировании уремии выявил следующие изменения **(таблица 14):**

Таблица 14. Динамика уровней гемоглобина, гематокрита и метаболизма железа по мере прогрессирования ХБП

Параметры	1 гр. С1-С2, n = 18	2 гр. С3а- С3б, n = 22	3 гр. С4, n = 24	4 гр. С5-С5Д, n = 40	Контроль, n = 15	P
Hb, г/л	129,9±16,3	104,6±15,7	91,3±17,5	98,3±19,7	130±15,8	<0,001
Ht, %	36,4±5,5	33,0±5,1	32,5±5,2	34,8±6,0	37,8±2,8	0,002
Ферритин, мкг/л	142,6(169,4-86,3)	136,5(128,4-76,4)	139,4(149,6-88,2)	137,4(151,4-75,3)	141,3(164,1-37,2)	0,4380
Трансферрин, г/л	29 (38-19)	26 (39-13)	23 (36,1-11)	21 (32,1-12)	37 (39-13)	<0,001
КНТ, %	36,02±0,8	32,2 ±0,6	22,4 ±0,6	18,1 ±0,4	38,06±0,5	0,004

Примечание: см. таб. 4

Данные таблицы 14 свидетельствуют о достоверном прогрессирующем снижении как показателей гемопоэза (Hb и Ht), так и метаболизма железа - ферритина, трансферрина, коэффициента насыщения трансферрина железом – начинающемся с С3 стадии ХБП, которое свидетельствовало о влиянии уремической интоксикации на эритроциты и уменьшении биодоступности железа при сохранном содержании его в депо, о чем говорил нормальный уровень ферритина крови во всех группах больных (p=0,4380).

3.6. Взаимозависимость между медиаторами воспаления, ИС, функциональным состоянием почек и параметрами ЛЖ и аорты при ХБП

С целью исследования характера взаимозависимости функционального состояния почек с параметрами воспаления и

уремического токсина ИС исследовали изменения сывороточных показателей ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и ИС в соответствии со стадией ХБП (С1-С5Д).

Для исследования взаимосвязей показателей морфо-функционального состояния левого желудочка и аорты (ИММЛЖ и Vps) с показателями воспаления и содержания в крови ИС все пациенты были разделены на группы (по две как для ИММЛЖ, так и для Vps): 1-я – с невыраженными отклонениями значений ИММЛЖ (<157 г/м²) и Vps (<108 см/с), 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ (>157 г/м²) и Vps (>108 см/с). Каждый параметр (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и ИС) был разделен на 3 части (тертиля): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения параметры, 2-й тертиль – средне выраженные изменения, 3-й тертиль -тяжелые изменения исследуемого параметра.

3.6.1 Взаимосвязи между показателями персистирующего воспаления, функцией почек и морфо-функциональнными параметрами левого желудочка и аорты

Таблица 15. Зависимость показателей воспаления от стадии ХБП

Показатели	1 гр. (С1-С2), n = 18	2 гр. (С3а-С3б), n = 22	3 гр. (С4), n = 24	4гр.(С5-С5Д), n =40	Контрольная группа n = 15	P
ИЛ-1, пг/мл	3,2±1,2	4,3±1,1	7,8 ±1,2	9,7 ±3,0	2,4±0,3	<0,002
ИЛ-6, пг/мл	4,1±1,3	6,2±1,1	7,1±1,8	8,1±1,9	2,1±0,9	<0,002
ФНО-α, пг/мл	4,9±1,3	8,1±2,2	14,2±2,9	16,7±3,2	3,1±1,5	<0,002

Примечание: см.таб.4

Показатели **таблицы 15** свидетельствуют о достоверном росте значений медиаторов воспаления-ИЛ1, ИЛ6 и ФНО-α- по мере прогрессирования хронической почечной недостаточности от С1до С5Д стадии ХБП.

Как видно из **таблицы 16**, наибольшее число больных с тяжелыми изменениями ИММЛЖ (ИММЛЖ >157 г/м²) выявлены в группе больных с наиболее высокими значениями ИЛ1(>5,2 пг/мл). [7,9]

Таблица 16. Взаимосвязи концентраций ИЛ-1 и величины ИММЛЖ в группе больных ХБП в целом (n=104)

ИЛ-1, пг/мл	ИММЛЖ <157 г/м², n= 33, абс. (%)	ИММЛЖ >157 г/м², n= 71 абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<4,0	20 (64,5)	11 (15,1)	7,05 (2,43-20,41)	0,0051
4,0-5,2	6 (19,4)	20 (27,4)	0,74 (0,25-0,98)	0,0051
>5,2	5 (16,1)	42 (57,5)	0,21 (0,08-0,51)	0,0051
Медиана	5,4 (3,1-8,9)	8,3(5,2-10,1	3,08(2,21-5,02)	0,001

Примечание: см.таб.5

Таблица 17. Взаимосвязи концентраций ИЛ-6 и величины ИММЛЖ в группе больных ХБП в целом (n=104)

ИЛ-6, пг/мл	ИММЛЖ <157 г/м², n= 33, абс. (%)	ИММЛЖ>157 г/м², n= 71 абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<4,4	16 (51,6)	21 (28,8)	2,75 (1,39-7,52)	0,0001
4,4-6,0	9 (29)	23 (31,5)	2,34 (1,76-3,49)	0,0001
>6,0	6 (19,4)	29 (39,7)	0,38 (0,16-0,9)	0,0001
Медиана	5,3 (2,9-7,1)	7,0 (3,9-9,2)	4,01 (3,05-23)	0,001

Примечание: см.таб.5

Как видно из **таблицы 17**, максимальное количество больных с тяжелыми изменениями ИММЛЖ (ИММЛЖ >157 г/м²)- (29-39,7%) - выявлены в группе больных с наиболее высокими значениями ИЛ6 (>6,0 пг/мл). Медиана концентрации ИЛ-6 у больных со значительным ростом ИММЛЖ (>157 г/м²) была достоверно больше таковой у пациентов с относительно небольшими отклонениями ИММЛЖ (<157 г/м²).

Как видно из **таблицы 18**, максимальное количество больных с тяжелыми изменениями ИММЛЖ (ИММЛЖ >157 г/м²)- (34-45,2%) - выявлены среди пациентов с максимальными показателями сывороточной концентрации ФНО-α **(>13,84 пг/мл).** Медиана содержания ФНО-α у пациентов с выраженными изменениями ЛЖ (ИММЛЖ >157 г/м²) была

значительно больше у больных с невыраженными изменениями ЛЖ (ИММЛЖ <157 г/м²) [8,9]

Таблица 18. Корреляции сывороточного содержания ФНО-α и значений ИММЛЖ в общей группе больных (n=104)

ФНО-α, пг/мл	ИММЛЖ <157 г/м², n= 33, абс. (%)	ИММЛЖ >157 г/м², n= 71 абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<6,7	21 (63,6)	15(21,1)	5,24 (3,28-6,18)	0,001
6,7-13,84	9 (27,3)	22(31,0)	4,88 (2,49-4,01)	0,002
>13,84	3(9,1)	34(47,9)	0,48 (0,15-0,96)	0,001
Медиана	6,29 (3,18-7,26)	10,29 (7,13-12,3)	4.26 (3,41-5,36)	0,0001

Примечание: см. таб.5

Таким образом, у больных с наиболее выраженными изменениями структуры ЛЖ наиболее часто выявлялись увеличенные значения маркеров хронического персистирующего воспаления, которому в последние годы отводится существенная роль в кальцификации сосудов и развитии ССО при ХБП.

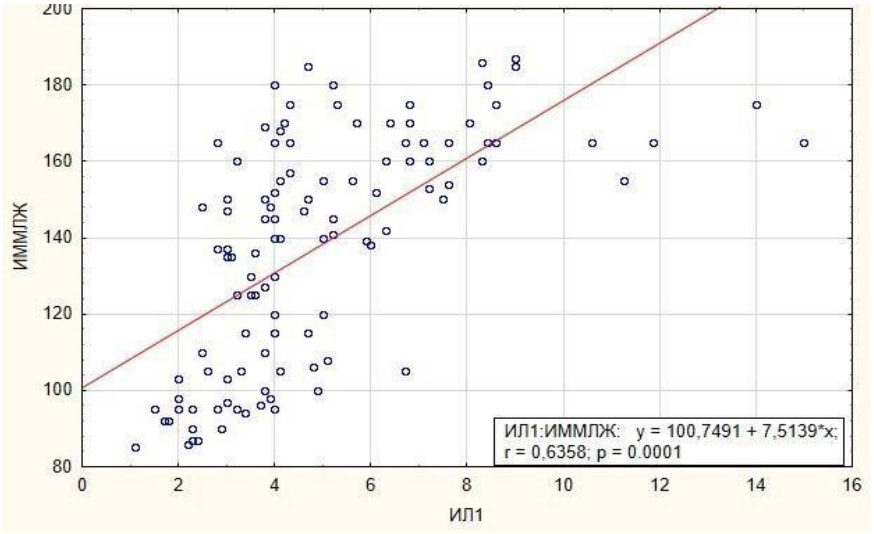


Рисунок 5. Взаимосвязь содержания ИЛ-1 и ИММЛЖ в общей группе с ХБП .

Рисунок 5 свидетельствует о прямой связи сывороточного содержания ИЛ1 и значениями ИММЛЖ (r=0,6358, p=0,0001).

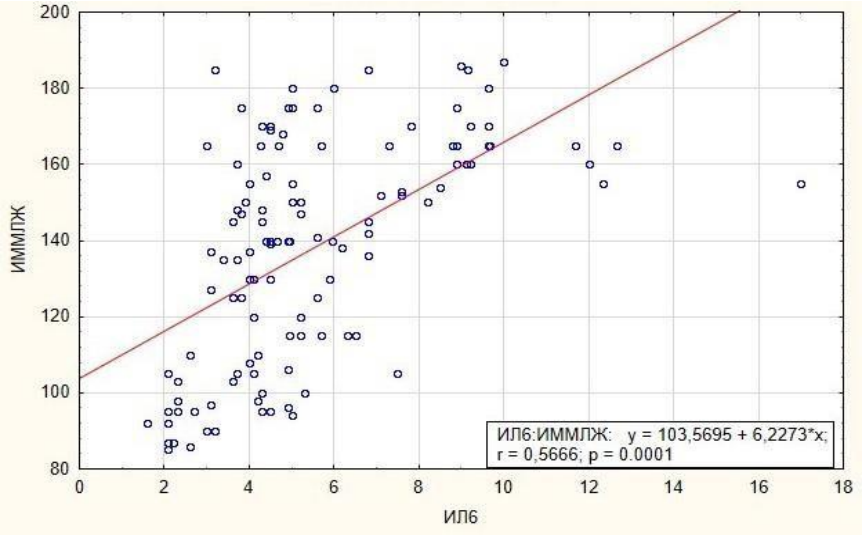


Рисунок 6. Взаимосвязь содержания ИЛ-6 и ИММЛЖ в группе пациентов с ХБП в целом (n=104)

Данные рисунка 6 свидетельствуют о наличии тесной прямой связи между ИЛ6 и ИММЛЖ (r=0,5666 , p=0,0001).

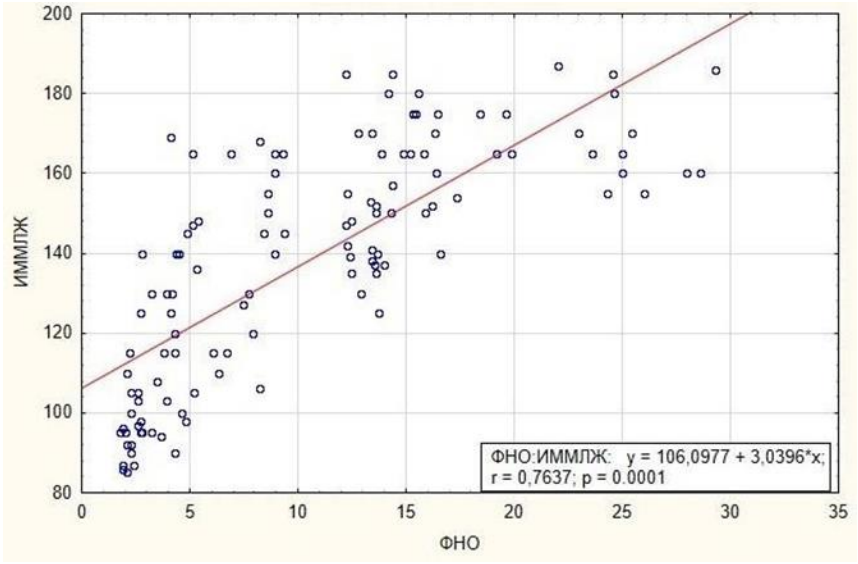


Рисунок 7. Корреляции между уровнем ФНО-α и ИММЛЖ в группе пациентов с ХБП в целом (n=104)

Рисунок 7 указывает на наличие тесной прямой связи между уровнем ФНО-α и ИММЛЖ (r=0,7637, p=0,0001).

Таблица 19. Взаимосвязи концентрации ИЛ1 и величины Vps в группе больных ХБП в целом (n=104)

ИЛ-1, пг/мл	Vps <108 см/с, n=21 абс. (%)	Vps >108 см/с , n= 83 абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<4,0	9(42,9)	15(18,1)	3,15 (2,47-5,28)	0,0052
4,0-5,2	7(33,3)	24 (28,9)	0,36 (0,23-0,82)	0,0052
>5,2	5(23,8)	44 (53,0)	0,36 (0,18-0,79)	0,0052
Медиана	4,1 (2,37-5,26)	6,01 (4,11-8,23)	0,81 (0,44-0,98)	0,0051

Примечание: см. таб.5

Данные **таблицы 19** свидетельствуют, что рост Vps достоверно положительно коррелирует с увеличением концентрации ИЛ1 (p=0,0051), с максимально среди так как наибольшее число больных со значительными изменениями аорты (Vps >108 см/с) имееются пациентов высокими значениями ИЛ1(>5,2 пг/мл)- 44 (53,0%) Медиана концентрации ИЛ1 у больных с более тяжелыми параметрами Vps (>108 см/с) больше таковой среди пациентов с относительно небольшими отклонениями Vps (<108 см/с) (p=0,0051).

