

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России)**

На правах рукописи

Алботова Лаура Владимировна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ПЛАЗМЕННОГО ЦИСТАТИНА С И РАЗВИТИЯ
ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Специальность: 3.1.18. - Внутренние болезни

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Агранович Надежда Владимировна

Ставрополь – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (обзор литературы)	14
1.1. Хроническая болезнь почек (ХБП) как проблема здравоохранения во всем мире.....	14
1.2. Эпидемиология болезней системы кровообращения у взрослого населения РФ.....	18
1.3. Почки как орган – мишень у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.....	25
1.4. Артериальная гипертензия и метаболический синдром как коморбидная патология.....	28
1.5. Патогенез и наиболее значимые факторы риска развития ХБП у амбулаторных больных с АГ и МС.....	30
1.6. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно - сосудистой системы. Особенности течения ХБП у пациентов старших возрастных групп с АГ и МС.....	35
1.7. Современные проблемы диагностики ХБП. Ранние маркеры диагностики ХБП.....	41
1.8. Метаболический синдром: понятие и основные характеристики. АГ и метаболический синдром.....	43
1.9. Цистатин С – новый высокочувствительный лабораторный маркер в ранней диагностике ХБП.....	57
1.10. Гомоцистеин – роль в диагностике артериальной гипертензии и метаболического синдрома у больных с ХБП.....	61
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67

2.1.	Дизайн исследования.....	67
2.2.	Анамнез и физикальное исследование.....	70
2.3.	Лабораторно – инструментальные методики, используемые в работе.....	71
2.3.1.	Исследование клинических и биохимических лабораторных показателей крови и мочи.....	71
2.3.2.	Мониторинг почечной эндотелиальной функций у пациентов с АГ.....	74
2.3.3.	Определение СКФ по формуле СКD-EPI (национальные рекомендации в модификации 2014г.). Определение СКФ по цистатину С	76
2.4.	Объем и методика проведения инструментальных методов исследования.....	77
2.4.1.	Техника и методика суточного мониторирования АД (артериального давления).....	78
2.5.	Статистическая обработка материала.....	78
	ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	80
3.1.	Характеристика основных данных анамнеза и физикального исследования пациентов.....	80
3.2.	Результаты инструментальных методов исследования.....	86
3.3.	Результаты лабораторных методов исследования.....	86
3.4.	Взаимосвязь плазменного цистатина С и маркеров системного воспаления (ИЛ-6, СРБ, гомоцистеин).....	100
3.5.	Корреляционные связи показателей функции почек у больных с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями с цистатином С и креатинином.....	107
	ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	109
	ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	111
	ВЫВОДЫ.....	116
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	119
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) среди всех сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре общей заболеваемости и смертности занимает лидирующее место. Как правило, она сочетается с патологией других органов и систем, что значительно расширяет область её влияния на здоровье человека [27, 29, 83]. Особенности образа жизни современного человека являются одной из причин, по которым весьма актуальным становится изучение ассоциированных с АГ нарушений метаболизма по типу избыточной массы тела, дислипидемии, гипергликемии. Как показали ранее проведенные исследования, наличие избыточной массы тела или ожирения значительно чаще приводит к возникновению ССЗ у пациентов с АГ, чем наличие каждого из факторов по отдельности. Метаболический синдром в настоящее время расценивается как пандемия 21 века, это в полной мере обосновывает актуальность изучения особенностей течения и влияние на АГ коморбидной патологии [87, 100, 103, 127, 144].

Почки являются одним из основных органов-мишеней при АГ. Это обусловлено и широкой распространенностью, и тесными патогенетическими взаимосвязями основных хронических неинфекционных заболеваний, и артериальной гипертензией. Известно, что повышение артериального давления зачастую может играть роль пускового механизма в развитии почечной недостаточности, хронической ишемии головного мозга, а нарушение функции почек и психогенные факторы, в свою очередь, способствуют развитию и прогрессированию артериальной гипертензии.

В работах отечественных исследователей при анализе распространенности нефрологической патологии в ходе ее активного выявления в регионах страны отмечено, что частота встречаемости болезней почек, ассоциированных с артериальной гипертензией, в среднем составляет 43% [84, 85, 87]. Важнейшими факторами, способствующими ускоренному

прогрессированию поражения почек при АГ и метаболическом синдроме (МС), непосредственно являются артериальная гипертензия, а также такие нарушения метаболизма, влияющие на развитие патологии почек, как избыточная масса тела, гиперурикемия, наличие сахарного диабета 2-го типа (инсулиннезависимого), различные нарушения липидного обмена, дисфункция эндотелия [30, 32, 36, 43, 57, 66, 69, 82, 147, 155].

Раннее выявление хронической болезни почек (ХБП) является приоритетной задачей при лечении пациентов, страдающих АГ и МС. При этом важно заметить, что при использовании традиционного метода определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по расчетам, основанным на значениях концентрации креатинина в сыворотке крови пациента, имеет место получение неточных результатов, главным образом, у пожилых пациентов. Такая неточность может возникать вследствие приема пациентом некоторых лекарственных средств (фибратов, H₂-антигистаминных препаратов), нестандартных антропометрических параметров, приема пищи, содержащей высокий уровень белка, наличия возрастных изменений мышц, и другие [38, 48, 54, 75, 89, 103, 125, 162, 164]. Это обстоятельство диктует необходимость разработки альтернативных методов определения СКФ, в частности, поиска других маркеров, по которым можно судить о наличии ранних изменений функции почек до возникновения клинических проявлений. Таким подходящим веществом для определения по его концентрации СКФ в клинической диагностике ХБП является цистатин С.

Цистатин С представляет собой низкомолекулярный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, относится к группе ингибиторов цистеиновых протеиназ. Все клетки организма, которые содержат ядра, с некоторой неизменной скоростью синтезируют данный белок. При этом он свободно проходит через фильтрационный барьер, полностью метаболизируется почками, не секретируется в проксимальных почечных канальцах. Доказано, что уровень цистатина С в крови не имеет зависимости

от таких антропометрических показателей, как возраст, пол, масса тела человека. Кроме того, стабильный уровень его в крови обеспечивается определенной скоростью его синтеза и выведения из организма. Такой механизм обмена в организме цистатина С обеспечивает поддержание нормальных его параметров у здорового человека. Изменение концентраций цистатина С в крови, главным образом, зависит от состояния функции почек, через которые и происходит основное выделение метаболитов вещества. Увеличение концентрации цистатина С в периферической крови свидетельствует о нарушении фильтрационной функции почек, а повышение его выведения с мочой говорит о нарушении функции клеток проксимальных канальцев [32]. С увеличением тяжести патологического процесса в почках снижается фильтрация цистатина С в почках и, как следствие, повышается его концентрация в крови. Используя уровень цистатина С в сыворотке крови пациента при расчете СКФ, мы можем диагностировать наиболее ранние ее изменения. К таким изменениям относится как повышение СКФ (в том числе при артериальной гипертензии), так и первые стадии ее понижения. Кроме того, данный показатель позволяет отслеживать быстрые изменения СКФ при острой почечной недостаточности. Все вышеперечисленное говорит о том, что метод расчета СКФ, основанный на определении уровня цистатина С, подходит для точной оценки функции почек как в педиатрии, так и у больных старшего возраста, а также позволяет прогнозировать возникновение осложнений заболеваний почек со стороны сердечно-сосудистой системы. Определяя СКФ по уровню цистатина С, мы получаем более точные значения, чем при использовании в качестве маркера креатинина. Поэтому хотя на сегодняшний день основным диагностическим критерием - «золотым стандартом» хронической болезни почек является СКФ, гораздо более точным эндогенным маркером СКФ по сравнению с креатинином считается определение уровня цистатина С. Важно отметить, что для наиболее точного расчета СКФ достаточно однократного измерения концентрации цистатина С в периферической крови.

Однако исследование уровня цистатина С и его значимость для прогнозирования развития ХБП у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями в настоящее время до конца не определены.

Все вышеизложенное предопределило цель и задачи наших исследований.

Цель исследования

Оценить прогностическое значение уровня цистатина С и его взаимосвязь с риском развития ХБП у пожилых больных с АГ и метаболическими нарушениями.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту развития ХБП у больных пожилого возраста с АГ и АГ в сочетании с метаболическим синдромом.
2. Оценить значимость факторов, связанных с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями, в развитии ХБП.
3. Исследовать уровень плазменного цистатина С у больных с АГ и МС.
4. Определить клиничко-лабораторные параллели уровня цистатина С и процессов почечной дисфункции у пожилых пациентов с АГ и МС.
5. Оценить прогностическое значение цистатина С в развитии ХБП у больных пожилого возраста с АГ и МС.

Научная новизна

Впервые проведена оценка частоты развития ХБП у больных с АГ и МС.

Впервые выполнено комплексное исследование концентрации цистатина С в периферической крови с вычислением скорости клубочковой фильтрации по формулам СКД-ЕРІ-cys в дополнение к определению данного показателя по формулам СКД-ЕРІ-creat и другим биохимическим показателям почечной эндотелиальной дисфункции, что значительно увеличивает точность диагностики хронической болезни почек на ранних

стадиях у возрастных пациентов, страдающих артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями.

Установлено, что уровень цистатина С в сыворотке крови у обследованных больных с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями оказался более высоким, чем в группе больных с АГ, и в два раза выше, чем в контрольной группе.

У пациентов с АГ и метаболическими нарушениями прогрессирование хронической болезни почек идет быстрее, доля пациентов со сниженным СКФ выше, чем у пациентов, страдающих АГ без метаболического синдрома.

Интерпретация результатов расчета СКФ по уровню цистатина С, а также концентрации цистатина С в периферической крови с учетом влияния метаболических нарушений на указанные показатели позволяет проводить раннюю диагностику почечной дисфункции у коморбидных больных.

Анализ информативности изменений цистатина С дополняет теоретические знания, необходимые для оценки вероятности развития ХБП у пациентов пожилого возраста с АГ и МС.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования данные позволяют оценить риск развития поражения почек у пожилых больных, страдающих артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. Изменения уровня цистатина С и его взаимосвязь с другими маркерами ХБП (СКФ, ИЛ 6,8, ГЦ) позволяют использовать его для прогнозирования вероятности развития и ранней диагностики ХБП, протекающей без явных клинических проявлений у пациентов с АГ и МС.

Диагностика ХБП на ранних стадиях развития у пациентов старшей возрастной группы, страдающих АГ и МС, позволяет осуществить своевременную профилактику, прогнозировать развитие осложнений, улучшить качество жизни пациентов с АГ и МС.

Полученная в ходе исследования информация позволяет изучить частоту развития ХБП пожилых пациентов с АГ и МС и оценить значимость факторов, связанных с артериальной гипертензией и МС в развитии ХБП.

Определение предложенных предикторов изменений почек в клинической практике способствует ранней диагностике ХБП у пациентов с АГ и метаболическим синдромом.

Личный вклад автора в исследование

Диссертантом выделены главные идеи, разработан дизайн исследования, методологические и методические основы исследования, проведен детальный анализ современной литературы по изучаемому направлению, объективное обследование пациентов, собран клинический материал, заполнены медицинская документация и индивидуальные карты пациентов, самостоятельно осуществлены анализ и интерпретация данных, обработка их методами медицинской статистики, сформулированы выводы, даны практические рекомендации.

Соответствие паспорту научной специальности

По поставленной цели, задачам и полученным результатам диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. - Внутренние болезни (содержание пунктов 1, 2, 3 «Паспорта специальности»).

Внедрение результатов работы в практику

Полученные при проведении диссертационного исследования результаты внедрены в учебный процесс и используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедрах терапевтического профиля (поликлинической терапии, медицинской реабилитации, гериатрии, медико-социальной экспертизы с курсом общей врачебной практики, эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ), а также в практике учреждений здравоохранения г. Ставрополя и Краснодарского края.

Материалы диссертации рекомендованы для включения в программу обучения ординаторов, аспирантов на циклах последипломного и дополнительного образования на кафедрах терапевтического профиля медицинского вуза.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, номер государственной регистрационной темы ААА – А17 – 117060660115 – 0.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов, имеющих АГ как с МС, так и без него, показатели уровня креатинина сыворотки крови повышены, но не выходят за пределы референтных интервалов.

2. Снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину С (СКД-ЕПІ сус) в группе пациентов с АГ и АГ и МС, выявлялось в 2,3 раза чаще, чем при расчете по формуле СКД-ЕПІ по креатинину ($t > 4$, $p < 0,001$), и наблюдалась уже на первой и второй стадиях АГ. У больных с метаболическими нарушениями СКФ была достоверно ниже, чем у тех, кто не имел метаболических расстройств ($t > 2$, $p < 0,05$).

3. Уровень цистатина С имеет прямую связь с креатинином, мочевой кислотой, гомоцистеином, СРБ, ИЛ-6 и может рассматриваться, как дополнительный критерий тяжести дисфункции почек при различных патологических состояниях на доклинической стадии ХБП.

4. При наблюдении пациентов в отдаленный период через – 6 и 12 месяцев отмечено более быстрое прогрессирование хронической болезни почек у пациентов с АГ и МС. Через 12 месяцев наблюдения доля пациентов со сниженной СКФ была на 18% больше, чем в группе пациентов, страдающих АГ без МС.

5. Изменения уровня цистатина С и его взаимосвязь с другими маркерами ХБП (СКФ, Сr, ГЦ, ИЛ) позволяет использовать его для

прогнозирования вероятности развития и ранней диагностики ХБП, протекающей без явных клинических проявлений, у коморбидных пациентов с АГ.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством клинического материала, строгим соблюдением критериев включения и исключения из исследования, использованием современных методов обследования и обработки первичного материала.