Таблица 20. Корреляции сывороточного содержания ИЛ-6 и значений Vps в общей группе пациентов (n=104)

ИЛ-6, пг/мл	Vps <108 см/с, n=21 абс. (%)	Vps >108 см/с, n= 83 абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<4,4	12(57,1)	21(25,3)	2,76 (2,01-3,86)	0,0002
4,4-6,0	5(23,9)	24(28,9)	2,34 (2,11-3,46)	0,0002
>6,0	4 (19,0)	38(45,8)	2,94 (1,86-3,44)	0,0002
Медиана	3,67 (1,21-4,16)	4,15 (3,75-5,28)	3,11(2,01-4,15)	0,0002

Примечание: см. таб.5

Как видно из **таблицы 20**, увеличение Vps прямо связано с ростом содержания ИЛ6 (p=0,0002), так как наибольшее число больных с тяжелыми изменениями Vps (>108 см/с) выявлены в группе больных с наиболее высокими значениями ИЛ6(>6пг/мл)- 38(45,8%) Медиана сывороточного содержания ИЛ6 у пациентов с выраженными изменениями показателей Vps (>108 см/с) превышали таковые среди пациентов с относительно небольшими отклонениями Vps (<108 см/с) (p=0,0002)

Таблица 21 – Взаимосвязи концентрации ФНО-α и величины Vps в общей группе больных ХБП (n=104)

ФНО-α, пг/мл	Vps <108 см/с, n=21 абс. (%)	Vps >108 см/с, n= 83 абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<6,7	9 (42,9)	20 (24,1)	2,65 (2,01-4,36)	0,0001
6,7-13,84	7 (33,3)	24 (28,9)	2,11 (1,36-3,19)	0,0001
>13,84	5 (23,8)	39 (47,0)	2,14 (1,18-1,86)	0,0001
Медиана	3,01 (2,84-3,99)	8,11 (7,31-9,96	3,64 (2,24-4,15)	0,0002

Примечание: см.таб.5

Как видно из **таблицы21**, увеличение Vps прямо связано с ростом сывороточной концентрации ФНО-α (p=0,0001), поскольку максимальное количество пациентов с выраженными отклонениями в структуре аорты (Vps >108 см/с) определены среди пациентов с наибольшей сывороточной концентрацией ФНО-α (>13,84пг/мл)- 39(47,0%). Медиана концентрации ФНО-α у больных со значительным поражением аорты (Vps >108 см/с) была достоверно выше у больных с невыраженными изменениями струкуры орты (Vps <108 см/с) (p=0,0002)

3.6.2 Корреляционный анализ между сывороточным содержанием ИС, функциональным состоянием почек и показателями сердца и аорты

Таблица 22 – Динамика уровня ИС в крови больных на всех стадиях ХБП

Параметры	1 гр. (С1-С2) n= 18	2 гр. (С3а- С3б) n= 22	3 гр. (С4) n= 24	4гр. (С5-С5Д) n=40	Контрольная группа n= 15	Р
ИС, мкмоль/л	2,1±0,6	7,1±1,9	11,8±3,3	17,6±5,3	1,6±0,3	<0,001

Примечание: см.таб.4

Данные таблицы 22 свидетельствуют, что утяжеление стадии ХБП сопровождалось ростом концентрации эндотелиального уремического токсина ИС от С1 до С5-С5Д стадии. При этом наибольшее его значение определялось в 4 опытной группе (ХБП С5-С5Д стадии).

Таблица 23 –Корреляции между сывороточным содержанием ИС и значениями ИММЛЖ в группе больных в целом (n=104)

ИС, мкмоль/л	ИММЛЖ<157 г/м², n= 33, абс. (%)	ИММЛЖ >157 г/м², n= 71 абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<4,65	22 (66,7)	16 (22,5)	3,79 (2,16-5,34)	0,0002
4,65-12,5	7 (21,2)	24 (33,8)	2,17 (1,79-5,98)	0,0002
>12,5	4 (12,1)	31 (43,7)	0,06 (0,02-0,31)	0,0002
Медиана	5,9 (3,34-6,19)	16,3 (12,4-18,1)	4,65 (2,54-6,74)	0,0001

Примечание: см.таб.5

Данные **таблицы 23** свидетельствуют о нарастании количества пациентов с высокими значениями уровня ИММЛЖ (>160 см/с) при увеличении содержания ИС: наибольшее число больных – 33 (45,3%) отмечено в группе с максимальной концентрацией ИС (12,5 мкмоль/л). Медиана концентрации

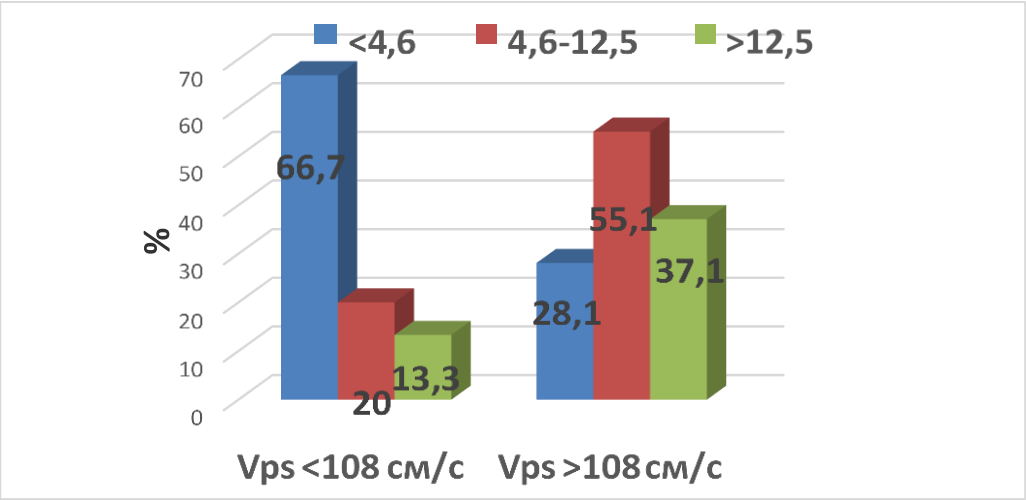
индоксил сульфата у больных с выраженными изменениями ЛЖ достоверно превышала таковую у больных с умеренно выраженными изменениями ЛЖ (p=0,0001). Эти данные свидетельствуют о высокой вероятности участия уремического токсина ИС в ГЛЖ в условиях прогрессирования почечной недостаточности.

Таблица 24 – Корреляции между сывороточным содержанием ИС и значениями Vps в общей группе пациентов (n=104)

ИС, мкмоль/л	Vps <108 см/с, n=21 абс. (%)	Vps >108 см/с, n= 83 абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	p
<4,6	12(57,1)	18 (21,7)	6,33 (3,61-7,15)	<0,0002
4,6-12,5	6(28,6)	26 (31,3)	2,36 (1,18-3,65)	<0,0002
>12,5	3(14,3)	39 (47,0)	3,19 (2,34-4,45)	<0,0002
Медиана	2,01 (1,69-3,71)	9,02 (7,36-9,99)	3,26 (2,18-4,01)	<0,0001

Примечание: см.таб.5

В соответствии с **таблицей 24**, количество больных с выраженными изменениями стенки аортысо (Vps >108 см/с) возрастало по мере роста концентрации ИС. Наибольшее число больных -39 (47,0%) в группе со значительными изменениями аорты имело максимальное содержание ИС (>12,5 мкмоль/л), то есть уровня 3-го тертиля. Прямая корреляция увеличения содержания ИС и повышения Vps (p<0,0001) подтверждена достоверной разницей между уровнями медиан значений ИС в группе с тяжелыми изменениями и в группе с относительно сохранной структурой аорты (Vps <108 см/с), p<0,0001, что подтверждает влияние ИС на развитие изменений в стенке аорты.



1

Рисунок 8. Процентное содержание различных концентраций ИС (в мкмоль/л) в группах больных , выделенных в зависимости от величины Vps

Согласно **рисунку 8**, у больных с невыраженным ремоделированием аорты (Vps <108 см/с) выявлен наибольший процент (66,7%) больных с низкой концентрацией ИС (1-й тертиль, <4,6 мкмоль/л). Число пациентов с высокой сывороточной концентрацией ИС (4,6-12,5 мкмоль/л и >12,5 мкмоль/л) в наибольшем количестве было представлено в группе больных с высокими значениями Vps (>108 см/с).

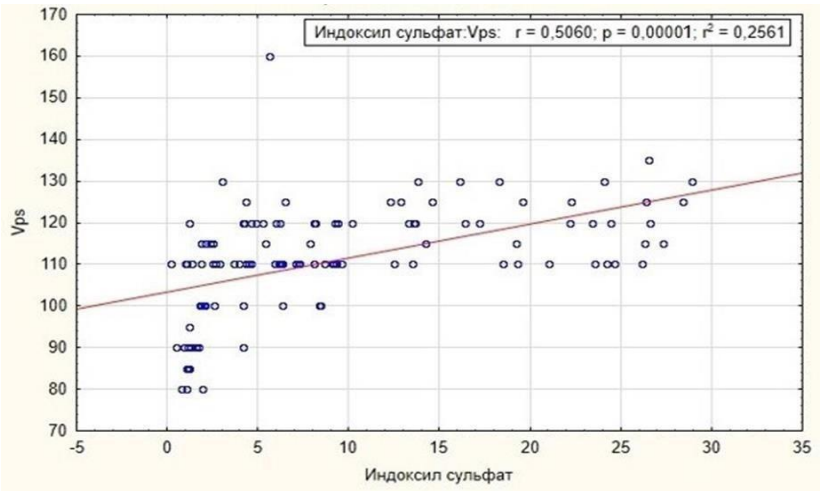


Рисунок 9. Взаимосвязь между сывороточным содержанием ИС и значениями Vps (r=0,5060, p=0,0001)

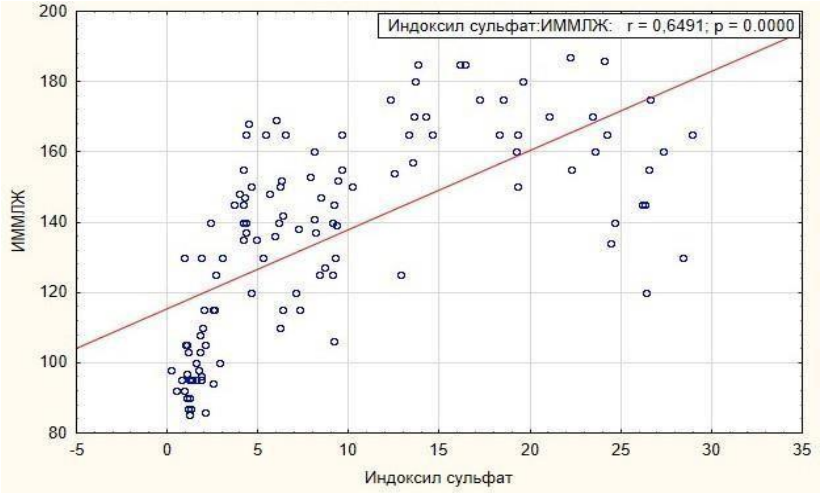


Рисунок 10. – Корреляции между сывороточным содержанием ИС и значениями ИММЛЖ (r=0,6491, p=0,0001)

Согласно **рисункам 9 и 10**, выявлена прямая корреляция между сывороточным содержанием индоксил сульфата и увеличением Vps , также как между концентрацией ИС и величинами ИММЛЖ в группе больных в целом.

Анализ корреляций между функциональным состоянием почек, параметрами сердца и аорты, изменениями сывороточного содержания уремического токсина индоксил тсульфата-ИС и медиаторами хронического персистирующего воспаления установил достоверную прямую связь между нарастанием стадии ХБП от С1до С5Д, выраженностью морфо-функциональных изменений сердца и аорты (высокие значения ИММЛЖ и Vps), ростом сывороточной концентрации ИС и увеличением содержания в крови медиаторов воспаления (в соединенных группах 2 и 3-го тертиля – ρ=0,40, p<0,0002; ρ=0,38 p<0,0001; ρ=0,40 p<0,0001 и ρ=0,40; p<0,0002 для ИС, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α). Также выявлена прямая связь между концентрацией ИС, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α с увеличением показателей ИММЛЖ (ρ=0,42; p<0,0001 для ИС, ρ=0,38; p=0,0001 для ИЛ-1, ρ=0,40; p=0,0002 для ИЛ-6 и ρ=0,44; p<0,0002 для ФНО-α) и ростом показателей Vps (ρ=0,40; p<0,0002 для ИС, ρ=0,38; p=0,0001 для ИЛ-1, ρ=0,36; p=0,0001 для ИЛ-6 и ρ=0,38; p<0,0001 для ФНО-α). При попытке установления возможной взаимосвязи уремического

токсина ИС и выраженности хронического воспаления также выявлена прямая корреляция уровней ИС и медиаторов воспаления (ρ=0,38; p=0,0001для ИЛ-1, ρ=0,40; p=0,0002 для ИЛ- 6 и ρ=0,44; p <0,0002 для ФНО-α).

3.7. Многофакторный корреляционно-регрессионный анализ взаимосвязей между параметрами воспаления, ИС ипоказателями ремоделирования миокарда ЛЖ и аорты

Одномерный анализ дает возможность установить воздействие одного фактора на риск развития определенного состояния у больного. Но для каждого патологического состояния имеется целый ряд влияющих на риск переменных и сложная сеть причинно-следственных взаимосвязей. В настоящем исследовании многофакторный корреляционно-регрессионный анализ выполнен для выявления корреляций между изменениями морфо-функциональных показателей сердца и аорты и факторами риска кардиоваскулярных осложнений, связанных с процессами прогрессирования почечной недостаточности от ранних до поздних стадий ХБП, включая исследование суммарного воздействия 2-х и более факторов риска с использованием множественной логистической регрессии.

3.7.1 Корреляционный анализ между изменениями сывороточного уровня ИС, параметрами воспаления и морфофункциональными показателями ЛЖ и аорты.