Публикации

По материалам данного исследования автором опубликовано 17 научных статей, из них 8 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 2 – Scopus.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены на гериатрической конференции специалистов первичного звена здравоохранения Республики Крым (2016), межрегиональной научно-практической конференции для специалистов первичного звена здравоохранения СКФО «Качество жизни лиц пожилого и старческого возраста – зеркало здоровья населения» (2016, 2017), III Международном конкурсе учебных и научных работ студентов, магистрантов, аспирантов, докторантов «QUALITY EDUCATION – 2017» (Москва, 2017); III Зимней школе клиницистов (Черкесск, 2018), Международной научной конференции «RESEARCH TRANSFER» (Китай, Пекин, 2018), V съезде терапевтов СКФО (Ставрополь, 2020), V съезде молодых терапевтов в рамках международной научно – практической конференции «Человек и Лекарство - 2021» (Москва, 2021), 73-й межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ, посвященной 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева (Пятигорск, 2021), краевой научно-практической конференции «Рождественские встречи – 2021» (Ставрополь, 2021).

Получен патент на изобретение «Способ ранней диагностики эндотелиальной дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких» (2022).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр: поликлинической терапии, медицинской реабилитации, гериатрии, медико–социальной экспертизы с курсом общей врачебной практики Ставропольского государственного медицинского университета (протокол №5 от 26 ноября 2020 г.).

Объем и структура работы

Диссертация представлена на русском языке, изложена на 161 страницах печатного текста. Работа включает следующие разделы: «Введение», 5 глав результатов собственных исследований, «Обсуждение», «Выводы», «Практические рекомендации». Список литературы содержит 308 источников изученной литературы, из них 136 - отечественных и 172 – иностранных авторов. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 12 рисунками.

Соблюдение этических норм

Протокол исследования удовлетворяет требованиям клинической практики и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России на проведение научного исследования с участием человека (протокол № 79 от 23 января 2019 года).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (обзор литературы)

1.1. Хроническая болезнь почек как проблема здравоохранения во всем мире

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой важнейшую проблему современного здравоохранения, для которой характерны неблагоприятный прогноз, высокая смертность и частота сопутствующих заболеваний [182, 308]. Отмечается рост заболеваемости ХБП, приводящий к увеличению затрат на лечение этих контингентов больных [301], смертность вследствие ХБП возросла почти в два раза в течение двух десятилетий (в 1990 - 2010 гг.) и находится на 18 месте по распространенности среди причин смерти [259, 282]. Распространенность ХБП на сегодняшний день достаточно велика. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. 864 226 летальных исходов (или 1,5% от всех летальных исходов в мире) были связаны с данным состоянием. С 1990 г. только рост смертности от летальных осложнений ВИЧ-инфекции показал более высокие темпы, чем таковой от ХБП. В соответствии с прогнозом ВОЗ можно предполагать, что в последующие 15 лет уровень смертности, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, значительно снизится, в то время как смертность от ХБП продолжит расти и к 2030 г. достигнет уровня 14 случаев смерти на 100 тыс. населения в год [296].

Среди хронических неинфекционных заболеваний ХБП занимает особое место, поскольку практически все соматические заболевания, как острые, так и хронические, могут оказывать негативное воздействие на функцию почек. На сегодняшний день почечная патология встречается более, чем у 14% населения. Однако каждый год этот процент продолжает

неуклонно расти, и большой вклад в этот негативный процесс вносят такие социально значимые заболевания как сахарный диабет, артериальная гипертензия, онкопатология, метаболические нарушения и другие.

В случае коморбидной патологии наблюдается более быстрое прогрессирующее течение ХБП с исходом в хроническую почечную недостаточность, что неизбежно приводит к высокой частоте летальных исходов в данной когорте пациентов. Так, в группе пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и коморбидной сердечно-сосудистой патологией величина смертности оказалась в сотни раз выше, чем у лиц, имеющих какие-либо заболевания сердца и сосудов, но с нормальной функцией почек [234, 277].

В 2012 г. глобальное бремя ХБП составило 2 968 600 (1,1% от общего числа) лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, (disability-adjusted life-years – DALY) и 2 546 700 (1,3%) потерянных лет жизни (years of life lost – YLL).

В ряде популяционных исследований было показано, что распространенность ХБП увеличивается с возрастом пациентов [16, 27, 29, 83, 305]. Длительное течение ХБП в итоге неизбежно приводит к развитию почечной недостаточности (ПН). ХБП даже на ранних стадиях своего развития является одним из основных факторов риска развития сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) [35, 87, 100, 103, 105, 144, 243]. Внедрение в клиническую практику в последнее десятилетие и доступность таких активных методов лечения, как гемо – и перитонеальный диализ, трансплантация почки, позволили в значительной степени относительно снизить уровень почечной смертности. Однако сердечно – сосудистые осложнения, возникающие у больных с нарушениями функции почки и являющиеся нередко непосредственной причиной их смерти, остаются актуальными и в настоящее время [34]. Работы многих, как российских, так и зарубежных, авторов показали, что при наличии у пациента хронической почечной недостаточности (ХПН) существует высокий риск кардиальной

смертности. И несмотря на внедрение в программу лечения больных с терминальной стадией ХПН активных методов, таких как гемодиализ, плазмоферез, ультрафильтрация, эта тенденция сохраняется [97]. Данные обстоятельства послужили посылком для начала изучения кардиоренальных взаимодействий, что нашло отражение в ряде масштабных российских и зарубежных исследований, и позволили сформировать современное понимание термина «хроническая болезнь почек» (ХБП) [246]. В руководстве Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation – NKF) определены и разъяснены необходимость и целесообразность объединения многих нозологических форм в отдельную группу - «хронические болезни почек». Такое объединение обусловлено тем, что патология почек может развиваться как самостоятельное заболевание и как результат нефропатии при хронических патологических процессах со стороны других органов. Воздействие на структуры и функции почек в течение многих месяцев или лет приводит к необратимым склеротическим изменениям паренхимы почек с дальнейшим развитием хронической почечной недостаточности. Этот факт определяет необходимость раннего выявления причины поражения почек в каждом конкретном случае, от чего во многом будет зависеть дальнейшая тактика профилактики и лечения пациентов.

Среди заболеваний почек, приводящих к развитию ХБП, наиболее частыми причинами являются стеноз почечной артерии, острый и хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальные поражения почек, хронический пиелонефрит. Большой вклад в группу вторичных нефропатий с развитием ХБП и ХПН вносят системные заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, подагра, эндокринные заболевания и онкопатология. В структуре ХБП почечной патологии они могут составлять до 90 % всех пациентов с ХБП [30, 32, 36,43, 57, 66, 69, 82, 147, 155].

Одним из значимых немодифицированных факторов развития ХБП является снижение функции почек с возрастом. В течение любого

пятилетнего периода заболевание прогрессирует до терминальной стадии, требующей соответствующего лечения. До 19,9% больных с ХБП 4 стадии нуждаются впоследствии в проведении диализа или трансплантации почки [205].

На ранних стадиях ХБП специфические симптомы заболевания отсутствуют, что составляет большие трудности не только в ранней диагностике, но и в целом в существовании данной патологии. Первым проявлением ХБП, что позволяет поставить и обосновать клинический диагноз, является снижение фильтрационной функции почек и, что очень важно, при отсутствии каких – либо видимых структурных изменений в самом органе. Наилучшим из доступных индикаторов функции почек представляется показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая равняется общему количеству жидкости, фильтруемой суммарно всеми функционирующими нефронами в единицу времени [218, 266].

Согласно рекомендациям Всемирного национального почечного фонда США (National Kidney Foundation), «хроническая болезнь почек - это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции» [207]. Это позволяет в клинической практике устанавливать диагноз ХБП вне зависимости от нозологического диагноза, указывающий на прямое повреждение почек, и персистирующие в почках патологические процессы вторичного генеза в течение трех месяцев или больше и/или снижение СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м². при выявлении любых патологических маркеров или их сочетания.

Следует отметить, что определение и классификация ХБП значительно изменились с течением времени, однако первоначальные международные рекомендации, принимающие во внимание степень снижения фильтрационной функции почек, по данным оценки СКФ, и длительность наличия маркеров почечного повреждения в крови, сохраняются и действуют

и в настоящее время. При снижении СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м² (5 стадия ХБП) считается, что пациент достигает терминальной стадии ХБП или хронической почечной недостаточности, при которой функция почек не позволяет поддерживать уровень фильтрации, необходимый для жизни, в течение длительного времени. Для лечения пациентов с терминальной стадией ХБП существуют возможности заместительной почечной терапии (в форме диализа либо трансплантации почки) или консервативного лечения, также называемого паллиативным лечением или бездиализным ведением.

Вместе с тем, ХБП, хотя объединено в общую группу хронических болезней почки, в полной мере отражает совокупность общих факторов риска развития и прогрессирования нефропатии, патогенеза нефросклероза и исхода заболевания. Это подтверждается тем, что более чем у 50 % людей в возрасте старше 75 лет выявляется некоторая степень ХБП. При этом в отсутствие поражений почек другими этиологическими факторами, например, при сахарном диабете (СД), ХБП, как правило, не прогрессирует [50,217] и расценивается как функциональное (возрастное) снижение функции почек. Поэтому поиск эффективных путей профилактики и лечения ХБП за счет выявления и устранения факторов риска является важнейшей задачей здравоохранения.

1.2. Эпидемиология болезней системы кровообращения у взрослого населения РФ

По данным государственной статистической отчетности изучена динамика распространенности болезней системы кровообращения у взрослого населения (18 лет и старше) за 2012 – 2018 гг. Установлено, что общая заболеваемость БСК взрослого населения в России увеличилась за прошедшие семь лет на 7,0% и на 3,5% от среднего показателя за шесть лет.

Заболеваемость населения Ставропольского края с диагнозом, установленным впервые в жизни, в 2019 году увеличилась в основном за счет болезней системы кровообращения, далее следуют органы дыхания,

мочеполовая система, органы пищеварения, инфекционные и паразитарные болезни (табл. 1).

Таблица 1

Зарегистрировано заболеваний на 1000 населения в Ставропольском крае

Классы болезней	2015		2016		2017		2018		2019	
	всего	впервые в жизни								
Инфекционные и паразитарные болезни	29,9	17,4	33,5	18,8	38,4	22,9	38,9	25,3	39,5	26,4
Болезни эндокринной системы	53,2	9,7	55,4	8,5	54,4	7,4	59,0	7,2	68,7	10,7
из них сахарный диабет	28,0	2,3	30,4	2,2	30,0	2,3	31,7	2,6	33,4	3,0
Болезни нервной системы	55,7	12,9	62,4	12,6	66,6	12,6	69,5	11,9	76,9	14,3
Болезни глаза и его придаточного аппарата	65,3	21,2	64,2	21,0	64,1	20,2	65,4	19,3	65,6	20,4
Болезни уха и сосцевидного отростка	24,3	14,2	25,3	15,2	26,0	15,4	27,2	15,5	28,4	18,2
Болезни системы кровообращения	152,7	23,1	169,4	25,3	184,1	24,1	190,5	26,4	217,4	33,0
из них болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	65,9	7,0	73,1	6,5	79,0	6,1	88,4	7,9	100,1	10,5
ишемические болезни сердца	34,1	5,8	36,7	8,5	39,3	7,4	41,2	8,0	52,8	11,2
острый инфаркт миокарда	0,7	0,7	1,2	1,2	1,2	1,2	1,4	1,4	1,7	1,7

Классы болезней	2015		2016		2017		2018		2019	
	всего	впервые в жизни								
цереброваскулярные болезни	25,2	4,6	30,9	6,9	33,9	7,3	35,5	7,5	40,1	7,4
Болезни органов дыхания	299,0	263,6	330,8	296,3	343,0	299,7	359,0	316,0	385,4	339,1
Болезни органов пищеварения	69,0	13,6	77,2	15,3	79,5	15,9	84,2	16,1	93,5	21,8
Болезни мочеполовой системы	82,3	36,3	87,1	37,7	97,2	38,3	98,5	34,4	98,6	38,2
Болезни кожи и подкожной клетчатки	47,6	29,4	42,4	28,4	51,0	28,6	51,0	27,9	55,5	35,7
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	83,4	13,8	93,5	14,9	98,5	13,9	102,9	13,6	122,7	17,1
Врожденные аномалии	4,7	1,4	5,7	1,9	8,6	1,4	9,5	1,5	10,9	2,5
Травмы и отравления	69,4	69,4	69,0	69,0	72,2	72,2	73,9	73,9	78,7	78,7
Всего	1142,0	560,4	1221,1	591,7	1286,0	597,7	1332,8	612,8	1444,9	683,1

Уровень первичной и общей заболеваемости класса «Болезни системы кровообращения» в крае имеет тенденцию к увеличению. За последние пять лет первичная заболеваемость увеличилась на 44,4 процента, общая заболеваемость – на 24,8 процента.

Ведущую роль в формировании первичной и общей заболеваемости населения Ставропольского края болезнями системы кровообращения играют гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и сосудистые поражения мозга. На протяжении 5 лет они имеют равномерную тенденцию роста. Если в целом по России доля выявленных случаев АГ в общей заболеваемости БСК колеблется от 31,3 в 2012 г. до 45,2% в 2018 г., то в

Ставропольском крае отмечен рост от 82,3 до 126,3 на 1000 взрослого населения (табл. 2).