Таблица 25. Взаимосвязи между параметрами воспаления и ИС с морфофункциональными показателями аорты и ЛЖ на ранних стадиях ХБП (С1-С2)

Параметр	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	ИС, мкмоль/л	P
ИММЛЖ, г/м^2	0,79	0,74	0,74	0,71	<0,05
Vps, см/с	0,74	0,61	0,61	0,74	

Примечание: использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Согласно **таблице 25,** и медиаторы воспаления, и ИС в значительной мере связаны и влияют на изменения ЛЖ и аорты на ранних- С1-С2-стадиях ХБП, о чем свидетельствуют высокие коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (близкие к1); на поздних стадиях ХБП -С3-С5 – роль факторов и индоксил сульфата в процессах ремоделированиия левого желудочка и аорты снижается, о чем свидетельствует достоверное уменьшение коэффициентов корреляции Спирмена **(таблица 26).**

Таблица 26. Корреляции между медиаторами воспаления и ИС с параметрами аорты и ЛЖ на поздних стадиях ХБП (С3-С5)

Параметр	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	ИС, мкмоль/л	P
ИММЛЖ, г/м^2	0,41	0,29	0,39	0,42	<0,05
Vps, см/с	0,39	0,37	0,31	0,28	

Примечание: см.таб.25

Данные **таблицы 25** свидетельствуют, что и медиаторы воспаления, и ИС в значительной мере связаны и влияют на изменения ЛЖ и аорты на ранних- С1-С2- стадиях ХБП, о чем свидетельствуют высокие коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (близкие к1); на поздних стадиях ХБП -С3-С5 – роль факторов и ИС в ремоделированиия ЛЖ и аорты уменьшается, на что указывает заметное снижение коэффициентов корреляции Спирмена **(таблица 26**). [9,10]

Таблица 27. Взаимосвязи величины СКФ и морфофункциональных показателей ЛЖ и аорты у пациентов с С1-С2 стадией ХБП

Показатель	ИММЛЖ, г/м^2	ТМЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	Vps, см/с	P
СКФ,мл/мин/1,73м^2	–0,21	–0,19	–0,24	–0,23	<0,05

Примечание: см.таб.25

Из **таблицы 27** видно, что на ранних стадиях ХБП (С1-С2) взаимозависимость между функцией почек (СКФ) и морфо-функциональными показателями левого желудочка и аорты слабая, о чем свидетельствуют низкие коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 28. Взаимосвязи величины СКФ и морфофункциональных показателей ЛЖ и аорты у пациентов с С3-С5 стадией ХБП

Параметр	ИММЛЖ, г/м^2	ТМЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	Vps, см/с	P
СКФ,мл/мин/1,73м^2	–0,78	–0,77	–0,66	–0,76	<0,05

Примечание: см.таб.25

Из данные **таблицы 28** видно **,** что на поздних стадиях ХБП (С3-С5) корреляция между функциональным состоянием почек (СКФ) и параметрами ЛЖ и аорты слабая, о чем свидетельствуют высокие коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 29. Взаимосвязи между параметрами воспаления, ИС и морфо-функциональными показателями ЛЖ и аорты в общей группе больных (n=104)

Показатель	ФВ	ИММЛЖ	ТЗСЛЖ	ТЖМП	Vps
ИЛ-1, пг/мл	-0,58	0,63	0,59	0,64	0,64
ИЛ-6, пг/мл	-0,47	0,78	0,54	0,63	0,58
ФНО–α, пг/мл	-0,63	0,76	0,68	0,74	0,64
ИС, мкмоль/л	-0,64	0,71	0,68	0,66	0,74

Примечание: см.таб.25

Данные **таблицы 29** свидетельствуют о наличии достоверной- прямой и непрямой -взаимосвязи Наиболее выраженное отрицательное воздействие на величину ФВ оказывает ИС, что подтверждает наиболее высокий отрицательный коэффициент (-0,64). Подтвержденные корреляции позволяют считать ИС и исследованные параметры воспаления самостоятельными модифицируемыми факторами риска возникновения **и** прогрессирования кардиоваскулярных осложнений при ХБП. [11,12]

3.7.2 Многофакторный регрессионный анализ влияния ИС, медиаторов воспаления и почечной недостаточности на процессы ремоделирования ЛЖ и аорты в условиях прогрессирования ХБП.

Метод множественной логистической регрессии многофакторного регрессионного анализа позволил выявить сочетания факторов, совместно влияющих на ремоделирование ЛЖ и аорты (ИММЛЖ и Vps) в группе

больных в целом (n=104).

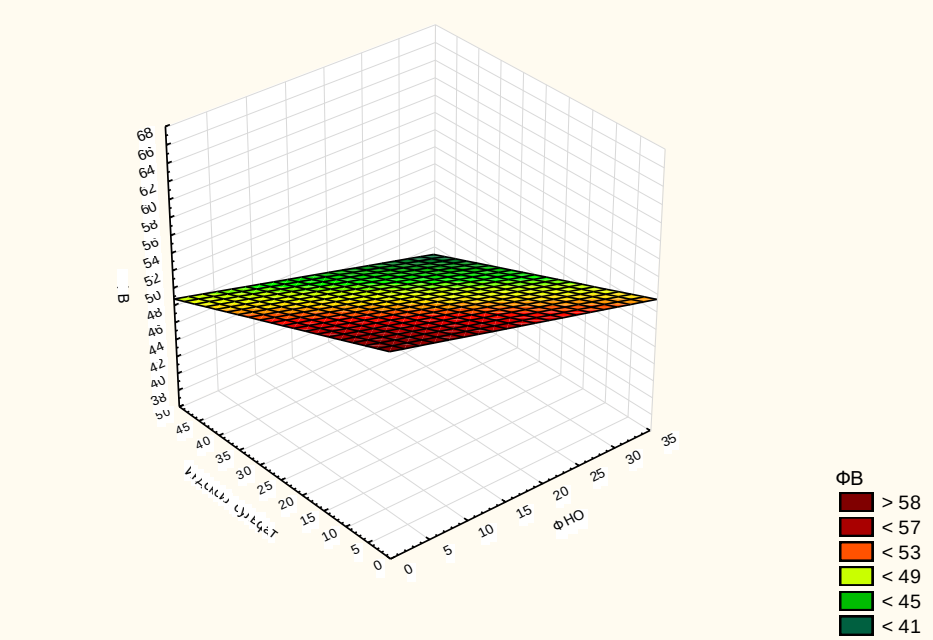


Рисунок11. Выраженность воздействия ИС и ФНО- α на величину ФВ

Согласно **рисунку 11**, сочетанное воздействие ИС и ФНО-α в наиболее высоких концентрациях сочетаются с наиболее выраженным снижением ФВ ЛЖ. Прогностическое значение воздействия ФНО-α и ИС на ФВ ЛЖ было представлено уровнением: ФВ, % = 61,11–0,39*x –0,44*y, где x – ФНО-α, пг/мл; y – ИС, мкмоль/л (здесь и далее: степень воздействия фактора риска прямо связана с величиной его коэффициента регрессии, стоящего перед обозначением фактора риска- x, y). Относительно невысокие значения коэффициентов регрессии-0,39 и 0,44-свидетельствуют о достоверном, но умеренном влиянии ИС и ФНО-α на систолическую функцию ЛЖ в процессах прогрессирования.

Согласно **рисунку 12**, совместного воздействие ИС и ФНО-α в наиболее высоких концентрациях сочетаются с наиболее выраженным снижением ИММЛЖ. Прогностическое значение воздействия ФНО-α и ИС на ИММЛЖ ЛЖ было представлено уравнением:

ИММЛЖ, % = 69,3–0,61 *x –0,82 *y, где x – ФНО-α, пг/мл; y – ИС, мкмоль/л , высокие коэффициенты в котором говорят о значительном

воздействии как ФНО-α, так и ИС на увеличение ИММЛЖ и, соответственно, на развитие ГЛЖ в процессе прогрессирования ХБП.

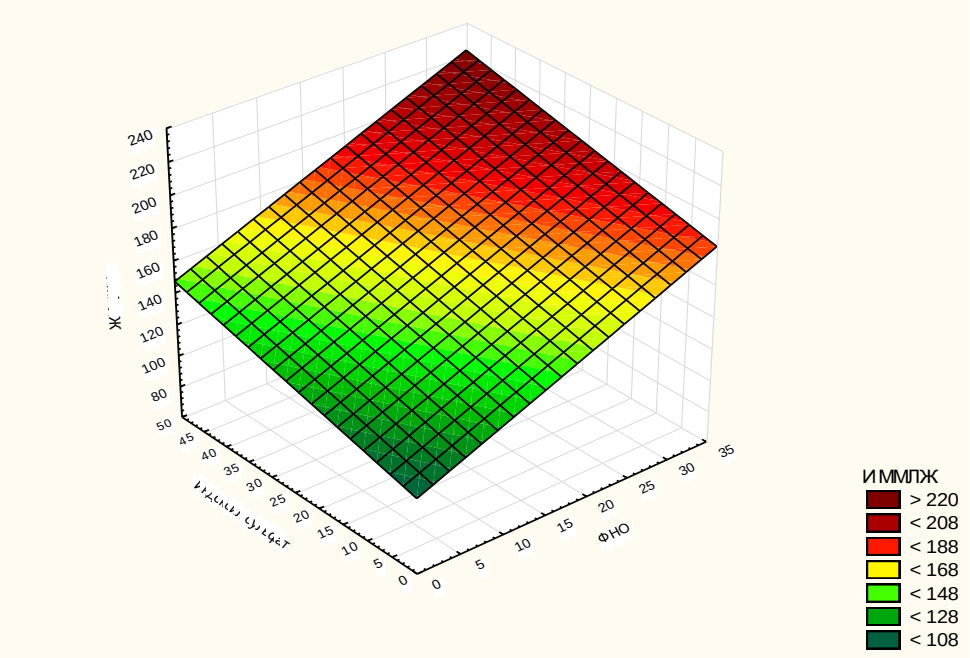


Рисунок12. Выраженность воздействия ИС и ФНО на величину ИММЛЖ

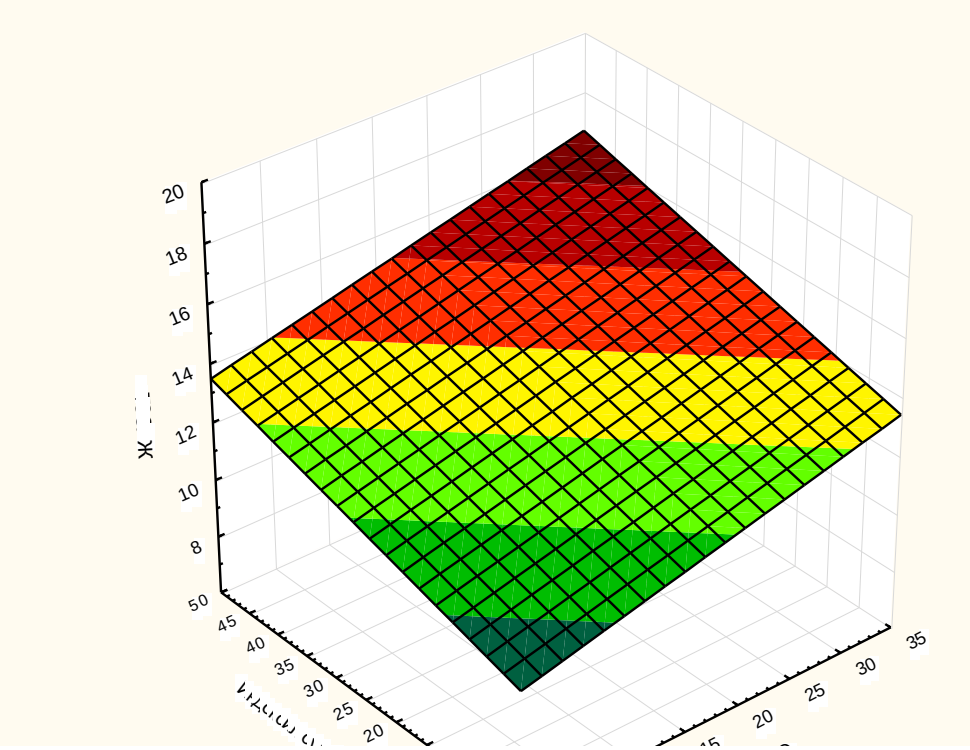


Рисунок 13. Выраженность воздействия ИС и ФНО на величину ТЗСЛЖ

Как следует из **рисунка 13**, максимальные значения ИС и ФНО-α соответствуют выраженным изменениям ТЗСЛЖ, в то время как минимальные показатели ИС и ФНО-α ассоциированы с невысокими значениями ТЗСЛЖ. Зависимость между величиной ТЗСЛЖ, ИС и ФНО-α выражается уравнением: ТЗСЛЖ, мм = 52,2+0,39*x +0,53*y, где x – ИС, мкмоль/мл; y – ФНО-α, пг/мл. Относительно невысокие значения коэффициентов регрессии-0,39 и 0,53 -свидетельствуют о достоверном, но умеренном влиянии ИС и ФНО-α на ТЗСЛЖ в процессах прогрессирования ХБП.