Таблица 2

Заболеваемость некоторыми болезнями органов кровообращения в Ставропольском крае (на 100т. взрослого населения)

	2015		2016		2017		2018		2019	
	общая	первичная								
Болезни системы кровообращения	1879 9,5	325 8,2	2090 5,1	307 4,3	2283 8,9	295 2,3	2370 4,8	324 4,3	2715 1,1	406 7,5
ГБ (I10-15)	8229 ,9	873, 8	9144 ,2	797, 7	9920 ,5	756, 7	1112 8,2	985, 5	1262 6,7	132 2,7
ОИМ и Повторный ИМ(I21-22)	184, 7	184, 7	186, 1	186, 1	174, 8	174, 8	201, 7	201, 7	230, 3	230, 3
ИБС (I20-25)	4267 ,6	114 8,3	4613 ,6	106 9,7	4955 ,9	938, 7	5202 ,2	101 3,7	6676 ,2	132 2,7
Цереброваскулярные заб-я (I60-69)	3444 ,5	868, 8	3922 ,3	869, 8	4267 ,3	925, 3	4486 ,5	941, 9	5063 ,9	140 9,4
Субарахн. кровоизлияния (I60)	10,3	10,3	11,9	11,9	10,3	10,3	13,0	13,0	11,3	11,3
Внутрим.кр-я (I61)	47,8	47,8	50,8	50,8	54,5	54,5	57,7	57,7	52,9	52,9
ИМ (I63)	348, 7	348, 7	352, 7	352, 7	356, 2	356, 2	365, 0	365, 0	339, 5	339, 5
Инсульт неуточненной этиологии (I64)	44,6	44,6	40,3	40,3	34,6	34,6	29,8	29,8	35,0	35,0

Заболевания сердечно – сосудистой системы являются ведущей причиной смертности населения среди всей нозологии как в стране в целом и в Ставропольском крае, в частности (табл. 3).

Таблица 3

Смертность от болезней системы кровообращения в Ставропольском крае (показатель на 100т. населения)

	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Российская Федерация	631,8	614,1	584,7	579,6	573,7
СКФО	425,8	410,5	393,0	365,5	360,1
Ставропольский край	671,6	666,4	662,3	605,9	631,0

В Краснодарском крае в 2018 году она составила 287,1 случая на 1000 населения 18 лет и старше, что выше почти на 10% по сравнению с 2017 годом и на 20,1% от среднего показателя за шесть лет. Среди всех зарегистрированных случаев заболеваний в стране в 2018 году доля БСК составила 15,2%, а в Краснодарском крае – 19,9%. Тенденция к росту отмечается и среди впервые в жизни выявленных случаев БСК. В Российской Федерации первичная заболеваемость взрослого населения повысилась на 22,1%, а в Краснодарском крае - на 47,3% по сравнению с 2012 годом. Следует отметить, что в 2014 и в 2017 годах отмечалось некоторое улучшение показателей общей и первичной заболеваемости взрослого населения как в стране, так и в Краснодарском крае, однако в целом переломить ситуацию с ростом числа зарегистрированных заболеваний не удалось (табл. 4).

Таблица 4

Зарегистрировано БСК у взрослых в 2012-2018 гг. (на 1000 взрослого населения)

	Вид заболеваемости	Годы						
		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
РФ	Общая	273,3	276,0	282,8	282,9	288,6	289,8	292,5
	Темп роста, %	-	1,0	2,5	0,0	2,0	0,4	0,9
	Первичная	26,7	34,6	33,6	36,7	37,5	38,1	38,6
	Темп роста, %	-	29,6	-2,9	9,2	2,2	1,6	1,3
Краснодарский край	Общая	199,2	207,6	212,8	219,3	274,9	263,1	287,1
	Темп роста, %	-	4,2	2,5	3,1	25,4	-4,3	9,1

	Первичная	32,5	37,8	36,9	43,1	73,4	66,0	68,7
	Темп роста, %	-	16,3	-2,4	16,8	70,3	-10,1	4,1

Доля выявленных случаев АГ в общей заболеваемости БСК колеблется от 31,3 в 2012 г. до 45,2% в 2018 г. в РФ, а в Краснодарском крае – от 35,5 до 41,7% соответственно. В структуре впервые выявленной заболеваемости БСК доля АГ в 2018 г. составляла 31,9% в РФ и 55,5% в Краснодарском крае. Уровень заболеваемости АГ за анализируемые семь лет увеличился на 54,5% в РФ, и на 68,9% в Краснодарском крае. Наиболее высокий темп роста впервые выявленных случаев АГ отмечался в Краснодарском крае, достигнув в 2018 году 38,1 случая на 1000 населения старше 18 лет (табл. 5).

Таблица 5

Зарегистрировано болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением (на 1000 взрослого населения)

Территории		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
РФ	всего	85,5	91,3	95,3	118,0	123,4	125,5	132,1
	Впервые в жизни	5,9	7,5	8,6	11,1	11,8	12,1	12,3
	Темп роста, %	-	27,1	14,7	29,1	6,3	2,5	1,7
Краснодарский край	всего	70,8	73,2	77,4	82,6	91,3	114,2	119,6
	Впервые в жизни	9,9	10,2	10,3	14,5	27,2	27,4	38,1
	Темп роста, %	-	3,0	1,0	40,8	87,6	0,7	39,1

Кроме того, по статистическим материалам, подготовленным Департаментом мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ и специалистами ФГБУ «ЦНИИОиИЗ» МЗ РФ, установлено, что артериальная гипертензия с поражением почек встречается в Краснодарском крае значительно чаще, чем в целом по стране. Первичная заболеваемость ГБ с преимущественным поражением почек в Краснодарском крае в 1,5 раза выше, чем в РФ, а распространенность – в 1,2 раза (табл. 6).

Таблица 6

Зарегистрировано взрослых с диагнозом «гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек» (на 10 тыс. взрослого населения)

Территории	2013	2014	2015	2016	2017
РФ всего	16,2	17,7	18,1	19,3	18,9
в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	1,6	1,9	2,3	2,2	2,03
Краснодарский край всего	20,5	23,6	22,8	22,6	23,1
в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	2,6	2,8	2,8	3,4	3,1

Поражение почек при АГ, как правило, поздно диагностируется и является фактором, увеличивающим риск развития неблагоприятных исходов заболевания, а у пациентов с метаболическими нарушениями – неблагоприятным прогностическим признаком для развития нефропатии, нефросклероза и почечной недостаточности. Особенно высок уровень заболеваемости гипертонической болезнью с поражением почек у пациентов пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) [108, 122, 133, 134]. В то же время следует отметить тенденцию к снижению болевого синдрома в области почек при поражении почек у пациентов с ГБ старше трудоспособного возраста (табл. 7).

Таблица 7

Зарегистрировано больных старше 60 лет с диагнозом «гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек» (на 10 тыс. населения соответствующего возраста)

Территории	2013	2014	2015	2016	2017
РФ всего	49,8	50,6	48,2	29,97	29,2
в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни	2,0	2,7	3,3	3,1	2,5

Сложившаяся ситуация и неблагоприятный прогноз требуют дальнейшего совершенствования методов ранней диагностики поражения почек и предупреждения тяжелых последствий ХБП, а также назначения адекватной антигипертензивной терапии, повышения доступности и качества медицинского обслуживания.

С целью определения эффективных методов ранней диагностики ХБП при гипертонической болезни, сопровождающейся метаболическими нарушениями, нами и было проведено настоящее исследование.

1.3. Почки как орган – мишень у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

Структура причин ХБП в различных странах варьирует, но при этом СД и артериальная гипертензия (АГ) являются основными причинами ХБП во всех развитых странах и странах со средним уровнем экономического развития, а также в большинстве развивающихся стран мира [295]. Диабетическая нефропатия обуславливает 30-50% всех случаев ХБП, поражая 285 миллионов (6,4%) взрослого населения в мире, причем к 2030 г. ожидается значительный рост данного показателя – на 69% в развитых странах и на 20% - в странах со средним уровнем экономического развития и развивающихся странах [220]. В 2000 г. согласно оценочным данным более чем у четверти взрослого населения мира регистрировалась АГ, при этом к 2025 г. прогнозируется рост ее распространенности приблизительно на 60% [204].

К настоящему времени подтверждена взаимосвязь между ХБП и факторами риска ССЗ, к которым относятся артериальное давление (АД), уровни липидов в плазме крови, концентрации сердечных маркеров (NT-proBNP, сTnT), а также маркеров воспаления [161, 189, 200].

Было показано, что смертность от ССЗ в когортах пациентов с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² и больных с микроальбуминурией выше по сравнению с таковой в отсутствие ХБП приблизительно на 57 и 63%

соответственно [171, 256]. Риск развития нефатального инфаркта миокарда повышается на 33% при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² и на 48% при появлении микроальбуминурии, при этом риск как инфаркта миокарда (ИМ), так и сердечно-сосудистой смерти растет с дальнейшим снижением СКФ и увеличением выраженности альбуминурии [181].

Аналогичная тенденция была показана и для цереброваскулярной патологии: в систематическом обзоре и мета-анализе, включившем 83 исследования, на основании данных 168 516 участников, среди которых было диагностировано 30 392 случая ОНМК, была установлена обратная линейная взаимосвязь между риском развития инсульта и величиной СКФ, а также дозозависимая прямая ассоциация между риском инсульта и выраженностью альбуминурии [139, 232].

Показано, что риск инсульта повышается на 7% при каждом снижении СКФ на 10 мл/мин/1,73 м² и на 10% при каждом повышении отношения концентраций альбумин/креатинин в моче на 25 мг/ммоль [172, 286].

Известно, что АГ является основным независимым фактором риска развития ССЗ, причем в наблюдательных исследованиях была показана сильная ассоциация между высокими значениями АД и повышением ССЗ и общей смертности [103]. АГ широко распространена в популяции пациентов с ХБП, при этом АГ может быть как причиной, так и следствием ХБП [199].

Если определить АГ как повышение АД до уровня 140/90 мм рт. ст. или более, распространенность АГ в когорте пациентов с ХБП обратно взаимосвязана с величиной расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), увеличиваясь с 67% у больных с СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² до 92% у пациентов с СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² [242]. Пациенты с ХБП подвержены более высокому риску наступления ассоциированных с АГ неблагоприятных исходов, что свидетельствует о необходимости коррекции АГ у этой категории больных [100, 187].

Для контроля АД в когорте пациентов с ХБП действующие клинические рекомендации предлагают целевые значения систолического

давления менее 130, а диастолического – 80 мм рт. ст. [228, 229]. По результатам мета – анализа, объединившего результаты 11 исследований, включивших суммарно 9 287 пациентов с ХБП, было обнаружено, что интенсивное снижение АД у пациентов с ХБП позволяет снизить риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии на 21%, однако только среди больных с протеинурией [228]. При этом контроль АД не оказывал достоверно значимого влияния на общую смертность и сердечно – сосудистые исходы [120, 260].

В одном из систематических обзоров, включившем 43 исследования и 3 331 пациента с ХБП, было показано снижение общей смертности пациентов с диабетической нефропатией на фоне применения препаратов - ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [285, 303], тогда как в другом систематическом обзоре четырех исследований с участием в общей сложности 2 177 пациентов с ХБП 1-3 стадий в отсутствие диабета каких – либо положительных эффектов от назначения ингибиторов АПФ в отношении общей смертности выявлено не было [276]. Кроме того, ни в одном из систематических обзоров не было обнаружено снижение риска сердечно –сосудистых событий или риска прогрессирования ХБП до терминальной стадии на фоне применения препаратов из данной группы.

Несмотря на доступные данные, полученные в наблюдательных исследованиях, о том, что отсутствие адекватного контроля АД является фактором риска развития и прогрессирования ХБП, до сих пор не установлено, каких значений должно достигать АД, и какой должна быть продолжительность течения АГ, чтобы спровоцировать развитие поражения почек [193]. Не было также доказано, что агрессивное снижение АД замедляет прогрессирование ХБП у пациентов с заболеванием почек без протеинурии. В исследованиях «The Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)» и «The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)» интенсивный контроль АД не замедлял прогрессирование ХБП, хотя результаты апостериорного (post hoc) анализа

позволили предположить, что в когорте пациентов с выраженной протеинурией интенсивный контроль АД может оказывать положительное влияние в отношении прогрессирования заболевания почек [141, 291].

В другом ретроспективном когортном наблюдательном исследовании с применением математического моделирования было продемонстрировано, что среди пациентов с ХБП, получавших антигипертензивную терапию с целевыми значениями САД ниже 120 мм рт. ст., смертность была выше в сравнении с группой больных с ХБП, которые получали антигипертензивное лечение с целевыми значениями САД от 120 до 139 мм рт. ст. включительно [210].

В исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial (ACCORD BP) не было подтверждено, что агрессивное снижение САД до значений менее 120 мм рт. ст. обладает положительными эффектами в отношении частоты наступления первичной комбинированной конечной точки по сравнению с группой больных, леченных с применением стандартных целевых значений САД менее 140 мм рт. ст., однако в группе более интенсивного контроля САД регистрировалось снижение риска инсульта [165]. Аналогично в исследовании, оценивающем роль антитромбоцитарной терапии у пациентов с повторным инсультом, проведение антигипертензивной терапии с целевыми значениями САД менее 130 мм рт. ст. по сравнению с группой больных, леченных с использованием более высоких целевых значений САД менее 150 мм рт. ст., не показало преимуществ в отношении общего риска развития повторного инсульта, за исключением случаев геморрагического инсульта [149].

1.4. Артериальная гипертензия и метаболический синдром как коморбидная патология

Следует отметить, что ожирение и связанные с ним метаболические расстройства - СД, АГ и метаболический синдром (МС) входят в группу наиболее значимых факторов риска развития ХБП [196, 198].

Накопленные на сегодняшний день данные достоверно показывают, что ожирение сначала вызывает расширение сосудов почек и гиперфильтрацию, целью которых является сохранение натриевого баланса на фоне усиления реабсорбции в канальцах. Данные компенсаторные явления в сочетании с повышением АД и метаболическими нарушениями могут привести к повреждению клубочков и начать медленно развивающийся порочный круг, который усугубляет выраженность гипертензии и приводит к прогрессированию поражения почек [190]. В то же время роль ожирения в развитии ХПН остается неясной, хотя на сегодняшний день понятно, что вероятность ее развития в значительной степени определяет сочетание метаболических и сердечно – сосудистых факторов риска [167, 259, 274].

Установлено, что СКФ зависит от продолжительности ожирения, поскольку компенсаторная гиперфильтрация для компенсации метаболических потребностей является ранним явлением, в то время как снижение скорости клубочковой фильтрации происходит на более поздних сроках в связи с повышением внутриклубочкового давления. В ряде исследований было показано, что для пациентов с ожирением характерна более низкая СКФ [147, 197, 270], в других исследованиях, напротив, этого факта выявлено не было [153, 264]. Подобные различия в результатах могут быть следствием гетерогенности фенотипов ожирения [239].

В период с 1980 по 2000 г. в эпидемиологических исследованиях было показано, что не для всех людей с ожирением характерно сочетание ряда метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска, и не все пациенты с нормальным весом обладают здоровым метаболическим профилем [255, 273]. Эта концепция в последнее время получила большое внимание, в результате чего были выделены различные фенотипы размера тела [178], основанные на метаболическом состоянии здоровья [267].

Метаболически здоровое ожирение (МЗО) является наиболее интересным фенотипом, его распространенность в зависимости от критериев ожирения и метаболического здоровья варьирует в пределах от 6,0 до 38,4% [175]. Для пациентов с МЗО более характерен благоприятный метаболический профиль, который характеризуется высокой чувствительностью к инсулину, удовлетворительным липидным профилем, низкой заболеваемостью АГ, благоприятным распределением жировой ткани и низкой активностью системных воспалительных реакций [175, 237]. Другой фенотип, метаболически нездоровый нормальный вес (МННВ), характеризуется метаболическими расстройствами, в том числе повышенным содержанием жировой ткани и резистентностью к инсулину, при нормальном индексе массы тела ($<25 \text{ кг/м}^2$), а также повышенной восприимчивостью к сахарному диабету 2-го типа и ССЗ [145, 216, 303]. Более того, для пожилых пациентов с МННВ характерна более высокая общая и сердечно – сосудистая смертность [216].

Было показано, что риск развития ХБП у людей с избыточной массой тела повышен независимо от их метаболического статуса. Таким образом, было опровергнуто представление о доброкачественности избыточного веса и ожирения при отсутствии метаболических расстройств.

1.5. Патогенез и наиболее значимые факторы риска развития ХБП у амбулаторных больных с АГ и МС

В настоящее время является общепризнанным наличие ряда биологических факторов, которые напрямую связывают ожирение и почечную дисфункцию. К ним относятся гемодинамические изменения, окислительный стресс, гормональные влияния и активация системы РААС, которые часто наблюдаются у пациентов с избыточной массой тела [82, 132, 157]. Наличие этих факторов приводит к изменению почечной гемодинамики и активации симпатической системы почек [154, 185, 294]. Кроме того, жировая ткань выступает в качестве эндокринного органа, поэтому

дисрегуляция адипокинов и цитокинов, таких как лептин, адипонектин, ФНО- α , интерлейкин-6, и ингибитор активатора плазминогена 1, может быть задействована в патогенезе ХБП у людей с ожирением и избыточным весом [160, 289]. Механизмы, определяющие метаболический статус у людей с одинаковым ИМТ, не установлены. Главным фактором выступает, предположительно, распределение жировой ткани, поскольку преобладание висцерального жира над подкожным оказывает более неблагоприятное влияние на метаболический статус [158, 169]. Кроме того, имеются данные, указывающие на вероятную роль этнических, генетических, эпигенетических [169, 288], поведенческих факторов и факторов окружающей среды [250].

Известно, что конечной фазой патологических структурных изменений в почках, служащих субстратом для развития ХБП, является фиброз почек. Данное состояние представляет собой результат неэффективного репаративного процесса в почечной ткани в исходе продолжительного хронического повреждения и гистологически характеризуется развитием гломерулосклероза, атрофии канальцев и интерстициального фиброза [85].

Гломерулосклероз развивается в исходе повреждения клеток эндотелия и развития эндотелиальной дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток и клеток мезангия, а также деструкции подоцитов, которые в нормальных условиях выстилают базальную мембрану клубочков [98]. К факторам риска развития прогрессирующего гломерулосклероза относится, наряду с АГ, и дислипидемия, способствующая развитию клубочкового воспаления. Показано, что процессы клубочкового микровоспаления запускаются при активации эндотелиальных клеток в ответ на развитие артериальной гипертензии, при этом воспалительные клетки (в том числе макрофаги и тучные клетки) инициируют пролиферацию клеток мезангия. Трансформирующий фактор роста (ТРФ) β -1 и другие факторы роста (включая тромбоцитарные факторы роста, фактор роста фибробластов, фактор некроза опухоли и интерферон-гамма) стимулируют клетки мезангия к обратной трансформации в мезангиобласты (незрелые мезангиальные

клетки). Мезангиобласты способны продуцировать избыточное количество внеклеточного матрикса, что приводит к мезангиальной экспансии – раннему проявлению гломерулосклероза. Вследствие нарушения структуры подоцитов участки базальной мембраны клубочков остаются обращенными непосредственно к капсуле Боумена, с которой формируют контакты, что также способствует развитию гломерулосклероза [286].

Процессы атрофии канальцев, развития интерстициального фиброза и формирования рубцовой ткани тесно связаны со снижением СКФ и протеинурией. Канальцевые эпителиальные клетки синтезируют провоспалительные вещества, такие как активные формы кислорода и различные хемокины, под стимулирующим воздействием разнообразных белков, попадающих в мочевыводящую систему ввиду нарушения нормальных процессов фильтрации, в частности, компонентов комплемента, различных цитокинов и альбумина. Данные вещества привлекают воспалительные клетки в почечный интерстиций и инициируют взаимодействия с интерстициальными миофибробластами. По мере прогрессирования фиброза канальцевый эпителий теряет свою способность к регенерации и подвергается апоптозу, что приводит к атрофии канальцев и появлению нефункциональных клубочков. Выраженность атрофии канальцев, согласно гистологическим данным, сильно ассоциирована с величиной СКФ [222].

С точки зрения метаболизма, почки представляют собой высоко – активный орган, характеризующийся высоким потреблением кислорода. На ранних стадиях развития ХБП отмечается увеличение проницаемости капилляров почечного интерстиция (синдром капиллярной утечки), что приводит к проникновению в почечный интерстиций многочисленных плазменных белков и развитию там воспалительного ответа, чего никогда не происходит в условиях нормальной проницаемости интерстициальных капилляров. Прогрессирующее уменьшение площади поверхности капилляров почечного интерстиция приводит к гипоксии почек и нарушению

функции клеток, обычно вовлеченных в процессы деградации коллагена, синтезируемого (и разрушаемого матриксными металлопротеиназами, сериновыми протеазами, белками из семейства адамализинов (ADAMTS) и лизосомальными ферментами) в здоровых почках. Белки из семейства коллагенов (в особенности, фибриллярный коллаген I и II типов), белки базальной мембраны, протеогликаны и гликопротеины в виде депозитов накапливаются в почках, подверженных хроническому повреждению; площадь пораженного фиброзированного интерстиция прочно ассоциирована как с фильтрационной функцией почек, так и с долгосрочным прогнозом [159, 164].

Несмотря на нормальный ИМТ, для пациентов с метаболически нездоровым нормальным весом характерны более высокая жировая масса тела, преобладание висцерального жира и низкий уровень физической активности, более низкая тощая масса тела, низкая метаболическая активность в покое и низкая чувствительность к инсулину [168, 245]. В ранее опубликованных исследованиях было показано, что МННВ более характерен для восточных азиатов, чем для европейцев, поэтому у азиатов наблюдается более выраженное накопление висцерального жира при сопоставимых ИМТ [160].

Нельзя игнорировать тот факт, что у некоторых здоровых людей со временем появляются метаболические факторы риска, и развиваются заболевания. Таким образом, наиболее сильное влияние на риск ХБП оказывает не масса тела, а динамические изменения веса и метаболического статуса.

У многих людей ХБП протекает бессимптомно и выявляется или случайно при проведении скрининговых тестов, например, при плановом медицинском обследовании, или уже при ухудшении самочувствия на запущенных стадиях заболевания. Однако в зависимости от причины развития ХБП у некоторых пациентов могут отмечаться симптомы, связанные непосредственно с нарушением почечной функции. По мере

прогрессирования ХБП и ухудшения фильтрационной функции почек происходит накопление в организме различных веществ, известных под собирательным названием «метаболитов азотистого обмена», в частности, тех, которые вызывают нежелательные биологические реакции, – так называемых уремических токсинов. Биохимические и физиологические эффекты накопления уремических токсинов сложны и изучены не полностью, причём если некоторые из них индуцируются непосредственно данными веществами, то другие опосредованы определенными сигнальными каскадами или химическим превращением самих токсинов в различные продукты.

Предполагается, что действие уремических токсинов вносит свой вклад в процессы воспаления, иммуноопосредованные нарушения, развитие сосудистых расстройств, дисфункцию тромбоцитов и повышение риска геморрагических осложнений, а также в изменение состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта, в том числе вызывая транслокацию бактерий и изменение метаболизма лекарственных препаратов, а также способствуя прогрессированию ХБП [140].

Метаболиты азотистого обмена, которые накапливаются в организме на фоне нарушения функции почек, можно объединить в три основные группы по их растворимости, способности к связыванию с другими веществами и молекулярной массе: малые растворимые в воде молекулы, например, мочевины, полиамины, гуанидины и оксалаты; малые молекулы, растворимые в липидах или связываемые с белками, такие как гомоцистеин и индолы; и более крупные молекулы (с молекулярной массой более 500 Да), так называемые среднемолекулярные пептиды, которые плохо подвергаются фильтрации, например, микроглобулин- β_2 , паратиреоидный гормон и продукты конечного гликозилирования белков (advanced glycation end (AGE) products) [223]. Уремические токсины воздействуют практически на все органы и системы органов, но степень их накопления не всегда предсказуема ввиду отсутствия корреляции между их концентрацией и выраженностью

нарушения функции почек [177]. Изучению этих веществ посвящен ряд исследований, однако еще предстоит выяснить, приводит ли контроль уремии или уменьшение концентрации уремических токсинов к снижению риска осложнений ХБП, замедлению ее прогрессирования и уменьшению уремических симптомов.

1.6. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы. Особенности течения ХБП у пациентов старших возрастных групп с АГ и МС

В настоящее время достоверно доказано, что факторы прогрессирования ХБП и ИБС имеют общие патогенетические звенья развития. Доказано, что гемодинамические нарушения при болезнях сердца неизбежно приводят к метаболическим нарушениям в клетке и развитию у данных пациентов функционального нарушения деятельности почек, в первую очередь, снижению СКФ, без клинических проявлений. В дальнейшем без должного лечения и коррекции почечных нарушений это приводит к развитию более тяжелой почечной патологии с клинической картиной (протеинурия, азотемия и анемия), что обеспечивает тяжесть самой сердечно – сосудистой патологии у данных пациентов. Нередко азотемия сопровождается вторичным хроническим воспалительным процессом в почках и расценивается как системное воспаление с повышением уровней провоспалительных интерлейкинов, гипергомоцистеина и развитием оксидативного стресса [87]. Взаимозависимость обоих органов может приводить к развитию порочного круга: тяжелое течение сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии и/или сердечной недостаточности) неизбежно ведет к прогрессирующему ухудшению функции почек, а снижение функции почек, в свою очередь, становится причиной дальнейшего развития неблагоприятных изменений в состоянии сердца и сосудов, что неизбежно

сказывается не только на качестве жизни пациентов, но и на её продолжительности [4, 212].

Данное обстоятельство позволяет считать, что патология почек может быть независимым фактором риска и смерти у пациентов с патологией сердечно – сосудистой системы [66, 265]. Также в работах российских и зарубежных авторов достоверно показано, что нарушение функции почек напрямую связано с повышенным риском развития различных сердечных аритмий (фибрилляций предсердий, тахикардий, мерцательной аритмии и др.), сердечной недостаточности. Согласно официальной статистике, это те заболевания, которые дают наибольший процент смертности населения. Отмечено, что распространенность и степень тяжести СН увеличиваются пропорционально степени снижения функциональной способности почек и позволяет рассматривать наличие ХБП как независимый предиктор неблагоприятного прогноза у больного с СН и другой кардиальной патологией [234].

Вместе с этим общеизвестно, что смертность пациентов с ХБП и наличием у них кардиальной патологии с СН значительно превышает данный исход у больных с сохранной сократительной способностью сердца. Это в большей степени объясняет важность раннего выявления даже минимальных изменений почечной функции. Раннее выявление и поддержание функциональных нарушений почек в рамках референсных значений позволят замедлить прогрессирование почечной недостаточности, которая напрямую влияет на риск развития тяжелых сердечно – сосудистых осложнений, и снизить процент развития таких нежелательных исходов заболевания как инсульт и инфаркт.

При терминальной почечной недостаточности развитие аритмогенных нарушений, на долю которых приходится более 30%, является одной из частых причин смерти пациентов с ХБП. Атеросклеротическое поражение сосудов на фоне ХБП является причиной летального исхода 18% пациентов с

ССЗ. В целом болезни сердца составляют около 50 % всех причин смертности больных с ХБП как в России, так и во всем мире [163].

Таким образом, у пациентов с ХБП значительно выше вероятность летального исхода при наличии коморбидной патологии ССЗ. Вместе с тем сама хроническая болезнь почек повышает риск развития ССЗ. И при уровне СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² приводит к обратно пропорциональному развитию кардиальной патологии [293]. Так, в двух зарубежных ретроспективных исследованиях [173] показано, что даже незначительное снижение СКФ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и наличием СН приводит к более высоким показателям их смертности.