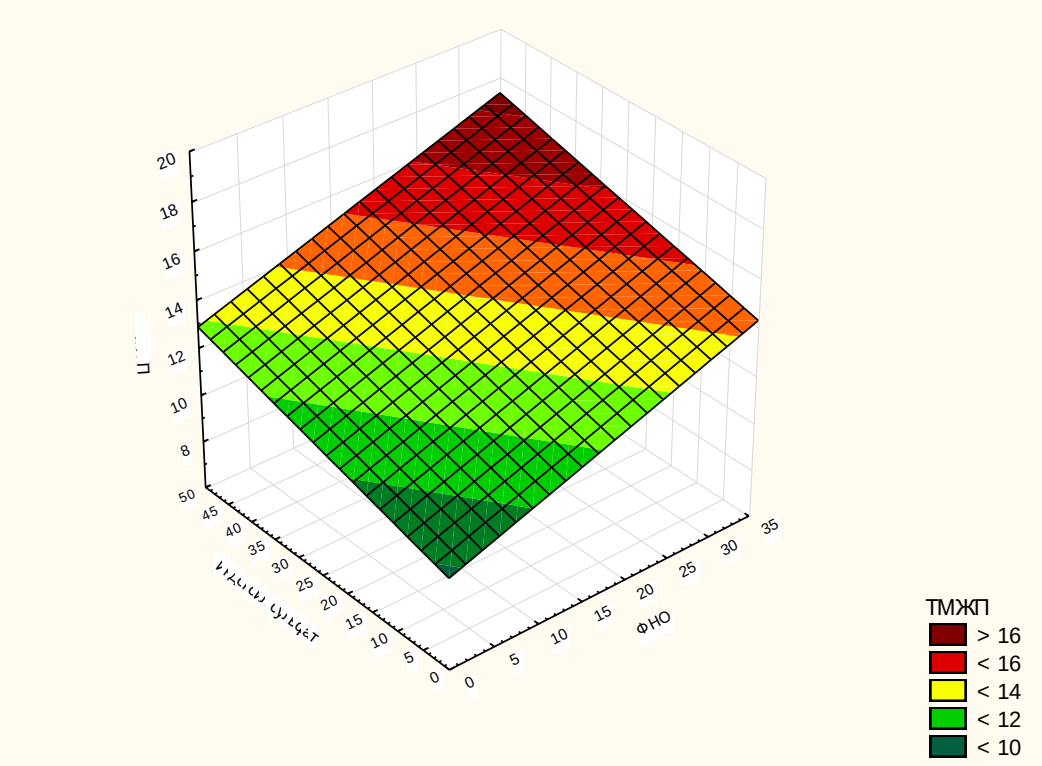


Рисунок 14. Выраженность воздействия ФНО-α и ИС на ТМЖП

Данные **рисунка 14** свидетельствуют, что наиболее высокие показатели ФНО-α и ИС соотносятся с выраженными отклонениями ТМЖП. Взаимосвязь ИС, ФНО-α и ТМЖП представлена уравнением:

ТМЖП=41,74+0,51*x +0,53*y, где x – ФНО-α пг/мл; y – ИС, мкмоль/л, которое свидетельствует о наличии коэффициентов регрессии -0,51 +0,53 – достаточных для подтверждения достоверности умеренного совокупного воздействия ИС и ФНО-α на ТМЖП при ХБП.

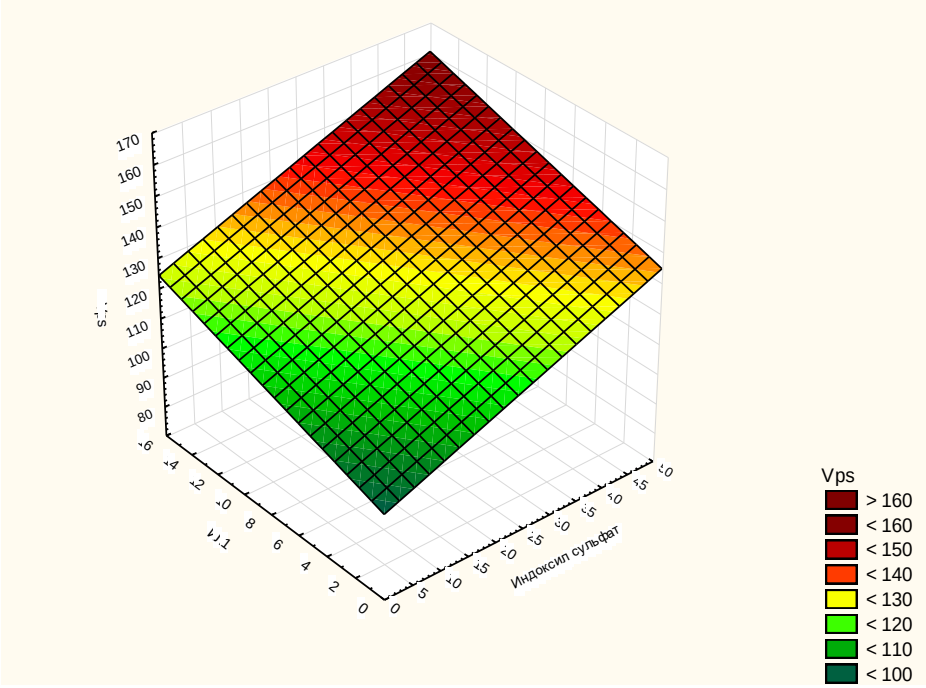


Рисунок 15. Выраженность воздействия ИС и ИЛ1 на величину Vps

Данные **рисунка15** свидетельствуют, что максимальные значения Vps соответствуют максимальным значениям ИЛ-1 и ИС, тогда как минимальные показатели ИЛ-1 и ИС соответствуют минимальным значениям Vps. Взаимосвязь показателей ТЗСЛЖ, ИС и ФНО-α представлена уравнением: Vps=77,29+0,69*x +0,78*y, где x – ИС, мкмоль/л; y – ИЛ-1, пг/мл, которое свидетельствует о наличии высоких коэффициентов регрессии -0,69 и 0,78 –подтверждающих достоверность высокой степени совокупного воздействия ИС и ИЛ1 на Vps при прогрессировании ХБП.

Таким образом, выполненный анализ множественной логистической регрессии многофакторного регрессионного анализа позволил установить сочетания двух факторов, достоверно совокупно с различной силой воздействующих на ЛЖ и аорту (ИММЛЖ и Vps) в обследованной группе пациентов в целом: на ИММЖЖ (ФНО-α и ИС), на ТЗСЛЖ (ИС и ФНО-α), на ФВ ЛЖ (ИС и ФНО-α), на Vps (ИЛ-1 и ИС.

Тот факт, что регрессионный анализ учитывает эффекты взаимного влияния различных факторов риска ССО (интерлейкины, ФНО-α, ИС), что усложняет простую оценку их роли, побудил нас провести анализ

зависимости морфо-функциональных показателей ЛЖ и аорты от суммарного воздействия трех, четырех и пяти факторов сердечно-сосудистого риска у обследованных больных.

Таблица 30. Сочетанное воздействие трех факторов риска на морфо-функциональные показатели сердца и аорты в общей группе пациентов (n=104)

Показатели ЛЖ и аорты	Факторы риска			Формулы
	x	**y**	**z**	
ИММЛЖ	ИЛ6	ИС	Возраст	41,6+0,42*x+0,31*y+0,21*z
Vps	ФНО–α	ИЛ6	САД	22,5+0,28*x+0,69*y–0,41*z
Vps	ИС	ФНО–α,	Нв	8,9+0,69*x+0,39*y–0,51*z
ФВ	ИЛ1	ИС	САД	8,8+0,49*x+0,31*-y–0,19*z
ФВ	ИС	ИЛ1	Cr	7,9+0,96*x+0,46y–0,44*z
ТЗСЛЖ	ИС	ФНО–α	Cr	7,0+0,31*x+0,69*y+0,39*z
ТМЖП	ФНО–α	ИС	Возраст	6,8+0,69*x+0,48*y–0,39*z

Примечание: x, y, z- обозначения факторов риска; степень влияния фактора риска пропорциональна величине коэффициента регрессии перед ним. Cr-креатинин крови. Метод множественной логистической регрессии; данные достоверны при $p<0,05$

Таблица 31. Суммарная влияние 4-х факторов риска на ЛЖ в группе больных в целом (n=104)

Показатели ЛЖ	Факторы риска				Формулы
	x	y	z	w	
ИММЛЖ	ИС	ФНО–α	Cr	САД	33,6+0,41*x+0,31*y+0,22*z+0,19*w
ТМЖП	ИС	ИЛ1	Нв	Cr	9,1+0,49*x+0,51*y–0,41*z+0,39*w
ТЗСЛЖ	ИЛ6	ФНО–α	возраст	Cr	5,9+0,49*x+0,66*y+0,51*z+0,42*w

Примечание: См. таб. 30

Показатели **таблиц 30-32** дают возможность судить о значимости определенного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, которая растет по мере увеличения коэффициента линейной регрессии, связанного с определенным фактором риска. При увеличении числа исследуемых факторов риска количество показателей, характеризующих ЛЖ и аорту, достоверно связанных с факторами риска ($p<0,05$) заметно падало.

Таблица 32. Суммарная влияние 5-ти факторов риска на ЛЖ в группе больных в целом (n=104)

Показатели ЛЖ	Факторы риска					Формулы
	x	y	z	w	e	
ИММЛЖ	ФНО–α	ИС	Cr	Нв	возраст	4,9+0,38*x+0,71*y+ 0,33*z– 0,59*w+0,58*e
ТЗСЛЖ	ИЛ6	ФНО–α	САД	возраст	Cr	3,3+0,39*x+0,79*y +0,28*z+ 0,31*w+0,34*e

Примечание: См. таб. 30

Таким образом, многофакторный корреляционно-регрессионный анализ позволил установить, что при прогрессировании ХБП от С1 до С5Д стадии менялось прогностическое значение индоксил сульфата и медиаторов воспаления как факторов, регулирующих процессы ремоделирования ЛЖ и аорты - развития ГЛЖ и нарастания ригидности аорты в результате склерозирования и кальцификации ее стенки. Так, интерлейкины, ФНО- α, ИС, демонстрирующие тесную корреляцию с ростом ИММДЖ и Vps на ранних стадиях (С1-С2) ХБП, на поздних стадиях (С3-С5Д) значительно уменьшали свое влияние**,** уступая место прогрессирующей почечной недостаточности –падению СКФ, росту азотемии. Традиционные факторы риска кардиоваскулярных осложнений, такие как АГ, возраст имели значительно больший прогностический вес в отношении ремоделирования структур сердца и аорты на ранних (С1-С2), чем на поздних(С3-С5) стадиях ХБП**.**

Таким образом, анализ полученных результатов позволил установить, что индоксил сульфат (ИС)- вновь выявленный уремический токсин, связанный с нарушением нормальной микробиоты кишечника, а также медиаторы хронического персистирующего воспаления, характерного для ХБП, являются инициальными факторами сосудистой кальцификации, лежащей в основе ремоделирования сердца и аорты (гипертрофия левого желудочка и ригидность аорты) на ранних стадиях ХБП; на поздних - увеличивается прогностическое патогенетическое значение прогрессирующих изменений минерально-костного обмена и хронической почечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническая болезнь почек остается одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения во всем мире. Среди пациентов с ХБП отмечается неуклонный рост тяжелой уремии и кардиоваскулярных осложнений с крайне тяжелым прогнозом. Однако многочисленные исследования, связанные, в том числе, с общепризнанными факторами риска кардиоваскулярных осложнений, свойственных для популяции в целом, такие как СД, высокое артериальное давление и дислипидемия, чаще встречающиеся у пациентов с ХБП, не могут полностью объяснить повышенный при этом сердечно-сосудистый риск. Имеющиеся данные свидетельствуют, что уремическая среда с особенностями своих проявлений имеет существенное значение для распространенности и тяжести кардииоваскулярных осложнений при ХБП. Так, было установлено, что по мере снижения функции почек в крови больных кумулируются вещества, в норме выводимые почками, названые уремическими токсинами (УТ) из-за их тесной связи с прогрессированием уремии, с разрушающим влиянием на биологические функции и с усугублением клинической тяжести ХБП. В этой связи привлекало внимание выявленное значительное изменение микробного состава кишечника по мере прогрессирования хронической патологии почек. Показано, что ферментная обработка белков и аминокислот измененной микробиотой кишечника способствует накоплению токсичных метаболитов, диффундирующих из кишечника в кровоток и персистирующих при ХБП. Установлено, что наиболее изучаемые в последние годы УТ - индоксил сульфат, индол-3-уксусная кислота, п-креозилсульфат – синтезируются в результате метаболизма алиментарных белков в кишечнике и тесно связаны с ССО у пациентов с ХБП. Среди них индоксил сульфат (ИС) был расценен как один из наиболее типичных УТ кишечного происхождения, в связи с чем стал аметной терапевтической мишенью [17, 26, 127].

В этой связи целью нашего исследования стало уточнение роли ИС и связанного с ним хронического воспаления в возникновении кальцификации

сосудов, структурно-функциональных изменений ЛЖ и аорты при прогрессировании почечной недостточности при ХБП. В исследовании анализируются клинические особенности сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ремоделированием структур сердца и аорты, нарушений минерально-костного обмена, являющегося основой кальцификации сосудов, а также гемодинамических нарушений и изменений гемопоэза, характерных и усугубляющие тяжесть ССО при ХБП.

Работы последних лет показали, что сосудистая кальцификация (СК) частое проявление атеросклероза, сахарного диабета, старения и высокого артериального давления. СК повышает жесткость аорты и артерий, способствует росту кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [20, 91, 131]. В этой связи выяснение и уточнение патогенеза СК имеет большое клиническое значение. Установлено, что для СК характерно отложение минерального кальция и фосфора в виде кальций-фосфатного комплекса в системе сосудистой стенки; при этом патогенез и прогрессирование СК очень похожи на таковые при формировании костной ткани [54, 121]. При обоих процессах происходит активация белков костного матрикса факторов, запускающих процессы СК, и множества сигнальных путей в различных клетках, в том числе СГМК, макрофагах и эндотелиальные клетках (ЭК). К факторам, индуцирующим кальцификацию сосудов, относят влияние внешней и внутренней среды, такие как старение, воспаление, СД, ХБП, оксидативный стресс и другие [23, 157, 160]. При этом провоспалительные цитокины, такие как ФНО-α и ИЛ-1, ИЛ-6 участвуют в процессах эндотелиально-мезенхимальной трансформации (EndMT) СГМК, контролируя деятельность связанных с костью белков (BMP) [51, 141]. В наших исследованиях установлено достоверное повышение уровня ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6, выявляемое уже в дебюте ХБП и прогрессирующее по мере утяжеления стадии ХБП.

Кроме того, как показывают текущие и прежние исследования, при ХБП дисбаланс кальция и фосфатов ведет к нарушению нормального функционирования митохондрий, росту образования активных форм

кислорода, развитию оксидативного стресса и, опять же, к усугублению и хронизации характерного для ХБП персистирующего воспаления, что связывают с усилением трансформации СГМК в остеохондробластоподобные клетки с развитием СК. Поэтому ХБП неразрывно связана с изменениями минерально-костного обмена и хроническим воспалением - основой СК- уже на ранних стадиях болезни [78, 100]. Показано, что кальциноз сосудов – разрушительный процесс, связанный с отложением ионов кальция и фосфора в интимальном и медиальном слоях сосудистой стенки (интимальный и медиальный тип СК при ХБП) [52, 95]. В целом, механизмы двух типов СК сходны с дифференцировкой СГМК в костные и хрящеподобные клетки, связанные с отложением Са и Р в СГМК [27, 109]. Наши исследования также выявили значительные изменения минерально-костного обмена по мере прогрессирования почечной недостаточности, в том числе на ранних стадиях ХБП.

Снижение сосудистой податливости, обусловленное, прежде всего, отложением в стенке сосудов ионов кальция и фосфора в виде соединения фосфата кальция Ca/P, аморфного и непрочного в нормальных условиях, при ХБП приобретает форму прочных кристаллов гидроксиапатита – причины высокой ригидности сосудистой стенки аорты.

В представленной нами работе рост скорости кровотока в дуге аорты (Vps) говорил о прогрессирующей ригидности аорты со снижением ее демпфирующей функции и, соответственно, ригидности артерий эластического типа, ремоделировании ЛЖ (ГЛЖ), развитии ХСН и смерти больного. Таким образом, установлено, что СК включает как процесс осаждения минералов (Са и Р) в стенке артерий (т. е. минеральную стадию), так и процесс, сходный с остеосинтезом (т. е. клеточную стадию) - процесс остеобластной трансформации СГМК в подобие клеток, синтезирующих костную ткань.

Рядом исследований показано, что при ХБП стойкое микровоспаление является важным патофизиологическим компонентом, способствующим росту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. W.Chen et al.

установили, что «ранние стадии ХБП уже связаны с усилением регуляции провоспалительных и проостеогенных молекул в сосудистой стенке и с кальцификацией медии аорты, причем воспаление запускает и предшествует остеогенной конверсии СГМК и высвобождению кальцинирующих внеклеточных везикул, способствуя процессу СК [72]. Сообщается, что среди воздействия многих растворимых факторов, высвобождаемых активированными макрофагами, уровень которых повышается при ХБП,

ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 отводится роль усилителей остеогенной активности СГМК за счет экспрессии BMP2 (ген, стимулирующий рост костной ткани, bone morphogenetic protein – костный морфогенетический белок 2) [96]. В проведенных нами исследованиях уровень ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 увеличивался по мере усугубления тяжести ХБП, достигая наибольших значений на поздней терминальной стадии ХБП. Текущие исследования показали, что факторы, способствующие поддержанию воспалительного процесса при ХБП, представлены хроническими инфекциями, усиленным образованием цитокинов провоспалительного профиля, ацидозом, оксидативным стрессом (ОС), а также не менее важным составляющим условием поддержания персистирующего воспаления – нарушением микробиоты кишечника, способствующим приданию воспалению хронического системного характера. Основными параметрами диагностики и выраженности воспаления являются С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-1, ИЛ-6, молекулы адгезии и ряд других. ФНО-α - один из ведущих медиатором воспаления - индуцирует фосфат- связанную остеобластную трансформацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, препятствует функционированию пирофосфата и α-Klotho - эндогенных ингибиторов кальцификации сосудов [15, 90], а повышение сывороточного уровня ИЛ-6 у «диализных» больных с кальцификацией интимы и медии сосудов расценивают как предиктор смерти [139, 163].

Установлено, что частота и тяжесть ХБП прямо коррелируют с распространенностью и прогрессированием ИБС, при этом ХБП играет важную роль в патогенезе ИБС как независимый фактор риска [53, 61]. Было

показано, что повышенные уровни маркеров воспаления, таких как СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6 или ФНО-α, связаны с повышенным риском развития инфаркта миокарда и роста смертности при ХБП [98, 121]. В нашем исследовании достоверно повышенный уровень тропонина I, тонко реагирующего даже на незначительные ишемические изменения миокарда, в общей группе больных по сравнению с контрольной подтверждал наличие у них ишемических повреждений миокарда.

У пациентов, получающих заместительную почечную терапию, происходит активация медиаторов воспаления, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что повышенные маркеры воспаления могут быть обнаружены у пациентов и до начала диализа [131, 167]. В последнее время ИЛ-1 стал потенциальной терапевтической мишенью для сдерживания воспаления при ХБП. ИЛ-1 является цитокином, активируемым фактором NLRP3 (мультипротеиновый цитоплазматический комплекс, контролирующий синтез и секрецию провоспалительных цитокинов) и запускающий процесс образования ИЛ-6; достоверное значимое повышение ИЛ-6 прямо коррелирует с ростом смертности у пациентов на ГД и додиализном этапе.

Ингибирование ИЛ-1 показало многообещающие результаты на моделях животных с различными заболеваниями почек [91, 126].

Индоксил сульфат (ИС) является одним из энтерогенных, связанных с белком УТ, внимание к которому растет в последние годы. Установлено, что концентрация ИС в крови медленно нарастает и достигает наибольшего уровня у «диализных» пациентов. При этом ИС связывают с некрозом почечных канальцев и фиброзными изменениями интерстиция почек, а также с фиброзом миокарда, сосудистой кальцификацией и атеросклерозом [112, 166].

В наших исследованиях уровень ИС также достоверно рос по мере снижения функции почек, достигая максимальных значений при терминальной ХПН. Установлено, что поскольку кишечная микробиота является наиболее важным источником ИС, изменения микрофлоры

кишечника, характерные для уремии, способствуют СК [78, 158]. При этом подтверждено, что сывороточное содержание ИС тесно связано с выраженностью ССО, в том числе с СК, ригидностью сосудов, ГЛЖ и застойной сердечной недостаточностью у пациентов с тХПН [32, 129].

В проведенных нами исследованиях высокий уровень значений ИММЛЖ прямо коррелировал с концентрацией ИС в общей группе больных, что было особенно демонстративно в группах пациентов с выраженными и тяжелыми морфо- функциональными изменениями миокарда ЛЖ.

Установлено, что ИС оказывает пагубное воздействие как на миокард, так и на сосудистую сеть. Исследования in vitro показали, что ИС может играть определенную роль в дисфункции эндотелия – раннем маркере атеросклероза [32]. При этом ИС увеличивает экспрессию молекулы клеточной адгезии Е- селектина, стимулируя взаимодействие лейкоцитов с клетками эндотелия и индуцируя процессы воспаления [13, 44]. В нашем исследовании уровень ИС демонстрировал прямую корреляцию с критерием податливости аорты (Vps), наиболее демонстративную при максимальных показателях ИС и наибольших отклонениях в структуре аорты, косвенно отраженных наивысшими показателями Vps.

Установлено, что СК является фактором высокого риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [41,162]. Считают, что дифференцировка СГМК от сократительного фенотипа к остеогенному - ключевой «игрок» в развитии сосудистой кальцификации при ХБП. В экспериментах как in vitro, так и in vivo, было показано, что ИС увеличивает экспрессию специфичных для остеобластов белков, включая фактор транскрипции 2, связанный с рантом (Runx2 - основной фактор транскрипции, связанный с дифференцировкой остеобластов), и остеопонтин (OPN) [24, 36]. Кроме того, ИС оказывает прямое прогипертрофическое, профибротическое и провоспалительное действие на кардиомиоциты и фибробласты [30, 92, 156]. При исследованиях на животных ИС индуцировал гипертрофию кардиомиоцитов, образование коллагена в фибробластах миокарда, а также рост уровня мРНК. Данные эффекты связали с высокой

активностью фермента митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и NF-κB [37].

Кроме того, кардиомиоциты, обработанные ИС, демонстрировали признаки активации окислительного стресса и снижение экспрессии UCP2 - члена семейства белков митохондриального разобщения с кардиозащитными свойствами против АФК. Восстановление UCP2 в кардиомиоцитах обеспечивало защиту от ИС-индуцированного окислительного стресса и подавления UCP2 [45, 87, 98]. В проведенных нами исследованиях рост ГЛЖ, определяемый динамикой значений ИММЛЖ, и снижение систолической функции ЛЖ, выявляемое по ФВ ЛЖ, прямо достоверно коррелировали с функцией почек (стадия ХБП, креатинин крови), уровнем ИС и параметрами воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α).

Механизмы участия ИС в кальцификации сосудов, лежащей в основе ремоделирования структур сердца и сосудов, многообразны и до конца не поняты. Так, установлено, что ИС связывается с рецепторами фактора роста фибробластов 1 (FGFR-1) и FGF-23, которые участвуют в регуляции синтеза ПТГ и способствуют выведению фосфата [72, 144]. Также было показано, что при терминальной почечной недостаточности ИС вызывает сверхвысокое метилирование CpG гена α-Klotho в СГМК, блокируя воздействие данного комплементарного ингибитора СК при ХБП [99, 151]. Представленные механизмы СК относят к осложнениям терминальной стадии ХПН, обострениям ХБП с ростом содержания ИС в крови, с падением содержания сывороточной концентрации белка α-Klotho, повышением уровней Са и Р в крови, ростом сывороточного содержания иПТГ- то есть к существенному нарушению минерально-костного обмена, развитию вторичного, а в более тяжелых случаях-третичного гиперпаратиреоза[95, 125].

Предполагают, что усиление индукции ИС способствует выработка активных форм кислорода (АФК) через путь, включающий активацию НАДФН-оксидазы, то есть развитие оксидативного стресса, что является еще одним механизмом СК, подтверждение чего требует дальнейших

исследований, в том числе и с целью коррекции ОС и выраженности СК стимуляцией антиоксидантной защиты при ХБП [9, 15, 127].

ИС был идентифицирован как хорошо известный эндотелиотоксин. Установлено, что ИС-опосредованное перепроизводство активных форм кислорода напрямую индуцирует сигнальный путь NF-kB и активирует ядерную транслокацию белка-1(АР-1), способствуя формированию провоспалительного фенотипа эндотелиальных клеток посредством активации сигнального пути NF-κB, блокирования синтеза NO, индукции эндотелиального стресса, тромбоза и ОС [136, 141]. ИС также блокирует пролиферацию клеток-предшественников эндотелия, вызывая дисфункцию эндотелия, снижает регенераторные возможности мышечных клеток сосудов и неоангиогенез, участвует в тромбообразовании [71]. Все эти механизмы относят к «первичному движению» как к атеросклерозу, так и к СК [88, 155].

Как упоминалось ранее, СК критически зависит от сывороточной концентрации фосфора - Pi и активности Pit-1 (транспортная система, содействующая поступлению Pi в СГМК). Установлено повышение содержания мРНК и белка Pit-1 в СГМК под влиянием ИС. Кроме того, ИС индуцирует высокую экспрессию костного морфогенетического белка -2 (BMP-2) и остеопротегерина, контролирующих уровень Ca в СГМК [77, 136].

Данные последних исследований свидетельствуют, что, хотя снижение экскреции почками является значимым механизмом кумуляции ИС [5, 137], само синтезирование УТ в кишечнике является ведущим путем пополнения их содержания в сыворотке крови, о чем свидетельствует отсутствие или более низкие уровни уремических токсинов у «диализных» пациентов, перенесших колэктомию [157, 128].

Таким образом, основными факторами, обеспечивающими СК на уровне клеток, представляются эндотелиальная дисфункция и фенотипические изменения СКГМ. При этом ключевые УТ, ведущие к СК, вызывают обострение характерного для ХБП слабовыраженного персистирующего воспаления, апоптоз и остеобластную трансформацию СГМК, развитие ОС, активацию локальной РААС и мРНК.

Выполненный многофакторный корреляционно-регрессионный анализ между характером структурно-функциональных изменений ЛЖ и аорты с ИС и медиаторами воспаления установил особенности их взаимосвязей в ремоделировании ССС при прогрессировании ХБП. Так, было установлено, что медиаторы воспаления и ИС в большей степени воздействовали на морфо -функциональные показатели сердца и аорты на ранних стадиях ХБП, снижая степень своего воздействия по мере увеличения стадии ХБП и тяжести уремии, что подтверждалось уменьшением коэффициентов корреляции Спирмена при росте значений стадии ХБП от С1-С2 до С3-СД5**.** На поздних стадиях ХБП при развившейся уремии первенство в отрицательном воздействии на миокард и аорту переходило к нарастающему снижению СКФ, что демонстрировало снижение коэффициентов корреляции Спирмена при прогрессировании ХБП от С1-С2 до С3-С5Д и проявлялось появлением сильной зависимости между СКФ и показателями кардиоваскулярной системы. При этом необходимо подчеркнуть, что у обследованных нами больных на разных стадиях ХБП характер взаимосвязей морфофункциональных показателей ЛЖ и аорты с изменениями сывороточного содержания ИС и показателей воспаления носил неоднозначный характер. Многофакторный корреляционный анализ, использованный в нашем исследовании, подтвердил, что в группе в целом сохраняется тесная взаимосвязь между концентрацией ИС и фактороф воспаления со структурно-функциональными показателями аорты и ЛЖ. Небольшой разброс величин коэффициентов корреляции Спирмена и высокий, приближающийся к единице уровень коэффициентов корреляции свидетельствовал о высокой достоверности взаимосвязей изучаемых параметров.

Таким образом, представляется, что ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и ИС можно рассматривать как самостоятельные модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования ССО при ХБП.

Проведенный многофакторный регрессионный анализ влияния ИС и хронического персистирующего воспаления на морфофункциональные

изменения ЛЖ и аорты сделал возможным выявить прогностическое значение определенных сочетаний факторов, совместно воздействующих на показатели ИММЛЖ и Vps в группе больных в целом. Так, нами было выявлено, что наиболее высокие сывороточные уровни ФНО-α и ИС прямо и достоверно коррелировали с низкими значениями ФВ в общей группе пациентов. Исследование прогностического значения влияния ФНО-α и ИС на величину ИММЛЖ показало, что максимальные значения ИММЛЖ (тяжелая ГЛЖ) прямо коррелировали с содержанием ИС и ФНО-α. Исследование прогностического значения влияния ИЛ-1 и ИС на величину Vps прямую сильную корреляцию между уровнями данных показателей, то есть реальное прогностическое значение увеличения ИС и ИЛ1 для роста Vps.