В ранее проведенных ретроспективных исследованиях CHARM и GISSI-HF показано, что у 30% пациентов с кардиальной патологией наряду со снижением СКФ, можно обнаружить явные признаки почечной патологии такие как альбуминурия или микроальбуминурия [233]. Однако около 4,5 % населения имеет сниженную скорость клубочковой фильтрации (ниже 60 мл/мин/1,73 м²) без каких – либо клинических проявлений, эти пациенты также должны быть отнесены в группу ХБП как имеющие потенциальный риск влияния на развитие и прогрессирование СС – патологии [166].

Ещё один важный фактор потери контроля над пациентами ССЗ связан с тем, что более чем половина пациентов с СН, имеющих изменение СКФ, не входит в эту группу, что приводит к бесконтрольному развитию ХПБ от легкой до тяжелой стадии. Это обосновало расширение диапазона клинических и научных исследований, целью которых явилось изучение возможной взаимосвязи и влияния почечной дисфункции на смертность. Исследования показали, что дисфункция почек явилась прогностически маркером худшего клинического исхода как по СН, так и по ХБП [166].

Также было выявлено, что снижение функции почек приводило, как минимум, к трехкратному увеличению развития осложнений: инфаркта миокарда, острой СН, тяжелых нарушений сердечного ритма, а при терминальной стадии почечной недостаточности - более чем в 5 раз [13].

Исследования, проведенные параллельно двумя группами ученых – Fox C.S. et al. [2010] и Briet M., Schiffrin E.L. [2010], обнаружили, что значительный рост летальных исходов при развитии ИМ у больных с ХПН был в прямой зависимости от степени её тяжести и не зависел от формы инфаркта миокарда (без подъема ST или с подъемом ST).

Ряд экспертов считает, что сердечно – сосудистые заболевания относятся к категории возрастассоциированных [8, 9]. Неблагоприятную статистику по сердечно – сосудистой смертности связывают, в первую очередь, с повышением артериальной сосудистой жесткости. Старение сосудов – это многомерный процесс, охватывающий как нормальные (физиологические), так и патологические возрастные изменения артериальной стенки, и, в частности, те нарушения, которые способствуют атеросклеротическому процессу [51]. Предполагается, что раннее сосудистое старение дебютирует проявлениями атеросклероза, но в последующем ведет также и к ранним изменениям сосудистого эндотелия, гемодинамическим нарушениям с развитием углеводного дисбаланса и прогрессированием системного воспаления [122]. Этот фактор можно назвать основным в развитии ССЗ и при ХБП. К настоящему времени доказано влияние факторов воспаления различных хронических заболеваний на прогрессирование артериосклероза. В большей степени это относится к истинно аутоиммунным заболеваниям, таким как СКВ, псориаз, ревматоидный артрит, и ряду других. Но в последние годы ученым удалось увидеть этот феномен и у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями – тонзиллитом, синуситом, хроническим бронхитом. В эту когорту вошли и пациенты с наличием хронических инфекций мочеполовой системы. Данный показатель расценивается как маркер неблагоприятного течения заболевания и предполагаемого исхода у больных как с ССЗ, так и ХБП [272, 299]. При этом отмечено, что увеличение жесткости сосудистой стенки у пациентов с патологией почек достоверно взаимосвязано со степенью почечной недостаточности [225], что, безусловно, приводит к возрастанию риска

летального исхода этих больных от сердечно – сосудистых осложнений [65]. Немаловажным фактом является то обстоятельство, что повышенная жёсткость артериальных сосудов у больных с ХБП выявляется ещё на доклинической стадии, что ещё раз обосновывает необходимость проведения ранней сердечно – сосудистой диагностики всех больных с патологией почек.

В работах Kosyigit I. et al. [2012] показано, что при снижении СКФ на фоне повышенной артериальной жесткости сосудов изменение скорости распространения пульсовой волны может наблюдать и при отсутствии АГ и сохраненной функции почек и иметь достоверную прямую зависимость друг от друга. Это позволяет сделать вывод, что путем воздействия на патологические структурные и функциональные изменения в сосудах можно повлиять на сердечно-сосудистый риск прогрессирования заболевания и смертности от него за счет снижения жесткости сосудов артериальной системы, как при СС – патологии [65, 215], так и при патологии почек [258]. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации может быть независимым предиктором смертности у пациентов с ИБС и ХБП.

Негативное влияние хронических заболеваний почек на течение сердечно – сосудистой патологии может быть также обусловлено особенностями атеросклеротического поражения артерий у пациентов с ХБП и ИБС, которые раскрыты в работах Xhakollari L. et al., [2019] и сопоставимо с проведенными ранее морфологическими исследованиями [203, 244, 249, 254]. В своих работах ученые выявили достоверно сопоставимые различия, определяющие степень тяжести атеросклероза коронарных сосудов у пациентов с ССЗ, сопутствующей ХБП и без нее. Немаловажную роль при этом играет морфология атеросклеротической бляшки, структура которой – повышенной рыхлости и более ранима при соприкосновении у больных с наличием почечной дисфункции. Обнаружено, что частота и тяжесть эндотелиального поражения коронарных артерий возрастают параллельно

снижению СКФ, а у кардиального больного при наличии ХБП обнаруживается множественное поражение коронарных артерий.

В ряде работ зарубежных (Baber U. et al.,) [2012] и российских [131] ученых с включением достоверно значимого количества исследуемых с острыми состояниями сердечно – сосудистой патологии показано, что пациенты с ИБС и ХБП чаще имели более тяжелую степень стенозов в сравнении с больными без ХБП. Очевидно, что здесь имеет место обоюдное развитие процессов: с одной стороны – нарастание выраженности атеросклероза приводит к прогрессивному снижению СКФ и прогрессированию ХБП, с другой – прогрессирование ХБП неизбежно приводит к увеличению распространенности и степени тяжести атеросклеротического поражения сосудов. Таким образом, негативные влияния обоих органов на патоморфологические процессы друг друга приводят к развитию порочного круга, ухудшая функционирование обеих систем, и остановить этот самопрогрессирующий процесс возможно, лишь разорвав этот круг. Это и является первоочередной задачей врачей при ведении пациентов как с ССЗ, так и ХБП. Однако вопрос фармакологического и/или немедикаментозного влияния на эти процессы до настоящего времени ещё полностью не изучен.

Учитывая, что среди всех органов и систем процесс старения раньше всего начинается в артериальной системе, то в ходе профилактических мероприятий сосудистый возраст следует использовать как один из критериев (возможно основной) в группе уже реализованных традиционных факторов риска по взаимосвязи сердечно – сосудистой патологии и заболеваний почек.

А уточнение роли каждого из факторов риска развития сердечно - сосудистой патологии и ХБП позволит разработать подходы к кардио - и нефропротекции у пациентов на различных этапах развития заболевания.

1.7. Современные проблемы диагностики ХБП. Ранние маркеры диагностики ХБП

Основным диагностическим критерием, позволяющим предположить наличие ХБП у пациента, в практической работе врача на сегодняшний день является "скорость клубочковой фильтрации", которая оценивается как снижение её значений ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ продолжительностью более 3 месяцев и не зависит от наличия визуальных повреждений почечной структуры. Однако если СКФ находится в пределах выше 60 и до $89 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, то у таких пациентов для постановки диагноза ХБП необходимо наличие других маркеров почечного повреждения ХБП [66, 67]. В качестве таких маркеров могут рассматриваться структурные повреждения, которые обнаруживаются при инструментальном исследовании, или биохимические, выявленные при лабораторном исследовании, – альбуминурия, гематурия и др. [1, 302], даже при их незначительном отклонении от референсных значений.

Одновременная оценка двух показателей – СКФ и дополнительного маркера используется не только для постановки диагноза ХБП, но и служит критерием контроля развития и скорости прогрессирования, определения дальнейшего прогноза заболевания. Появление альбуминурии/протеинурии, превышающее референсные значения, является основным достоверным критерием в первичной диагностике ХБП. При латентном течении (особенно на ранних ее стадиях) потеря белка с мочой (микроальбуминурия) нередко может быть единственным показателем, который позволяет судить о наличии патологического процесса в почках. Как правило, это наблюдается при длительно протекающих хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности, артериальной гипертензии (АГ) с развитием нефроангиосклероза, при сахарном диабете - диабетической нефропатии, ожирении и других. Патологические изменения в почках развиваются медленно, длительное время, компенсируя свои функциональные возможности адаптацией всего организма к происходящим изменениям.

Выявление даже незначительного уровня белка в моче, превышающее референсные значения, является принципиально важным для проведения мероприятий по снижению патологических воздействий на органы, проведению вторичной профилактики для снижения риска прогрессирования как ССЗ, так и ХБП.

Впервые значимость альбуминурии как клинического маркера ХБП рассматривалась в 2009 году на научной конференции специалистов нефрологов «KDIGO» (Великобритания, Лондон). На ней были пересмотрены некоторые вопросы терминологии и референсные значения в отношении альбуминурии (протеинурии) при почечной патологии. Признано, что использование таких терминов как «нормоальбуминурия», «микроальбуминурия», «макроальбуминурия» является некорректным. Данные показатели определяют несколько взаимосвязанных патофизиологических процессов: повышение внутриклубочкового давления и изменение обменных процессов в проксимальных канальцах в результате повышения проницаемости клеточных мембран при развитии в них патологических процессов, что обуславливает проявление системной и почечной эндотелиальной дисфункции [174].

В настоящее время в клинической практике используется классификация потери белка с мочой (альбуминурия), которая отражает его количественную потерю и трактуется как «оптимальная», когда потеря белка составляет не более 10 мг/г, - «высоконормальная» - от 10 до 29 мг/г, «высокая» - от 30 до 299 мг/г и «очень высокая», которая составляет значительную потерю белка до 1999 мг/г. Если потеря белка с мочой составляет более 2000 мг/г, то это состояние расценивается как «нефротический» синдром и уточняется другими биохимическими лабораторными показателями.

Такая уточненная терминология потери белка с мочой, подкрепленная количественным значением, позволяет правомерно рассматривать данный показатель как маркер почечной дисфункции и обосновывает необходимость

исследования альбуминурии/протеинурии у каждого пациента. В каждом конкретном случае у пациента с хронической патологией почек этот показатель может не только играть первостепенное значение для постановки в целом диагноза ХБП, но и обеспечить правильный выбор тактики лечения, а в дальнейшем определить прогноз риска развития осложнений.

Прямая зависимость скорости прогрессирования ХБП и величины риска общей и сердечно - сосудистой смертности от уровня мочевого экскреции альбумина даже вне зависимости от СКФ подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений (более 1,5 млн), имеющихся до настоящего времени.

В связи с высокой распространенностью ХБП у пожилых пациентов и общим старением популяции возникает потребность в способах измерения рСКФ, которые позволят более точно прогнозировать смертность в данной популяции.

1.8. Метаболический синдром: понятие и основные характеристики.

АГ и метаболический синдром

На сегодняшний день роль инсулинорезистентности (ИР) в патогенезе АГ, СД II типа и ИБС не вызывает особых дискуссий. Впервые данное предположение высказал M.G. Reaven еще в 1989 г. [239]. Он впервые обратил внимание на общность некоторых патомеханизмов в развитии этих заболеваний, объединил в единый причинносвязанный процесс нарушение переносимости глюкозы, ожирение, изменение липидного состава крови в развитии СД и ИБС и обозначил это состояние как "Синдром X" или МС (метаболический синдром) [11, 12]. Проведя анализ данных многочисленных исследований, M.G. Reaven пришел к заключению, что снижение чувствительности тканей к инсулину может быть причиной развития гиперинсулинемии (ГИ), нарушений толерантности к глюкозе (НТГ), приводящих к изменениям соотношений жировых фракций крови, что в свою очередь, предопределяет развитие артериальной гипертензии. Но

вместе с тем такой частый симптом как абдоминальное ожирение исследователь не относит к числу обязательных признаков данного синдрома [11]. Однако другой видный ученый N.M. Kaplan [1989], продолживший изучение данного феномена, доказал, что ожирение в области живота, особенно у лиц мужского пола, значительно увеличивает риск развития остальных метаболических нарушений, и обозначил его как основной в развитии МС.

Таким образом, проведенные исследования позволили конкретизировать основные проявления метаболического синдрома. Абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, СД II типа и связанная с ними АГ получили название "смертельный квартет" и явились основой в постановке диагноза у людей с избыточной массой тела при метаболических нарушениях [87, 130, 131].

Дальнейшие изучения влияния данных проявлений на организм человека позволили доказать негативное воздействие на эндотелий сосудистой стенки, что неизбежно является толчком к развитию многих сосудистых заболеваний, в первую очередь, кардиальной патологии. "Синдром X", "Метаболический синдром X", "Кардиоваскулярный метаболический синдром"- определения, предложенные рядом авторов, занимающихся проблемой метаболических нарушений, в основе которых, в первую очередь, лежит синдром инсулинорезистентности [13, 68, 192]. С середины 90 - х г. в отечественных и зарубежных работах начинает преобладать и окончательно закрепился термин «метаболический синдром», который используется и в настоящее время.

МС является широко распространенным заболеванием и, учитывая его основные проявления - АГ, ожирение, атеросклероз и ГМЛЖ, характерные для лиц пожилого возраста, как правило, преобладает у данной категории и может достигать 50% [15, 123]. В молодой когорте его частота значительно ниже и составляет около 7% в возрасте 18 – 30 лет. А в среднем количество взрослых пациентов с МС составляет 22 %. Необходимо отметить, что

частота метаболических нарушений у лиц мужского и женского пола также неоднозначна и находится в пределах 24 и 30% соответственно.

Диагностика МС не представляет особых затруднений, диагноз может быть установлен при наличии даже 2-х любых критериев [12]. Количественное наличие компонентов МС позволяет определить две основные группы больных, имеющих:

- полный МС, при котором присутствуют все критерии метаболического синдрома (инсулинзависимый СД, артериальная гипертензия, изменения в липидном составе крови и ожирение);

- неполный МС, который включает только один или два из вышеперечисленных критериев.

Многие исследователи, изучающие метаболический синдром, отмечают, что сочетание АГ с различными другими компонентами МС является абсолютно неблагоприятным признаком в прогнозе развития как данного заболевания, так и других, связанных с атеросклерозом [36]. Наиболее неблагоприятным является сочетание АГ и обязательного установления факта ИР, которая преобладает у лиц пожилого возраста [115]. Это положение изучено в одном многоцентровом исследовании, где показано, что у 50% из 47 миллионов обследованных больных с МС имело место сочетание АГ с ИР [154]. Есть работы, которые показали, что метаболический синдром, помимо инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и СД II типа, может включать и изменения электролитного состава самой клетки, в частности, дефицит магния [115].

Каждая из этих точек зрения имеет право на существование и дальнейшее изучение. Активное изучение вопросов развития, профилактики и лечения метаболического синдрома позволили выдвинуть ещё одну важную гипотезу – влияние генетических факторов и образа жизни на развитие метаболических нарушений. Изменение образа жизни человека в современных условиях, в первую очередь, снижение физической активности, а также изменение пищевого поведения (большое потребление в рационе

питания углеводов и переизбыток) явились основными причинами неуклонного роста развития метаболических нарушений у населения [3]. Это обосновывает необходимость изучения ведущих компонентов МС и их взаимосвязи с заболеваниями, патогенетически обусловленными атеросклерозом - артериальной гипертензией, ИБС и на современном этапе является весьма актуальным.

Изучение первопричины метаболических нарушений и их роли в патогенезе МС в настоящее время ведется многими научными группами, однако к единому мнению они не пришли. Так, российские исследователи [135] считают, что нарушение обмена углеводов является основным пусковым моментом в формировании МС. Наследственная предрасположенность к ИР и ожирению, по их мнению, может играть первостепенную роль в развитии этого механизма. А в сочетании с избыточным питанием и гиподинамией предрасположенность переходит в категорию факторов высокого риска и, как правило, приводит к развитию стойких метаболических нарушений и формированию МС с включением многих его критериев.

Развитие метаболических нарушений происходит постепенно, при длительном воздействии факторов риска: так, на ранних стадиях МС у больных мы можем наблюдать периодические незначительные изменения уровня глюкозы в крови (как после приема пищи, так и натощак), что, по – видимому, связано с дополнительным выбросом в кровяное русло инсулина из-за имеющихся нарушений инсулинорезистентности. В дальнейшем уменьшаются компенсаторные функции поджелудочной железы, наблюдается недостаточность/дефицит инсулина, отмечается более высокое повышение уровня глюкозы в крови после приема пищи, и на поздних стадиях уровень глюкозы в крови натощак сохраняет стабильное повышенное значение [3].

Глюкоза не только является главным источником энергии в организме, но и активно используется в образовании других питательных веществ

(жиров и гликолипидов, заменимых аминокислот и гликопротеинов и других). Количество глюкозы в крови, превышающее потребность в преобразовании, вызывает обратный негативный эффект. Избыток углеводов, взаимодействуя с белками, приводит к появлению неферментативных токсичных образований. В дальнейшем преобразовании таких соединений белков происходит выделение токсических продуктов (свободных радикалов), которые образуются в результате процессов ацето-ацетилирования, дегидрирования, гликозилирования и повреждения структуры и функций клеток, что приводит, к атеросклеротическим изменениям и лежит в основе эндотелиальной дисфункции и развития АГ [1, 84].

Повышение референсных значений глюкозы в крови оказывает стимулирующее влияние на функцию бета – клеток поджелудочной железы и обеспечивает дополнительный выброс инсулина в кровь. Далее он поступает в печень и мышечную ткань. Дополнительный объём инсулина в результате взаимодействия с глюкозой и своего превращения (метаболизма) участвует в энергообеспечении и питании тканей и через два часа после приема пищи приводит к снижению уровня глюкозы до нормы у здорового человека [24].

При экстремальных ситуациях, когда происходит снижение глюкозы в крови ниже нормальных показателей, например, при длительном голодании или соблюдении строгой безуглеводной или другой монодиеты, для сохранения жизнедеятельности организма в процесс включаются другие, резервные пути энергообеспечения. Одним из первых в этот механизм величается глюкагон, который начинает активно вырабатываться альфа-клетками поджелудочной железы и обеспечивать питание жизненно важных органов за счет своего активного метаболизма в клетках печени и мышц. Метаболизируя до глюкозы, он повышает её уровень в крови и тем самым обеспечивает полноценное питание тканей органов и систем организма.

При нарушении резистентности к инсулину начало энергообеспечивающего процесса начинается так же, как и в норме, через 20-

30 минут после еды, но в данном случае инсулин не может вступить во взаимодействие с рецепторами тканей вследствие того, что при ИР в гликопротеинах происходит замена маннозы и фруктозы на другие моносахариды, которые имеют другую углеводную структуру и не восприимчивы к данным рецепторам. Метаболизм глюкозы нарушается, прекращается процесс превращения глюкозы в гликоген, и она начинает накапливаться в крови, что и приводит к значительному росту её концентрации. Для больных, страдающих ожирением, этот процесс протекает еще более прогрессивно, т.к. из-за невозможности метаболизировать избыток глюкозы в гликоген в организме происходят синтез и отложение жира в клетках как вынужденный энергетический резервный запас, что приводит к прогрессивному увеличению массы тела больного за счет увеличения висцерального жира [30, 82].

Проведенные ранее исследования показали, что среди населения как в нашей стране, так и в мире имеется большое количество людей с врожденной резистентностью к действию инсулина. Однако в большинстве случаев это состояние протекает латентно (скрыто), без клинических проявлений, если человек соблюдает режим сбалансированного питания, ведет активный образ жизни, физически активен. В этом случае клинических проявлений ИР может не быть вообще в течение жизни, или они могут проявиться при прогрессировании или развитии осложнений хронических заболеваний, которые чаще всего появляются в глубокой старости. Раннему проявлению невосприимчивости клеток к инсулину способствует немодифицированный фактор – возраст. Уже после 30 лет жизни человека клетки постепенно начинают терять чувствительность к инсулину. И в зависимости от скорости этого процесса у лиц старших возрастных групп развиваются проявления СД 2 типа [6, 65, 83]. Быстрому прогрессированию процесса в любом возрасте достоверно способствуют низкая физическая активность (гиподинамия) и излишняя масса тела человека. Но даже без явных клинических проявлений, протекая в латентной (скрытой) форме, ИР приводит к повреждению

эндотелиальной стенки сосудов кардиальной системы, почек, головного мозга и др. Кроме того, существуют заболевания и состояния (СД II типа, ожирение, болезнь Иценко-Кушинга, длительный прием глюкокортикоидов и т.д.), при которых возможно развитие ИР за счет снижения числа рецепторов к инсулину. Это, безусловно, требует ранней диагностики и своевременной коррекции патологии.

Большую проблему в этом направлении представляют лица с повышенной массой тела и перееданием, у которых происходит быстрое прогрессирующее накопление большого количества поступающих с пищей глюкозы и жира в адипоцитах мышц и печени [36, 40, 53]. При этом в головной мозг посылаются сигналы о недостатке инсулина, и организм начинает вырабатывать его в больших количествах, в десятки раз превышающих норму (у здорового человека нормальные показатели находятся в пределах 5-15 мкЕД/мл) [53, 54].

Вместе с тем при возникшей гиперинсулинемии в крови длительное время может поддерживаться нормальный уровень глюкозы за счет метаболизма (распада) жиров, что, безусловно, способствует развитию патологического порочного круга: ИР – ГИ - ожирение – прогрессирование ИР, прогрессированию ожирения у данного пациента [40, 36]. В итоге это приводит к развитию тяжелых метаболических нарушений, возникновению и/или прогрессированию заболеваний, функциональному нарушению органов и систем.

С другой стороны, существует особое мнение некоторых исследователей, которые считают, что сам центральный тип ожирения может явиться причиной развития ИР, ГИ и других метаболических нарушений [78, 82, 102]. Они предполагают, что причиной развития ГИ и ИР при ожирении может быть нарушение поглощения инсулина печенью, который значительно возрастает за счет повышенной продукции адипоцитами висцеральной жировой ткани высоких концентраций СЖК (свободные жирные кислоты) непосредственно в воротную вену печени.

Вместе с тем общеизвестно, что явные клинические симптомы диабетической нефропатии (микроальбуминурия, протеинурия, азотемия) появляются, как правило, через 10-15 лет от начала первых проявлений метаболических нарушений СД II типа (ГИ, ИР и др.). Это обстоятельство обосновывает поиск новых маркеров в диагностике патологии почек на фоне метаболических нарушений. Одним из важных звеньев в этом процессе является инсулин.

Роль метаболизма инсулина в обмене веществ в организме

Точки приложения инсулина в организме, с одной стороны, взаимосвязаны, а с другой – разнонаправлены, что обеспечивает ему главенствующую роль в жизнедеятельности организма. Он обеспечивает переход аминокислот в клетки за счет активизации синтеза гликогена, активизирует синтез аденозинтрифосфата, дезокси – и рибонуклеиновой кислот, способствуя активности деления клеток мышечной ткани.

Разноплановость воздействия инсулина объясняется, с одной стороны, его выраженным блокирующим действием на распад жиров в жировой ткани, а с другой – противоположным свойством – мощной стимуляцией образования жиров при экстремальных ситуациях, которая способствует увеличению жировой ткани и прогрессированию ожирения.

Также у здорового человека инсулин стимулирует синтез белков и препятствует их распаду. При патологических процессах в почках это может явиться причиной нагрузки на функциональную способность почек и способствовать прогрессированию имеющихся хронических почечных заболеваний.

Немаловажным моментом в развитии патологического процесса является хроническая гипоксия тканей. Ряд исследований [132] достоверно показал, что снижение периферического кровотока, которое нередко сопровождает течение хронических сердечно – сосудистых заболеваний (АГ и СН), приводит к гипоксии тканей, а в дальнейшем – к развитию ИР. Если АГ является одним из первых и частых клинических проявлений МС, то

негативное влияние в той или иной степени на почечную функцию у больных с метаболическими нарушениями можно прогнозировать в большинстве случаев.

Подтверждены несколько опосредованных механизмов влияния ГИ на развитие АГ.

Во – первых: за счет увеличения уровня катехоламинов в плазме происходят активация симпатoadреналовой системы и стимуляция работы сердца, сосудов и почек [43]. Повышенный выброс КА стимулирует инсулин, который напрямую контролируется ИР. Активация симпатoadреналовой системы оказывает стимулирующее воздействие на РААС, которая, в свою очередь, способствует повышенному выбросу ренина в кровь. Повышенное преобразование ренина в ангиотензин II, под воздействием ангиотензинпревращающего фермента оказывает негативное воздействие на рецепторы сосудов, вызывая их спазм и, как следствие, повышение артериального давления. Спазм сосудов артериального русла сопровождается резким снижением кровотока, что неизбежно ведет к нарушению переноса глюкозы в мышцы и энергетическое голодание клеток. Энергетическое голодание тканей приводит к развитию порочного круга, в частности, дальнейшему нарастанию инсулинорезистентности, и, как следствие, развитию компенсаторной ГИ. Этот механизм развития ИР позволяет отвести ей первоочередную роль в патогенезе развития АГ [43, 63, 75, 166] и в условиях нарушения резистентности к инсулину повышенный уровень НА может быть маркером инсулининдуцированной АГ.

Во – вторых: усиление реабсорбции натрия в канальцах почек [6, 43] за счет активации симпатoadреналовой системы на фоне ИР и ГИ является причиной развития тяжелой гиперволемии, увеличивая сердечный выброс. Гиперволемия нарушает процесс обмена электролитов между клеткой и межклеточной жидкостью, повышая содержание натрия и кальция и уменьшая содержание K^+ внутри клетки. Такой дисбаланс увеличивает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям

катехоламинов и создает условия для повышенного общего и периферического сосудистого сопротивления за счет спазма периферических сосудов [9, 11, 149, 186].

Доказано, что за счет стимуляции тканевых факторов роста и синтеза коллагена инсулин стимулирует рост фибробластов и гладкомышечных клеток в атеросклеротических бляшках сосудов. Длительная ГИ приводит к гиперплазии эндотелиальной ткани сосудов, сужению их просвета и повышению АД [11, 63].

И наконец, инсулиночувствительность сосудистой стенки является причиной развития так называемого «асептического воспаления». Глюкоза способствует отложению липидов в стенке артерий и развитию атероматоза. Развитие эндотелиальной дисфункции и повреждение клеточной мембраны, в свою очередь, вызывает ответную реакцию снижения иммунологической защиты в самой сосудистой стенке, создавая условия для атеросклеротических изменений в артериях, приводя к уменьшению просвета сосудов и увеличению, а затем и постоянному поддержанию высоких цифр АД [33].

Повышение периферического сопротивления сосудов приводит к снижению почечного кровотока, развитию гипоксии ткани почки, что и вызывает активацию РААС и в дальнейшем – формирование АГ [63, 72].