Сила прогностической ценности влияния того или иного фактора риска (ИС, медиаторы воспаления) на ремоделирование структур сердца и аорты оценивалась по коэффициенту корреляции Спирмена и уравнению, выводимому в ходе проведения многофакторного регрессионного анализа.

Учитывая эффекты взаимовлияния различных факторов риска (интерлейкины, ФНО-α, ИС) при проведении регрессионного анализа, усложняющего простую оценку участия факторов риска, мы изучили зависимость морфофункциональных показателей левого желудочка и аорты от сочетанного влияния 3-х, 4-х и 5-ти факторов риска кардиоваскулярных осложнений в общей группе пациентов**.**

Таким образом, выполненное исследование установило, что прогностический вес маркеров хронического персистирующего воспаления, характерного для ХБП, и сывороточного содержания уремического токсина ИС относительно структурно-функциональных изменений ЛЖ и аорты в значительной мере зависит от стадии ХБП. Так, ИЛ1, ИЛ6, ФНО-α и ИС показывали прямую сильную корреляцию с параметрами ЛЖ и аорты на ранних (С1-С2) стадиях ХБП, при С3-С5 стадиях уступали силу своего прогностического значения СКФ, прогрессирующее падение которой свидетельствовало о нарастающей уремии. Полученные данные позволили

считать, что ИС и хроническое персистирующее (не бактериальное) воспаление представляют собой инициальные (или пусковые) факторы морфо -функциональных изменений левого желудочка и аорты на ранних стадиях хронической болезни почек (С1-С2); на поздних стадиях ХБП значительно возрастает роль изменений минерально-костного метаболизма и прогрессирующей почечной недостаточности.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили установить наличие прямой корреляции между ростом сывороточного содержания уремического токсина индоксил сульфата и показателей хронического воспаления с выраженностью почечной недостаточности, ремоделированием структур сердца и аорты, что расценивается как существенное значение ИС и персистирующего воспаления в развитии кальцификации сосудов и структур сердца, лежащей в основе ССО при ХБП.

ВЫВОДЫ

1. У подавляющего большинства больных (89%) с ХБП установлено наличие кардиоваскулярных осложнений, проявлявшихся гипертрофией ЛЖ (высокие значения ИММЛЖ) и повышением ригидности аорты (повышение Vps), расцененные как следствие кальцификации сосудов, лежащей в основе кардиоваскулярных осложнений.

2. Изменения минерально-костного метаболизма у пациентов с хронической болезнью почек прямо коррелировали со стадией болезни и выраженностью морфо -функциональных изменений левого желудочка и аорты.

3. Прямая корреляция сывороточных уровней медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) с выраженностью кардиоваскулярных осложнений (ИММЛЖ, Vps) ($p < 0,001$) и прогрессирующей почечной недостаточностью подтверждала существенное значение хронического воспаления в возникновении сердечно-сосудистых осложнений на разных стадиях ХБП.

4. Повышение сывороточной концентрации ИС-уремического токсина, связанного с нарушением микробиоты кишечника, достоверно прямо коррелировали с выраженностью изменений параметров сердца и аорты (ИММЛЖ, Vps) ($p < 0,001$) и стадией ХБП, что свидетельствовало о его значительной роли в развитии ССО по мере прогрессирования ХБП.

5. Взаимосвязи между функциональным состоянием почек, показателями минерально-костного обмена, сывороточной концентрацией уремического токсина ИС и параметров воспаления с развитием кардиоваскулярных осложнений свидетельствуют о существенном значении ИС и воспаления в процессах кальцификации сосудов и развития ССО при ХБП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня ИС, повышающегося уже на ранних стадиях ХБП и кальцификации сосудов, может использоваться как ранний диагностический и прогностический тест оценки потенциальных ССО при ХБП. Необходимо лечить и контролировать хронические инфекции, ацидоз, оксидативный стресс и нарушения микробиоты кишечника, способствующие развитию хронического системного микровоспаления при хронической болезни почек.

2.У больных с ХБП процессы кальцификации сосудов, лежащие в основе кардиоваскулярных осложнений, и обусловленные во многом нарушениями минерально-костного метаболизма, начинаются на ранних стадиях ХБП .Для своевременной коррекции СК рекомендуется начинать контроль показателей минерально-костного обмена (иПТГ, Р, Са) на более ранних стадиях ХБП.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Механизмы кардиоваскулярных осложнений при ХБП, несмотря на более чем пятидесятилетнюю историю их исследования, включая лежащие в основе процессы кальцификации сосудов, до конца не выяснены. Дальнейшие исследования могут быть связаны с использованием современных технологий и факторов**,** таких как микроРНК, остеокластоподобные клетки, циркулирующие кальцифицирующие клетки, мезенхимальные стволовые клетки, которые могут играть ключевую роль в процессах кальцификации и развитии ССО при ХБП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДН – диабетическая нефропатия

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИЛ - интерлейкин

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КНТ – коэффициент насыщения трансферрина

ПГД – программный гемодиализ

ПТГ - паратиреоидный гормон

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки

СК – сосудистая кальцификация

ССО– сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ – фракция выброса

ФНО-α - фактор некроза опухоли - альфа

ХБП - хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЩФ – щелочная фосфатаза

AGEs – advanced glycation end products – конечные продукты гликирования

Vps– peak systolic velocity- пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айтбаев, К.А. Хроническая болезнь почек: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и ренопротективная эффективность вмешательств по его модуляции / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, Р.Р. Калиев // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, №. 3. – С. 157-162.

2. Барилко, М.С. Роль кишечной микробиоты в течении хронической болезни почек. / М.С. Барилко, А.А. Мурзина, П.В. Селиверстов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. –2016. – №3-4. – С.16-26.

3. Батюшин, М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние

проблемы / М.М. Батюшин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. – Т. 16, №. 6. – С. 938-947.

4. Бахрамова, А.А. Современный взгляд на проблемы кардиоренального синдрома / А.А. Бахрамова // Научный журнал прикладных и медицинских наук. – 2024. – Т. 3, №. 4. – С. 469-472.

5. Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин [и др.] // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, №. 4. – С. 314-320.

6. Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения / Д.Д. Долидзе А.В. Шабунин, Е.В. Шутов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25, №. 2. – С. 223.

7. Голоева В.Г. Клиническое значение сывороточных концентраций уремического токсина индоксил сульфата и факторов воспаления ИЛ-6 и ФНО-а в оценке сосудистой кальцификации при хроническое болезни почек С3-С5Д стадии / В.Г. Голоева, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов [и др.]// Терапевтический архив. №6– 2023. – С 468-474.

8. Голоева В.Г. Конечные продукты гликирования (AGEs) и воспаление в клинике кардиоваскулярных осложнений и сосудистой кальцификации на разных стадиях хронической болезни почек (С1-С5Д) / В.Г. Голоева, Ф.У.

Дзгоева, О.В.Ремизов [и др.] //Терапевтический архив. - №6. – 2024. – С 593-599.

9. Голоева В.Г. Обновленные механизмы кальцификации сердечно – сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек / В.Г. Голоева, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов [и др.] // Нефрология. - №5. – 2020. – С 18-28.

10. Голоева В.Г. Клиническое значение продуктов конечного гликирования -AGEs- и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек / В.Г. Голоева, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов [и др.] // Нефрология. - №3. – 2023. – С 68-75.

11. Голоева В.Г. Роль регуляторов костного метаболизма склеростина и остеопротегерина на поздних стадиях хронической болезни почек / В.Г. Голоева, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов [и др.] // Нефрология. - №6. – 2021. – С 63-70.

12. Голоева В.Г. Клиническое значение сывороточных концентраций остеопротегерина и склеростина в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3-С5Д стадии / В.Г. Голоева, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов [и др.] // Терапевтический архив. - №6. – 2022. – С 731-737.

13. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности / Н.А. Томилина, А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова, М.Б. Шинкарев // Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. Нефрология и диализ. – 2017. – № 19(4). – С. 1-95.

14. Индоксил сульфат при хронической болезни почек / Б.Г. Лукичёв О.Ю. Подгаецкая, А.В. Карунная, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 25-32.

15. Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции /А.В. Горбенко, А.В. Скирденко,

Ю.П. Андреев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, №. 1. – С. 58-64.

16. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Ассоциация нефрологов // Нефрология. – 2021. – № 25(5). – С. 10-82.

17. Клиническое значение продуктов конечного гликирования -AGEs- и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, З.Р. Икоева [и др.] // Нефрология. – 2023. – №27(3). – С. 68-75.

18. Клиническое значение сывороточных концентраций остеопротегерина и склеростина в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3-С5Д стадии / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Х. Боциева, В.Г. Голоева, Н.Г. Малахова, З.Р. Икоева // Терапевтический архив. – 2022. – №6. – С. 731-737.

19. Клиническое значение сывороточных концентраций уремического токсина индоксилсульфата и факторов воспаления ИЛ-6 и ФНО-а в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3-С5Д стадии / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Г. Голоева, З.Р. Икоева // Терапевтический архив. –2023. – №6. – С. 468-474.

20. Лукичев, Б.Г. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое / Б.Г. Лукичев, А.Ш. Румянцев, В. Акименко // Нефрология. –2018. – Т. 22, №. 4. – С. 57-73.

21. Маслацов, Н.А. Биомаркеры кальцификации, их связь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и значение в клинической практике / Н.А. Маслацов, Ю.И. Рагино //Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, №. 2. – С. 72-82.

22. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии / С.И. Ситкин, Е.Б.

Авалуева, Л.С. Орешко, А.И. Хавкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, №. 2. – С. 116-122.

23. Микробиота кишечника и воспаление при хронической болезни почек / Т.В. Зуева, Т.В. Жданова, С.Е. Уразлина, Е.В. Кузнецова // Лечащий врач. – 2020. –№ 1. –С. 32-35.

24. Микробиота кишечника как значимый фактор эндотоксемии и сосудистого риска у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / А.Е. Хрулев, И.В. Соловьева, Н.С. Хрулева [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, №. 8. – С. 11-16.

25. Моисеев, В.С. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клиникодиагностические, прогностические и терапевтические аспекты) / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Терапевтический архив. – 2011. – № 12. – С. 5-11.

26. Молекулярные механизмы сосудистой кальцификации / Д.А. Костина, В.Е. Успенский, Д.С. Семенова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. –Т. 7, №. 1. – С. 6-21.

27. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек. / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская, Н.А. Мухин // Терапевтический архив. – 2013. – № 6. – С. 17-24.

28. Обновленные механизмы кальцификации сердечно – сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек (обзорная статья) / Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Г. Голоева З.Р. Икоева // Нефрология. – 2020. – № 24(5). – С. 18-28.

29. Олимхонова, К.Н. Изучение состава микробиоты кишечника и маркеров системного воспаления у больных с хронической болезнью почек додиализных стадий / К.Н. Олимхонова //Восточно-европейский научный журнал. –2020. – №. 4-1 (56). – С. 44-48.

30. Особенности оценки проницаемости кишечного барьера при хронической болезни почек / М.О. Пятченков, А.А. Власов, Е.В. Щербаков [и

др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – №. 11. – С. 46-59.

31. Оценка жесткости магистральных артерий: новые перспективы не инвазивной диагностики коронарного атеросклероза / А.Я. Орлова, А.Е. Кузьмина, И.В. Баринова, Е.Б. Яровая// Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 4. – С. 8-13.

32. Превентивный подход в современной нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян [и др.] // Нефрология. – 2004. – № 8(3). – С. 7-14.

33. Пятченков, М.О. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть I / М.О. Пятченков, А.Г. Марков, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2022. – Т. 26, №. 1. – С. 10-26.

34. Румянцева, Е.И. Затраты системы обязательного медицинского страхования на ведение пациентов с хронической болезнью почек в Российской Федерации / Е.И. Румянцева, М.В. Авксентьева // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2021. – № 4(43). – С. 52-58.

35. Румянцева, Е.И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности / Е.И. Румянцева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – №. 1-2. – С. 41-49.

36. Семидоцкая, Ж.Д. Почки и микробиота / И.А. Чернякова, Е.В Авдеева, Ж.Д. Семидоцкая // Украинский журнал нефрологии и диализа. – 2020. – № 1(65). – С. 48-58.

37. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в Российской Федерации в период с 2015 по 2019 г. / Е.М. Шилов, О.Н. Костенко, М.М. Шилова, [и др.] // Клиническая нефрология. – 2020. – Т. 1. – С.6-14. – DOI: 10.18565/nephrology.2020.1.6-14.

38. Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек / М.О. Пятченков, А.А. Власов, Е.В. Щербаков, С.П. Саликова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33, №. 3. – С. 7-15.

39. Фактор роста фибробластов 23 и склеростин при хронической болезни почек 3-5 стадии: предикторы сосудистой кальцификации / В. Х. Боциева, Н.Г. Малахова, А.Е. Гурина, Ф.У. Дзгоева // Материалы XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине». – Владикавказ: СОГМА, 2021. – С. 233-240.

40. Фактор роста фибробластов 23. Физиологическая роль и участие в процессах сосудистой кальцификации при хронической почечной недостаточности / М.М. Батюшин, А.А. Кастанаян, Л.И. Руденко, В.А. Чистяков // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2014. – № 2. – С. 4-6.

41. Халилова, У.А. МикроРНК как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний / У.А. Халилова, В.В. Скворцова // Лечащий врач. – 2021. – №7. – С.34-38.

42. Хроническая болезнь почек и ее роль в первичной оценке сердечно-сосудистого риска. / А.А. Зарудский, А.А. Терехина, Ю.С. Сергеева, А.А. Габдракипова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №4. – С. 9-9.

43. Хроническая почечная недостаточность и сердечно-сосудистые заболевания: проблема междисциплинарная / З.А. Айдаров, Г.К. Жамилова, А.Ф.Юсупов [и др.] // The Scientific Heritage. – 2020. – № 49. – С. 10-17.

44. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (11). – С. 311-374.

45. Шутов, А.М. Почечный континуум: Проблемы классификации / А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, М.В. Мензоров // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2023. – №. 1. – С. 43-49.

46. A history of uraemic toxicity and of the European Uraemic Toxin Work Group (EUTox) / R. Vanholder, A. Argilés, J. Jankowski [et al.] // Clin Kidney J. – 2021. –Vol. 14(6). – P. 1514-1523.

47. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin alleviates diabetic cardiomyopathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in vivo and in vitro / Y.J. Xing, B.H. Liu, S.J. Wan [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – P. 708177.

48. Advanced glycation end products (AGEs) and chronic kidney disease: does the modern diet AGE the kidney? / A.K. Fotheringham, L.A. Gallo, D.L. Borg J.M. Forbes // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, №. 13. – P. 2675.

49. Advanced Glycosylation End Products: Effects in Chronic Kidney Disease and Related Disorders / S. Salahshornezhad, O.S. Ghadam, M. Akbarzadeh, Z. Sohrabi // International Journal of Nutrition Sciences. – 2023. – Vol. 8, №. 1. – P. 1-8.

50. Altamura, S. An Overview of Chronic Kidney Disease Pathophysiology: The Impact of Gut Dysbiosis and Oral Disease / S. Altamura, D. Pietropaoli, F. Lombardi// Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, №. 11. – P. 3033.

51. Altered Microbiome in Chronic Kidney Disease: Systemic Effects of Gut-Derived Uremic Toxins / W.L. Lau, J. Savoj, M.B. Nakata, N.D. Vaziri // Clin. Sci. – 2018. –Vo. 132(5). – P. 509–522.

52. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents / J. Portolés, L. Martín, J. Broseta, J., A. Cases // Frontiers in Medicine. – 2021. – Vol 8. – P. 642296.

53. Asai, M. Review of the efficacy of AST-120 (KREMEZIN®) on renal function in chronic kidney disease patients / M. Asai, S. Kumakura, M. Kikuchi //Renal failure. – 2019. – Vol. 41, №. 1. – P. 47-56.

54. Assessment of ELISA-based method for the routine examination of serum indoxyl sulfate in patients with chronic kidney disease / S. Duan, J. Pi, C.-H. Wang [et al.] // Heliyon. – 2022. – Vol. 8, №. 12. – P.

55. Assessment of uremic toxins in advanced chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis by LC-ESI-MS / N. Ragi, P. Pallerla, A. Babi Reddy Gari [et al.] // Metabolomics. – 2023. – Vol. 19, №. 3. – P. 14.

56. Association between Gut Dysbiosis and Chronic Kidney Disease: A Narrative Review of the Literature / Z. Feng, T. Wang, S. Dong [et al.] // Int. Med. Res. –2021. – Vol. 49 (10).

57. Association Between Indoxyl Sulfate and Dialysis Initiation and Cardiac Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients / K. Takkavatakarn, J. Phannajit, S. Udomkarnjananun [et al.] // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2022. – Vol. 15. – P. 115-126.

58. Association of aortic stiffness with abdominal vascular and coronary calcifications in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease / J.C.H. Santiago, J.P. Martínez, J.V. Romero [et al.] // Nefrología (English Edition). – 2024. – Vol. 44(2). – P. 256-267.

59. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease / N. D. Toussaint, K. K. Lau, B. J. Strauss [et al.] //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23, №. 2. – P. 586-593.

60. Astragaloside IV alleviates 1-deoxysphinganine-induced mitochondrial dysfunction during the progression of chronic kidney disease through p62-Nrf2 antioxidant pathway / T. Gui, Q. Chen, J. Li [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1092475.

61. Bacharaki, D. Redefying the therapeutic strategies against cardiorenal morbidity and mortality: Patient phenotypes / D. Bacharaki, I. Petrakis, K. Stylianou // World Journal of Cardiology. – 2023. – Vol. 15, №. 3. – P. 76.

62. Bai, H.Y. The protective effects of renin–angiotensin system componts on vascular calcification / H.Y. Bai, B.S. Shan, Y.N. Jiang // Journal of Human Hypertension. – 2021. – Vol. 35, №. 5. – P. 410-418.

63. Bartolák-Suki, E. Tuning mitochondrial structure and function to criticality by fluctuation-driven mechanotransduction / E. Bartolák-Suki, B. Suki // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, №. 1. – P. 407.

64. Basutkar, R.S. Systematic review and meta-analysis of potential pleiotropic effects of sevelamer in chronic kidney disease: Beyond phosphate control / R.S. Basutkar, R. Varghese, N.K. Mathew // Nephrology. – 2022. – Vol. 27(4). – P. 337-354.

65. Berg, A.H. Indoxyl sulfate in uremia: an old idea with updated concepts. / A.H. Berg, S. Kumar, S.A. Karumanchi // The Journal of Clinical Investigation, –

2022. – Vol. 132(1).

66. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease / N. Kaesler, A. Babler, J.Floege [et al.] // Toxins. – 2020. – Vol. 12(3). – P. 161-71.

67. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options / J. Jankowski, J. Floege, D. Fliser [et al.] // Circulation. –2021. – Vol. 143, №. 11. – P. 1157-1172.

68. Cardiovascular events, acute hospitalizations, and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus who initiate empagliflozin versus liraglutide: a comparative effectiveness study / R.W. Thomsen, J.S. Knudsen, J. Kahlert [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10, №. 11. – P. e019356.

69. Chao, C.T. Uremic vascular calcification: the pathogenic roles and gastrointestinal decontamination of uremic toxins / C.T. Chao, S.H. Lin // Toxins. – 2020. –Vol. 12, №. 12. – P. 812.

70. Chen, Y. Arterial stiffness: a focus on vascular calcification and its link to bone mineralization / Y. Chen, X. Zhao, H. Wu //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2020. – Vol. 40, №. 5. – P. 1078-1093.

71. Chronic Kidney Disease / K. Kalantar-Zadeh, T.H. Jafar, D. Nitsch [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 398. – P. 786–802.

72. Chronic Kidney Disease and the Gut Microbiome / G.P. Hobby, O. Karaduta, G.F. Dusio [et al.] // Renal Physiol. – 2019. – Vol. 316(6). – P. 1211–1217.

73. Chronic kidney disease testing among at-risk adults in the US remains low: real-world evidence from a national laboratory database / D. Alfego, J. Ennis, B.Gillespie [et al.] // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44, №. 9. – P. 2025-2032.

74. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells / M. Espi, L. Koppe, D. Fouque, O. Thaunat // Toxins. – 2020. – Vol. 12 (5). – P. 300.

75. Circulating trimethylamine-N-oxide and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis / Z. Zhou, H. Jin , H. Ju [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9. –P. 828343.

76. Coronary arterial calcification: a review of mechanisms, promoters and imaging / J. Andrews, J.P. Psaltis, B.A. Di Bartolo [et al.] // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2018. – Vol. 28, №. 8. – P. 491-501.

77. Dahiya, D. Antibiotic-therapy-induced gut dysbiosis affecting gut microbiota– brain Axis and cognition: Restoration by intake of probiotics and synbiotics / D. Dahiya, P.S. Nigam // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, №. 4. – P. 3074.

78. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease / H.J.L. Heerspink, B. V. Stefánsson, R. Correa-Rotter [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, №. 15. – P. 1436-1446.

79. Dobrek, Ł. Potential therapeutic options targeting the gut dysbiosis in chronic kidney disease / Ł. Dobrek // Wiad. Lek. – 2022. – Vol. 75(7). – P. 1757-1764.

80. Effects of microbiota-driven therapy on circulating indoxyl sulfate and PCresyl sulfate in patients with chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials / L. Chen, J. Shi, X. Ma [et al.] // Advances in Nutrition. – 2022. – Vol. 13, №. 4. – P. 1267-1278.

81. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / A.T.L. Fiolet, T.S.J. Opstal, A. Mosterd [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, №. 28. – P. 2765-2775.

82. Efficacy of divinylbenzenic resin in removing indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in hemodialysis patients: Results from an in vitro study and an in vivo pilot trial / M.T. Rocchetti, C. Cosola, I. di Bari [et al.] // Toxins. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 170.

83. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin [et al.] // New england journal of medicine. – 2015. – Vol. 373, №. 22. – P. 2117-2128.

84. Fishbane, S. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018 / S. Fishbane, B. Spinowitz //American Journal of Kidney Diseases. –2018. – Vol. 71, №. 3. – P. 423-435.

85. Fujii, H. Role of Uremic Toxins for Kidney, Cardiovascular, and Bone Dysfunction / H. Fujii, S. Goto, M. Fukagawa // Toxins. – 2023. – Vol. 10(5). – P. 202.

86. Gomaa, E.Z. Human Gut Microbiota/Microbiome in Health and Diseases: A Review / E.Z. Gomaa // Antonie Van Leeuwenhoek. – 2020. – Vol. 113(12). – P. 2019-2040.

87. Gross, M.-L. Non cjronary heart disease in dialysis patients.Hypertrophy and Fibrosis in the Cardiomyopathy of Uremia—Beyond Coronary Heart Disease / M.-L. Gross, E. Ritz // Semin Dial. – 2008. – Vol. 21, №. 4. – P. 308-318.

88. Guldris, S.C. Gut microbiota in chronic kidney disease / S.C. Guldris, E.G. Parra, A.C. Amenós // Nefrologia. – 2017 -– Vol. 37(1). – P. 9-19.

89. Gut Bacterial Translocation May Aggravate Microinflammation in Hemodialysis Patients / K. Shi, F. Wang, H. Jiang [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2014. – Vol. 59(9). – P. 2109–2117.

90. Gut Microbiome in CKD: Challenges and Opportunities / A. Nallu, S.Sharma, A. Ramezan [et al.] // Transl. Res. – 2017. – Vol. 179. – P. 24-37.

91. Gut microbiota and cardiovascular disease: evidence on the metabolic and inflammatory background of a complex relationship / A. Nesci, C. Carnuccio, V. Ruggieri [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, №. 10. – P. 9087.

92. Gut microbiota dysbiosis and protein energy wasting in patients on hemodialysis: an observational longitudinal study / X. Bi, Y. Liu, L. Yao [et al.] // Frontiers in Nutrition. – 2024. – Vol. 10. – P. 1270690.

93. Gut-Derived Uremic Toxins in CKD: An Improved Approach for the Evaluation of Serum Indoxyl Sulfate in Clinical Practice / G. Caggiano, L. Amodio, A. Stasi [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, №. 6. – P. 5142.

94. Hasan, N. Factors Affecting the Composition of the Gut Microbiota, and Its Modulation / N. Hasan, H. Yang // Peer J. – 2019. – Vol. 7. – P. 7502.

95. Health care costs by type of expenditure across eGFR stages among patients with and without diabetes, cardiovascular disease, and heart failure / G.A. Nichols, A. Ustyugova, A. Déruaz-Luyet [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2020. – Vol.31 (7).– P.1594-1601.

96. Higher cerebrospinal fluid to plasma ratio of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in patients with Parkinson’s disease / B. Sankowski, K. Księżarczyk, E. Raćkowska [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2020. – Vol. 501. – P. 165-173.

97. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives / A. Kurilshikov, C. Wijmenga, J. Fu, A. Zhernakova // Trends Immunol. – 2017. – Vol. 38(9). – P. 633-647.

98. IL-6 and its role in IgA nephropathy development / Y. Groza, J. Jemelkova, L.R. Kafkova, [et al.] // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2022. – Vol. 66. – P. 1-14.

99. Immunosenescence, gut dysbiosis, and chronic kidney disease: interplay and implications for clinical management / T.H. Lee, J.J. Chen, C.Y. Wu [et al.] // Biomedical Journal. – 2024. – Vol. 47(2). – P. 100638.

100. Impact of Serum Indoxyl Sulfate on One-year Adverse Events in Chronic Kidney Disease Patients with Heart Failure / K. Iwasaki, T. Miyoshi, C. Urabe [et al.] // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13(15). – P. 4384.

101. Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate Promote Vascular Calcification and Associate with Glucose Intolerance / B. Opdebeeck, S. Maudsley, A. Azmi [et al.] // Am. Soc. Nephrol. – 2019, – Vol. 30(5). – P. 751-766.

102. Indoxyl sulfate caused behavioral abnormality and neurodegeneration in mice with unilateral nephrectomy / C.Y. Sun, J.R. Li, Y.Y. Wang [et al.] // Aging (Albany NY). – 2021. – Vol. 13, №. 5. – P. 6681.

103. Indoxyl Sulfate Downregulates Renal Expression of Klotho through Production of ROS and Activation of Nuclear Factor-κB / H. Shimizu, D. Bolati, A. Adijiang [et al.] // Nephrol. –2011. – Vol. 33 (4). – P. 319-32.

104. Indoxyl sulfate impairs erythropoiesis at BFU-E stage in chronic kidney disease / E. Hamza, M. Vallejo-Mudarra, H. Ouled-Haddou [et al.] // Cellular Signalling. – 2023. – Vol. 104. – P. 110583.

105. Indoxyl sulfate induces intestinal barrier injury through IRF1-DRP1 axis-mediated mitophagy impairment / Y. Huang, J. Zhou, S. Wang [et al.] // Theranostics. – 2020. – Vol. 10, №. 16. – P. 7384.

106. Indoxyl sulfate mediates low handgrip strength and is predictive of high hospitalization rates in patients with end-stage renal disease / Y.C. Hou, Y.M. Liu, M.T. Liao [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1023383.

107. Indoxyl Sulfate, a Representative Uremic Toxin, Suppresses Erythropoietin Production in a HIF-Dependent Manner / C.-K Chiang, T. Tanaka, R. Inagi, T. Fujita, M. Nangaku // Lab. Investig. – 2021. – Vol. 91(11). – P. 1564-1571.