Скорость кровотока напрямую коррелирует с потреблением глюкозы. В условиях резистентности клеток к инсулину эндотелий сосудов становится основной мишенью патологического процесса. В условиях гипоксии эндотелий повышает секрецию вазоконстрикторов и снижает таковую вазодилатацию, следовательно, ухудшается эндотелийзависимая вазодилатация, индуцируется пролиферация гладкомышечных клеток аорты и ведет к сужению ее просвета [63, 90]. Поэтому дисфункция эндотелия сосудистой стенки должна рассматриваться в качестве раннего маркера в прогнозе развития атеротромбоза [32].

Ещё один фактор активно рассматривается последние годы в развитии артериальной гипертензии и нефропатии - вазоконстрикторный пептид эндотелина – 1. Ранее проведенные исследования показали его активную роль в развитии некоторых форм АГ. Доказано, что высокий уровень гормона в крови приводит к значительным микрососудистым нарушениям, в том числе и в почках, вызывая развитие острых и хронических почечных поражений [166]. Также в ряде работ показано, что данный пептид в высоких концентрациях обнаруживается у больных с МС, что предполагает его непосредственную роль в развитии артериальной гипертензии.

Ожирение, сахарный диабет – пандемия 21 века. Рост больных, а соответственно, осложнений и развитие сопутствующих заболеваний заставили мировое научное общество искать новые пути вопросов ранней диагностики, профилактики и лечения этой патологии. В мировом медицинском сообществе в последнее время идет обсуждение новой гипотезы существования АГ, при которой ведущая роль в развитии заболевания отдается гормонам, в частности, лептину. Лептин – гормон, который вырабатывается адипоцитами висцеральной жировой ткани. В нескольких проведенных исследованиях обнаружено, что уровень лептина имеет прямую корреляцию с показателями ИМТ, АД и НА, а сама концентрация лептина в плазме напрямую зависит от степени ожирения.

Это положение нашло подтверждение в исследованиях японских ученых [160], которые показали, что уровень АД был выше у тех пациентов, которые имеют большую массу тела и концентрацию лептина в крови. Наиболее высокие показатели были обнаружены у пациентов с ожирением. У пациентов с нормальной массой тела четкой зависимости между уровнем АД и лептина такой зависимости выявлено не было.

Этот факт еще раз доказывает возможную патогенетическую связь гиперлептинемии в развитии АГ у пациентов, страдающих ожирением и подтверждает, что гиперинсулинемия и инсулинрезистентность на

сегодняшний день могут рассматриваться как основные звенья в патогенезе развития синдрома АГ.

Вместе с тем есть особое мнение, которое предполагает, что развитие АГ могут вызвать разные механизмы (или же их сочетания) метаболического синдрома. Авторы считают, что у одних пациентов могут преобладать нарушения электролитного обмена (задержка натрия и воды), а у других – гиперкатехолемия с развитием периферической вазоконстрикции. Это, безусловно, находит отражение в некоторых отличающихся симптомах клинических проявлений и данных лабораторных исследований. Задержка натрия в организме с созданием условий для гиперволемии, развития отеков и повышения АД может быть вызвана прямым действием инсулина, где ведущим является механизм непосредственной задержки натрия под действием инсулина, а активность ренина плазмы, как правило, нормальная или может быть компенсаторно снижена. Второй путь – задержка натрия происходит опосредованно через активацию симпатoadреналовой системы, которая, в свою очередь, вызывает стимуляцию РААС. В этом случае механизм повышения системного АД будет происходить через активность повышенного ренина плазмы. Повышение артериального давления, осуществленное различными путями и механизмами воздействия на сосудистую стенку, и объясняет разноплановые клинические проявления, особенности течения заболевания и, соответственно, нередко противоречивые подходы к реализации лечения данного состояния у пациентов[11].

Изменение липидного состава крови и МС

Неблагоприятными последствиями ожирения, которые чаще встречаются при центральном типе, является развитие дисбаланса липидов с одновременным значительным повышением их уровня в крови [82, 102, 135]. Повышенный уровень липидов, в частности, триглицеридов (ТГ) и липидов низкой плотности, является одним из ведущих компонентов развития МС. При этом характерно снижение уровня липидов высокой плотности, что так

– же негативно сказывается на состоянии эндотелия сосудов и способствует прогрессированию АГ. При СД в развитии липидного дисбаланса большое значение имеет печень, которая в экстремальных условиях гипергликемии, начинает синтезировать из избыточной глюкозы большое количество ТГ, что сопровождается повышением концентрации в крови липидов низкой и очень низкой плотности и снижением липидов высокой плотности. Развивающийся дисбаланс липидов способствует прогрессированию атеросклеротического процесса в сосудах в связи с тем, что дефицит липидов высокой плотности снижает способность организма к удалению избытка холестерина из сосудистого русла [14, 44]. Прогрессирование атеросклероза в сосудах, в конечном счете, ведет к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, который повышается в десятки раз по сравнению с общей популяцией. Это обосновывает повышенное внимание ученых-медиков к изучению взаимосвязи ожирения, гипергликемии и дислипидемии на современном этапе [13, 14].

Значение гематологических и реологических показателей крови в развитии МС

Как обсуждалось выше, гиперинсулиемия может быть причиной в развитии целого ряда разнонаправленных метаболических изменений. Влияние ГИ на коагуляционные свойства крови может проявляться как прямо, так и опосредовано через другие механизмы. Гиперлипидемия неизбежно вызывает изменения показателей свертывающей системы крови в сторону гиперкоагулянтности, повышая тромбообразование клеточных элементов в сосудах, в первую очередь, капиллярных. Это неизбежно приводит к нарушению микроциркуляции жизненно важных органов (сердца, почек, головного мозга и др.), что позволяет в патогенезе атеросклеротической болезни рассматривать дислипидемию как важнейший фактор риска [172]. Данный постулат подтверждается, тем более что наиболее раннее и тяжелое поражение органов-мишеней АГ мы видим у пациентов с наличием МС по сравнению с больными без него.

При этом механизме развития атеросклеротической болезни почки могут стать одним из основных органов патологического воздействия при МС. Поражение капилляров сосудов русла почечной паренхимы (в частности почечных клубочков) неизбежно влечет за собой формирование атеросклеротической нефропатии с постепенным снижением функции почек и развитием почечной недостаточности. Как отмечалось ранее, гипоксия почечной паренхимы приводит к активизации системы РААС, дополнительному большому выбросу ренина, вазоконстрикции и, как следствие, прогрессированию АГ [63]. Этому патологическому процессу способствует нарушение фибринолитической активности крови, которая развивается в результате нарастания висцеральной жировой ткани и отложения жира в адипоцитах у пациентов с ГИ. А так как висцеральный жир способствует активации ингибитора плазминогена, который обладает способностью замедлять скорость расщепления фибрина, то снижается фибринолиз, и повышается вязкость крови, что способствует повышению агрегации тромбоцитов и прогрессированию капиллярного тромбоза в органах. Это, наверное, и объясняет тот факт, что большинство ученых считают, что именно тромбоциты являются основным фактором риска тромбообразования при МС и ИР [5, 46, 195].

Гиперурикемия и её взаимосвязь с МС

Наряду с основными критериями (дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, ожирение), гиперурикемия в последние годы рассматривается в качестве важной составляющей МС [5]. Уровень сывороточной мочевой кислоты у здоровых людей изменяется в зависимости от реакции инсулина на пероральную нагрузку глюкозой. Эти изменения прямо пропорциональны величине нагрузке глюкозой и не зависят от ИМТ, возраста, пола пациента [128]. У пациентов с метаболическими нарушениями реакция инсулина плазмы на пероральную нагрузку глюкозой повышена. Так, у пациентов с бессимптомной ГИ отмечаются повышение уровня мочевой кислоты плазмы, снижение ЛПВП и повышение АД.

Предполагается, что задержка МК в организме у больных с метаболическими нарушениями и инсулинорезистентностью может быть объяснена одной из особенностей инсулина влиять на метаболизм мочевой кислоты в организме, в частности, замедлять его клиренс в проксимальных канальцах почек [79, 133, 203]. Это ещё раз подтверждает ранее выдвинутую теорию о тесной связи повышенного уровня мочевой кислоты с некоторыми компонентами метаболического синдрома. Это обстоятельство давно используют в своей практической деятельности кардиологи, исследуя уровень мочевой кислоты у кардиологических больных для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного пациента.

Безусловно, клиническая картина МС у каждого человека во многом зависит от состояния резервных возможностей компенсации патологических процессов. Это объясняет разнообразие симптомов клинической картины МС, которые появляются первыми - АГ или инсулинорезистентность, или симптомов ИБС. У некоторых больных возможно появление нескольких симптомов одновременно, что может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания [14].

СД может длительное время протекать скрыто (в латентной форме), пока инсулин вырабатывается в количествах, уравнивающих ИР. Уровень артериального давления может поддерживаться на оптимальных цифрах при сохраненной функции депрессорной системы. Заболевания, связанные с атеросклеротическими изменениями в сосудах, могут длительное время протекать бессимптомно (латентно), за счет хорошей компенсации питания тканей по развитым коллатеральным сосудам.

1.9. Цистатин С – новый высокочувствительный лабораторный маркер в ранней диагностике ХБП

Цистатин С представляет собой низкомолекулярный протеин, который продуцируется во всех клетках, содержащих клеточное ядро, причем его содержание в меньшей степени зависит от величины мышечной массы и характера питания. Установлено, что концентрация цистатина С существенно

зависит от возраста и пола, а также было показано, что его уровень растет на фоне введения глюкокортикостероидов и при активном воспалении, у курящих людей и в случаях гипертиреоза [183, 213, 218]. На сегодняшний день цистатин С признан одним из наиболее достоверных эндогенных критериев при определении СКФ в диагностике почечной эндотелиальной дисфункции и по диагностическим характеристикам существенно превосходит креатинин. Сочетанное определение в диагностике почечной патологии на ранних стадиях цистатина С и креатинина при расчете рСКФ позволит дать более точную трактовку данного показателя, в особенности – при его сниженных значениях. Ранее проведенные исследования позволили отнести цистатин С к категории высокочувствительных маркеров по оценке тяжести сердечно – сосудистых осложнений. Он показал себя как наиболее ранний и достоверный показатель, который не зависит от активности других кардиомаркеров и провоспалительных цитокинов [137, 156, 252].

Вместе с тем предполагается, что на концентрацию цистатина С в плазме могут влиять антропометрические показатели человека, а также курение и повышенная концентрация С – реактивного белка крови [283, 284]. В связи с этим, при расчете СКФ по цистатину С у пациентов с хроническими заболеваниями и нарушением функции почек необходимо учитывать такие персональные значения как индекс массы тела, пол, возраст и расу [208, 231].

Однако до настоящего времени четко не определена роль цистатина С в контроле лечения пациентов с хроническими заболеваниями почек, влиянии его на другие органы и системы, оценке тяжести почечной патологии у коморбидных пациентов, в том числе и с метаболическими нарушениями. Это, безусловно, требует проведения дальнейшего клинического исследования.

Ранее проведенные исследования Shlipak M.G.et al. (2013) по оценке прогностического значения цистатина С у лиц пожилого и старческого

возраста, в котором в течение 5 лет были обследованы и изучены показатели цистатина С у 5888 пациентов, показали, что при повышенном уровне концентрации цистатина С в крови общая смертность в этой категории пациентов значительно повышалась. Также установлено увеличение случаев развития инфаркта миокарда и инсульта, причем развитие данных событий не зависело от количественного значения повышенного уровня цистатина С [251]. Наблюдение больных в отдаленном периоде (в течение 2-х лет) позволило установить, что в крови у пожилых пациентов с сердечно - сосудистой патологией отмечался значительно повышенный уровень цистатина С, сочетавшийся с высокой частотой сосудистых осложнений. Зависимости уровня креатинина и рассчитанной по креатинину СКФ и частоты сердечно – сосудистых осложнений не обнаружено, что позволило высказать мнение, что цистатин С может быть достоверным предиктором диагностики тяжести и прогноза осложнений сердечно - сосудистой патологии [162, 179].

В последнее десятилетие сывороточный цистатин С стал чаще использоваться в качестве маркера функции почек. Кроме того, было приведено довольно большое количество веских доказательств того, что использование сывороточного цистатина С, самого по себе или же в сочетании с сывороточным креатинином, может улучшить классификацию СКФ для выявления ХБП у некоторых групп пациентов. Формулы, основанные на концентрации цистатина С, считаются наиболее современным способом оценки почечной функции, и в последних рекомендациях по ХБП выдвигается несколько предложений, касающихся сывороточного цистатина С [150, 279, 280].

В некоторых работах продемонстрировано, что сывороточный цистатин С может быть прогностическим фактором ССЗ [226, 261]. В исследованиях, в которых были использованы новые и более точные формулы (основанные на концентрации креатинина и цистатина С), были получены различные прогностические показатели для различных маркеров

оценки СКФ. Взаимосвязь между СКФ, рассчитанной на основании сывороточной концентрации креатинина, и риском смерти носит J-образный характер. Значения СКФ, рассчитанные на основании сывороточной концентрации цистатина С, были линейно связаны с риском смерти. СКФ, рассчитанная на основании концентрации креатинина и цистатина С, прогностически превосходила СКФ, рассчитанную на основании креатинина, однако уступала СКФ, рассчитанной на основании цистатина С [143, 191]. Причина таких различий не совсем понятна, однако частично это может быть результатом несвязанных с СКФ факторов, влияющих на сывороточную концентрацию цистатина С [144, 184]. В прогностических исследованиях принимают участие более пожилые пациенты с большим количеством сопутствующих заболеваний, которые делают сывороточный креатинин менее надежным маркером по сравнению с цистатином С. Согласно альтернативной точке зрения, концентрация цистатина С напрямую связана с неблагоприятными исходами, независимо от роли этого показателя как маркера СКФ [195, 280]. Кроме того, на поздних стадиях ХБП, когда концентрации цистатина С и креатинина максимальны, значения СКФ, независимо от того, на основании какого маркера они были рассчитаны, имели одинаково высокую ассоциацию со смертностью [287].