108. Indoxyl sulfate, a tubular toxin, contributes to the development of chronic kidney disease / T.H. Cheng, M. Ma, M.-T. Liao [et al.] // Toxins. – 2020. – Vol. 12, №. 11. – P. 684.

109. Indoxyl sulfate, homocysteine, and antioxidant capacities in patients at different stages of chronic kidney disease / C.H. Chen, S.C. Huang, E.L. Yeh [et al.] // Nutrition Research and Practice. – 2022. – Vol. 16, №. 4. – P. 464.

110. Indoxyl Sulphate Retention Is Associated with Microvascular Endothelial Dysfunction after Kidney Transplantation / S. Hobson, S. Arefin, A. Rahman [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, №. 4. – P. 3640.

111. Indoxyl-sulfate-induced redox imbalance in chronic kidney disease / C.L. Lu, C.M. Zheng, K.C. Lu [et al.] // Antioxidants. – 2021. – Vol. 10, №. 6. – P. 936.

112. Inhibition of Indoxyl Sulfate-induced Reactive Oxygen Species-Related Ferroptosis Alleviates Renal Cell Injury in Vitro and Chronic Kidney Disease Progression In Vivo / L.T. Tsai, T.I. Weng, T.Y. Chang [et al.] //Antioxidants. – 2023. –Vol. 12, №. 11. – P. 1931.

113. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients / R.M. Bologa, D.M. Levine, T.S. Parker [et al.] // American journal of kidney diseases. – 1998. – Vol. 32, № 1. – P. 107-114.

114. Intestinal Barrier Disruption and Dysregulated Mucosal Immunity Contribute to Kidney Fibrosis in Chronic Kidney Disease / J. Yang, S.Y. Lim, Y.S. Ko [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2019. – Vol. 34(3). – P. 419–428.

115. Kaur, H. Postbiotics implication in the microbiota-host intestinal epithelial cells mutualism / H. Kaur, G. Kaur, S.A. Ali // Probiotics and Antimicrobial Proteins. – 2024. – Vol. 16, №. 2. – P. 443-458.

116. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / P.E. Stevens, S.B. Ahmed, J.J. Carrero [et al.] // Kidney international. – 2024. – Vol. 105, №. 4. – P. S117-S314.

117. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / A. Levin, P. Stevens, R.W. Bilous [et al.] // Kidney international supplements. – 2013. – Vol. 3, №. 1. – P. 1-150.

118. Krishnan, N. Toxic Nephropathies of the Tubulointerstitium: Core Curriculum 2024 / N. Krishnan, D.G. Moledina, M.A. Perazella // American Journal of Kidney Diseases. – 2024. – Vol. 83(5). – P. 659-676.

119. Lano, G. Indoxyl sulfate, a uremic endotheliotoxin / G. Lano, S. Burtey, M.Sallée // Toxins. – 2020. – Vol. 12, №. 4. – P. 229.

120. Lau, W. L. The consequences of altered microbiota in immune-related chronic kidney disease / W.L. Lau, Y. Chang, N.D. Vaziri // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2021. – Vol. 36, № 10. – P. 1791-1798.

121. Lau, W.L. The Leaky Gut and Altered Microbiome in Chronic Kidney Disease / W.L. Lau, N.D. Vaziri // Ren. Nutr. – 2017. – Vol. 27(6). – P. 458-461.

122. Lee, S.J. Vascular calcification—new insights into its mechanism / S. J. Lee I.K. Lee, J.H. Jeon // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, №. 8. – P. 2685.

123. Lin, L. Role of Intestinal Microbiota and Metabolites on Gut Homeostasis and Human Diseases. BMC / L. Lin, J. Zhang // Immunol. – 2017. – Vol. 18(1). – P. 2.

124. Metabolite interactions between host and microbiota during health and disease: Which feeds the other? / Y. Zhang, R. Chen, D. Zhang [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 160. – P. 114295.

125. Metagenomic profiling of gut microbiome in early chronic kidney disease / N. Sato, M. Kakuta, T. Hasegawa [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2021. – Vol. 36, №. 9. – P. 1675-1684.

126. Microbiome Definition Re-Visited: Old Concepts and New Challenges / G. Berg, D. Rybakova, D. Fischer [et al.] // Microbiome. – 2020. – Vol. 8(1). – P. 103.

127. Microbiome–Metabolome Reveals the Contribution of Gut–Kidney Axis on Kidney Disease / Y.Y. Chen, D.-Q. Chen, L. Chen [et al.] // Transl. Med. – 2019. –Vol. 17(1). – P. 5.

128. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab AntiInflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) / P.M. Ridker, P. Libby, J.G. MacFadyen [et al.] // European heart journal. – 2018. – Vol. 39, №. 38. – P. 3499-3507.

129. Nakano, T. Indoxyl Sulfate and Arteriosclerosis / T. Nakano // Uremic Toxins and Organ Failure. – 2020. – P. 83-93.

130. Neurobehavioral effects of uremic toxin–indoxyl sulfate in the rat model / M. Karbowska, J.M. Hermanowicz, A. Tankiewicz-Kwedlo [et al.] // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, №. 1. – P. 9483.

131. Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins / F. Duranton, G. Cohen, R. De Smet [et al.] // Nephrol. – 2012. – Vol. 23(7). – P. 1258-1270.

132. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / E. Ku, L. Del Vecchio, K. U. Eckardt [et al.] // Kidney international. – 2023. – Vol. 104, №. 4. – P. 655-680.

133. Nutritional therapy modulates intestinal microbiota and reduces serum levels of total and free indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease (Medika Study) / B.R. Di Iorio, M.T. Rocchetti, M. De Angelis [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2019. – Vol. 8, №. 9. – P. 1424.

134. Opdebeeck, B. Molecular and Cellular Mechanisms That Induce Arterial Calcification by Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate / B. Opdebeeck, P.C. D'Haese, A. Verhulst // Toxins. – 2020. – Vol. 12(1). – P. 58.

135. Oxyphospholipids in Cardiovascular Calcification / A. Chignon, V. BonBaret, M.-C. Boulanger [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2021. – Vol. 41, №. 1. – P. 11-19.

136. Parwani, K. Role of advanced glycation end products and insulin resistance in diabetic nephropathy / K. Parwani, P. Mandal // Archives of physiology and biochemistry. – 2023. – Vol. 129, №. 1. – P. 95-107.

137. Pieniazek, A. Indoxyl sulfate induces apoptosis in mononuclear blood cells via mitochondrial pathway / A. Pieniazek, J. Bernasinska-Slomczewska, P. Hikisz // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, №. 1. – P. 14044.

138. Possible Effects of Uremic Toxins p-Cresol, Indoxyl Sulfate, p-Cresyl Sulfate on the Development and Progression of Colon Cancer in Patients with Chronic Renal Failure / R. Di Paola, A. De, R. Izhar [et al.] // Genes. – 2023. – Vol. 14, №. 6. – P. 1257.

139. Pro-Inflammatory Effects of Indoxyl Sulfate in Mice: Impairment of Intestinal Homeostasis and Immune Response / S.F. Rapa, F. Prisco, A. Popolo [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, №. 3. – P. 1135.

140. Protein-bound uremic toxin lowering strategies in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / K. Takkavatakarn, T. Wuttiputinun, J. Phannajit [et al.] // Journal of Nephrology. – 2021. – Vol. 34 (6). – P. 1-13.

141. Ranganathan, N. The Role of Dietary Fiber and Gut Microbiome Modulation in Progression of Chronic Kidney Disease / N. Ranganathan, E. Anteyi // Toxins. –2022. – Vol. 14(3). – P. 183.

142. Relationship among left ventricular hypertrophy, cardiovascular events, and preferred blood pressure measurement timing in hemodialysis patients / H. Io, J. Nakata, H. Inoshita [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 3512.

143. Renal transplantation, for whom, why and how? / B. Gondran-Tellier, M. Baboudjian, E. Lechevallier, R. Boissier // Prog. Urol. – 2020. – Vol. 30 (15). – P. 976–981.

144. Role of NFATc1 in the bone-vascular axis calcification paradox / W. Gu, Z. Wang, Z. Sun [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2020. – Vol. 75, №. 3. – P. 200-207.

145. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness / A.L. Durham, M.Y. Speer, M. Scatena [et al.] // Cardiovascular research. – 2018. – Vol. 114, №. 4. – P. 590-600.

146. Ruszkowski, J. Letter to the Editor on the «Effects of Microbiota-driven Therapy on Circulating Indoxyl Sulfate and p-Cresyl Sulfate in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials» / J. Ruszkowski, A. Dębska-Ślizień //Advances in Nutrition. – 2022. – Vol. 13, №. 2. – P. 693-695.

147. Salvadori, M. Microbiota Renal Disease and Renal Transplantation / M. Salvadori, A. Tsalouchos // Transplant. – 2021. – Vol. 11(3). – P. 16–36.

148. Serum indoxyl sulfate concentrations associate with progression of chronic kidney disease in children / J. Holle, M. Kirchner, J. Okun [et al.] // PLoS One. –2020. – Vol. 15, №. 10. – P. 0240446.

149. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients / F.C. Barreto, D.V. Barreto, S. Liabeuf [et al.] //

Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2009. – Vol. 4, №. 10. –P. 1551-1558.

150. Short- and Long-Term Effects of Oral Vancomycin on the Human Intestinal Microbiota / S. Isaac, J.U. Scher, A. Djukovic [et al.] // Antimicrob. Chemother. –2023. – Vol. 72(1). – P. 128–136.

151. Skin autofluorescence of advanced glycation end-products and mortality in older adults: the roles of chronic kidney disease and diabetes / C. Majchrzak, A. Cougnard-Gregoire, M. Le-Goff [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2022. – Vol. 32, №. 11. – P. 2526-2533.

152. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease / D.L. Bhatt, M. Szarek, B. Pitt [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, №. 2. – P. 129-139.

153. Sourris, K.C. Inhibitors of advanced glycation end product (AGE) formation and accumulation / K.C. Sourris, A. Watson, K. Jandeleit-Dahm // Handb Exp Pharmacol. – 2021. – Vol. 264. – P. 395-423.

154. Suppression of Indoxyl Sulfate Accumulation Reduces Renal Fibrosis in Sulfotransferase 1a1-Deficient Mice / H. Hou, M. Horikawa, Y. Narita [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, №. 14. – P. 11329.

155. The Effects of Indoxyl Sulfate and Oxidative Stress on the Severity of Peripheral Nerve Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Diseases / Y.-R. Lai, B.-C.Cheng, C.-N. Lin [et al.] //Antioxidants. – 2022. – Vol. 11, №. 12. – P. 2350.

156. The Gastrointestinal Microbiome: A Review / P.C. Barko, M.A. McMichael, K.S. Swanson, D.A. Williams // Vet. Intern. Med. – 2018. – Vol. 32(1). – P. 9-25.

157. The Gut Microbiota and Its Relationship with Chronic Kidney Disease / C. Plata, C. Cruz, L.G. Cervantes, V. Ramírez // Urol. Nephrol. – 2019. – Vol. 51(12). – P. 2209-2226.

158. The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease / M. Chi, K. Ma, J. Wang [et al.] // Journal of immunology research. – 2021. – Vol. 21. –P. 1-16.

159. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota / J. Rysz, B. Franczyk, J. Ławiński [et al.] // Toxins. – 2021. – Vol. 13, №. 4. – P. 252.

160. The Microbiome in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis / L. Simões-Silva, R. Araujo, M. Pestana [et al.] // Pharmacol. Res. – 2018, – Vol. 130. – P. 143–151.

161. The relationship of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate with target cardiovascular proteins in hemodialysis patients / P.H. Wu, Y.T. Lin, Y.W. Chiu [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, №. 1. – P. 3786.

162. The relationship of uremic toxin indoxyl sulfate and intestinal elimination mechanisms in hemodialysis patients / A. Tomášová, A. Tichá, S. D. Sulková [et al.] // Kidney and Blood Pressure Research. – 2023. – Vol. 48, №. 1. – P. 28-34.

163. The role of matrix Gla protein (MGP) in vascular calcification / G. Bjørklund, E. Svanberg, M. Dadar[et al.] // Current medicinal chemistry. – 2020. – Vol. 27, №. 10. – P. 1647-1660.

164. The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease / B. SampaioMaia, L Simões-Silva, M. Pestana, R. Araujo, I.J. Soares-Silva // Microbiol. – 2016. – Vol. 96. – P. 65–94.

165. The systemic nature of CKD / C. Zoccali, R. Vanholder, Z.A. Massy [et al.] // Nature Reviews Nephrology. – 2017. – Vol. 13, №. 6. – C. 344-358.

166. TMAO: How Gut Microbiota Contributes to Heart Failure / Y. Zhang, Y. Wang, B. Ke, J. Du // Transl. Res. – 2021. – Vol. 228. – P. 109–125.

167. Tonelli, M. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovascular disease / M. Tonelli, S.A. Karumanchi, R. Thadhani // Circulation. – 2016. – Vol. 133, №. 5. – P. 518-536.

168. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets / Y.J. Lim, N.A. Sidor, N.C. Tonial [et al.] // Toxins. – 2021. – Vol. 13 (2). – P. 142.

169. Verdier, V. New clinical evidence for urea toxicity / V. Verdier, C.O. Soulage, L. Koppe // Nephrol Dial Transplant. – 2021 – Vol. 37(1). – P.1-4.

170. Vitamin D Supplementation in Patients with Iron Deficiency Anaemia: A Systematic Review and a Meta-Analysis / R.S. Basutkar, T. Tsundue, H. Siva [et al.] // Nutrition journal. – 2020. – Vol. 19. – P. 1-11.

171. Weis, M. Impact of the Gut Microbiome in Cardiovascular and Autoimmune Diseases / M. Weis // Clin. Sci. – 2018. – Vol. 132 (22). – P. 2387–2389.

172. Zebrafish model-based assessment of indoxyl sulfate-induced oxidative stress and its impact on renal and cardiac development / P.W.H. Tang, P.H. Wu, Y.T. Lin [et al.] // Antioxidants. – 2022. – Vol. 11, №. 2. – P. 400.