Цистатин С представляет собой альтернативный маркер для оценки СКФ, концентрация которого в меньшей степени зависит от внешних факторов [Deng Y. et al., 2019]. В рекомендациях The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) при постановке диагноза ХБП 3а стадии (СКФ 45-49 мл/мин/1,73 м²) при отсутствии протеинурии предлагается использовать формулы, основанные на цистатине С, для определения рСКФ [National Institute for Clinical Excellence, 2015].

В ряде исследований было показано, что по сравнению с креатинином цистатин С является более эффективным ранним маркером ХБП [214], при этом в литературе имеются противоречивые данные об использовании формулы СКD-EPI, основанной на цистатине С (СКD-EPI _{cyst}), и формулы,

основанной на креатинине (СКД-EP₁Cr), у пациентов пожилого возраста [152, 221, 275, 307]. В метаанализе, в который было включено 16 исследований, было показано, что формула СКД-EP₁Cr₂ позволяет более точно оценивать риск летального исхода у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, однако пациенты в данных исследованиях были значительно моложе [279, 280].

1.10. Гомоцистеин – роль в диагностике артериальной гипертензии и метаболического синдрома у больных с ХБП

Изучение вопроса метаболизма аминокислот, в частности, гомоцистеина (ГЦ), продолжается уже около 10 лет. Впервые в 1932 году Butz L.W. и Vigneaud D.V. описал и новую тиолсодержащую аминокислоту, которая была обозначена как гомоцистеин [29]. Позже Guba S.C. et al. (1999) выявил, что гомоцистеин образуется при метаболизме метионина и подвергается окислению в плазме крови.

Платформой для метилтетрагидроfolата, который является основой ГЦ, служит тетрагидроfolат, образующийся из фолиевой кислоты, поступающей в организм человека с пищей. Необходимо учитывать, что гомоцистеин не содержится в пищевых продуктах в чистом виде, а синтезируется в организме из единственной серосодержащей незаменимой аминокислоты. Кроме того, активность синтеза ГЦ имеет обратную четкую связь с концентрацией некоторых витаминов в организме, таких как витамин В12, витамин В6, фолиевая кислота. Недостаток в пищевом рационе этих витаминов приводит к нарушению процесса образования ГЦ. Поэтому, если развивается недостаточность или дефицит фолиевой кислоты (как правило, совместно с витамином В12), процессы метаболизма гомоцистеина нарушаются, он начинает накапливаться в организме, что приводит к повышению его уровня в крови.

Распад гомоцистеина происходит в печени под воздействием гомоцистеин-метилтрансферазы, а также в почках под воздействием

цистатион-бета-синтетазы и экскретируется с мочой. Практически весь гомоцистеин в крови находится в окисленной форме. Печень поглощает и метаболизирует большую часть гомоцистеина, связанного с белками плазмы, поскольку печень в достаточной концентрации содержит все ферменты, необходимые для метаболизма гомоцистеина [81]. Почки могут метаболизировать низкомолекулярные дисульфиды гомоцистеина, такие как гомоцистеин-цистеин-смешанные дисульфиды [74, 300].

Опосредованное влияние на концентрацию ГЦ имеет белок. При большой разовой нагрузке (100 г на кг веса одномоментно) может наблюдаться нестойкое повышение ГЦ в крови. Однако умеренное потребление белковых продуктов не оказывает влияния на показатели ГЦ в крови. Это определяет стабильный уровень вещества, не зависящий от других посторонних причин, что обосновывает его привлекательность в отношении прогнозирования событий.

Референсные значения гомоцистеина в плазме крови жизни у человека меняются в зависимости от возраста. Наименьшие значения они имеют в раннем возрасте и составляют около 5 мкмоль/л. С возрастом этот показатель постепенно повышается и у взрослого человека в норме может находиться на верхней границе – 15 мкмоль/л. Имеются и гендерные различия данного показателя: у женщин концентрация ГЦ в норме ниже, чем у лиц мужского пола.

Многоцентровые исследования выявили, что повышенное содержание ГЦ в крови приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атеросклеротических изменений в сосудах всех органов и систем, в первую очередь, сердечно - сосудистой. Показано, что уже при концентрации ГЦ более 10,5 мкмоль/л. риск развития сердечно-сосудистой патологии увеличивался у лиц обоего пола моложе 60 лет [142]. Для больных, у которых в анамнезе есть перенесенный инфаркт миокарда, даже уровень гомоцистеина до 10 мкмоль/л может быть фактором высокого риска развития повторных тяжелых сосудистых осложнений. Риском смерти для

пациентов, страдающих хроническими заболеваниями сердца и сосудов, явился исходный уровень гомоцистеина от 9,0 до 10,0 мкмоль/л.

Логично, что компенсирование витаминной и фолиевой недостаточности в организме должно бы нивелировать тяжелые последствия гипергомоцистеинемии на организм. К сожалению, исследования по использованию витаминов и оценке их влияния на снижение прогрессирования атеросклероза весьма малочисленные. В открытой литературе они ограничены несколькими исследованиями с небольшим числом случаев наблюдений. Но вместе с тем в них довольно четко просматривалась прямая связь концентрации гомоцистеина от применяемой дозы заместительной терапии фолиевой кислоты и витаминов В12и В6. В результате долгосрочного наблюдения (5 лет) пациентов с высоким уровнем ГЦ на фоне проводимой витаминотерапии с применением ультразвукового исследования выявлено достоверное снижение прогрессирования закупорки каротидной артерии. Это подтверждает гипотезу о том, что ГЦ может быть независимым маркером в диагностике и прогнозировании многих заболеваний, связанных с атеросклеротическим процессом. Определение уровня ГЦ должно быть включено в стандарты обследования больных с сердечно-сосудистой патологией [88].

Определение концентрации гомоцистеина у пациентов с высоким риском развития раннего атеросклероза на фоне сахарного диабета и/или вредных привычек – курения, алкоголя и т.д. должно быть обязательным при диспансеризации и профилактических осмотрах этих пациентов. При обнаружении повышенных значений концентрации гомоцистеина рекомендуется исследование витаминного статуса пациента с обязательным мониторингом уровней фолиевой кислоты, В6 и В12. Целесообразно обследование и членов их семей, т.к. витаминная недостаточность с развитием гипергомоцистеинемии при ССЗ, как правило, имеет генетический характер и передается по аутосомно-доминантному типу [104, 211].

Следуя результатам ранее проведённых научных исследований, можно сделать вывод, что концентрация гомоцистеина ниже 10 мкмоль/л может быть наиболее благоприятной в отношении прогноза развития атеросклероза. Повышенные уровни ГЦ можно разделить на различные степени тяжести: легкая - при уровне ГЦ 16-30 мкмоль/л, промежуточная - 31–100 мкмоль/л и тяжелая – при концентрации ГЦ более 100 мкмоль/л [60]. Такая классификация позволила обосновать витаминотерапию для данных пациентов и определить прогноз в развитии хронических заболеваний и их осложнений. Так, при легкой степени снижения уровня фолиевой кислоты даже применение пищевых добавок приводит к снижению и/или нормализации уровня гомоцистеина в крови. При значительном повышении уровня гомоцистеина необходимы высокие дозы витамина В12 и фолиевой кислоты, но, тем не менее, их дополнительный прием способствует нормализации содержания гомоцистеина в крови примерно у 65-70% пациентов [55, 278].

Большое значение для оценки повреждающего влияния гипергомоцистеинемии на эндотелий сосудов имеют возраст и состояние гормональной системы. У женщин детородного возраста эндотелий защищен эстрогенами. Эстрогены обладают выраженным сосудорасширяющим механизмом на сосуды гладкомышечной и соединительной тканей и способствуют замедлению процессов атеросклероза. Однако с возрастом этот эффект снижается, и происходит быстрое прогрессирование атеросклероза [61, 121, 126, 306].

Метаболизм гомоцистеина в сосудистой системе определяется фолат-зависимым ремитилированием и высвобождением его из клеток. При истощении возможностей клеток метаболизировать гомоцистеин он начинает секретироваться в кровь, приводя к увеличению его концентрации в крови и повреждению эндотелия сосудов [202, 257]. Это позволяет использовать исследование уровня ГЦ при многих хронических заболеваниях, в том числе

сердечно – сосудистых, почечных и т.д., в качестве достоверного маркера провоспалительной реакции эндотелиальной дисфункции.

Мониторинг гомоцистеина крови обычно производится натошак, методом жидкостной хроматографии высокого разрешения или иммуноферментным анализом [18, 119, 155, 156].

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в последние годы сформировалось четкое представление о том, что ХБП является значимым фактором риска развития других заболеваний, а также важной причиной как общей смертности, так и смертности от ССЗ. Патогенез ХБП тесно связан с механизмами развития других хронических заболеваний, и это взаимодействие ассоциировано с развитием осложнений ХБП и смертностью данного контингента больных. Риск смерти у пациентов с ХБП от 5 до 10 раз выше по сравнению с риском прогрессирования ХБП до терминальной стадии. Риск наступления летального исхода растет экспоненциально при прогрессивном ухудшении функции почек и в значительной мере опосредован наличием ССЗ [290].

Безусловно, тщательное мониторирование пациентов с ХБП позволяет выделить когорту больных, у которых заболевание прогрессирует и которым впоследствии может потребоваться заместительная почечная терапия. При этом для дифференцирования пациентов высокого и низкого риска может быть применена специально разработанная математическая модель для прогнозирования риска, которая была валидирована на международном уровне и включает в себя такие переменные как возраст, пол, величину рСКФ и протеинурии. При этом, как показывают данные литературы, перспективным является использование и других маркеров ХБП, таких как цистатин С. В то же время работы, посвященные оценке значимости цистатина С, в доступной литературе единичны и не систематизированы, что свидетельствует о необходимости изучения возможностей использования

этого маркера для прогнозирования развития и течения ХБП у пациентов с АГ и метаболическим нарушениями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационное исследование выполнено на клинических базах кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» в период 2018-2020 гг. согласно плану научно-исследовательской работы ФГБОУ СтГМУ Минздрава России в рамках научной кафедральной темы «Ранняя диагностика, профилактика и медицинская реабилитация хронических неинфекционных социально значимых заболеваний населения Ставропольского края», номер государственной регистрации АААА-А17-117060660115-0 от 25.11.2016 г.

В исследование были включены 348 пожилых пациентов в возрасте от 60 до 74 лет, страдающих артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями, которые находились на амбулаторном лечении в поликлиниках г. Ставрополя и Краснодарского края. Все больные с АГ и метаболическим синдромом (МС) подвергались комплексному физикальному, лабораторному и инструментальному обследованию. Оценивались основные показатели, включавшие антропометрические, клинико-инструментальные, клинико-биохимические и психологические показатели больных. Осуществлен сравнительный анализ изучаемых параметров у больных с АГ и МС и без МС.

Всеми больными, включенными в исследование, было подписано «Информированное согласие пациента» в соответствии с п.4.6.1. Приказа №136(ОСТ91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения РФ, международными этическими требованиями ВОЗ, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве объекта исследования, 1993 г.) (Приложение 1).

Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе были проанализированы данные мировой и отечественной литературы, посвященные изучаемой проблеме. Второй этап исследования включал ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторных и стационарных пожилых пациентов (форма № 025/у-04, № 003/у) с верифицированным диагнозом ХБП с АГ и метаболическими нарушениями [11] находившихся на обследовании и лечении в 2016-2019 гг. При анализе медицинской документации изучены частота и структура факторов риска развития и прогрессирования ХБП. У 72 (38,7%) отобранных для исследования пациентов были обнаружены признаки хронических болезней почек, и они были исключены из дальнейших наблюдений.

С целью оценки эффективных методов ранней диагностики ХБП при гипертонической болезни, сопровождающейся метаболическими нарушениями, нами проведено исследование 348 пациентов пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью.

Контроль составили 48 практически здоровых лиц (26 женщин, 22 мужчины), в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст $66 \pm 4,395$ года) без нарушения функции почек (клиренс креатинина – 108.2 ± 5.2 мл/мин), при осмотре и клиническом обследовании которых не выявлены АГ и/или метаболические нарушения, не страдающих сахарным диабетом.

На третьем этапе проведен статистический анализ полученных данных. Осуществлен сравнительный анализ изучаемых параметров у больных с АГ и МС и без МС.

Критерии включения в исследование:

1. пациенты с метаболическим синдромом, включающем один или несколько критериев: абдоминально-висцеральное ожирение, инсулин резистентность, гиперинсулинемию, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе;

2. пациенты с диагнозом АГ I-III степеней, выставленным согласно клиническим рекомендациям диагностики и лечения АГ (Москва, 2013 г.);
3. возраст 60 – 74 года;
4. наличие добровольного информированного согласия больного на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования:

1. симптоматические АГ;
2. психосоматические нарушения;
3. наличие тяжелых соматических заболеваний;
4. наличие онкологических заболеваний;
5. ОНМК;
6. проявления почечной недостаточности;
7. тяжелые нарушения ритма сердца, требующие проведения постоянной антиаритмической терапии;
8. наличие нарушений электролитного обмена;
9. наличие нарушений азотистого обмена;
10. возраст пациента моложе 60 лет;
11. нежелание дать информированное согласие на проведение исследования.

У всех отобранных для исследований пациентов диагноз АГ установлен в соответствии с «Клиническими рекомендациями диагностики и лечения АГ» (Москва, 2013 г.) и подтвержден результатами инструментальных и лабораторных исследований.

Пациенты разделены на 4 группы согласно степени тяжести АГ: 1 группа – нормальное повышенное (120-129/<80 мм.рт.ст.), 2 группа - АГ легкой степени тяжести (АД 130-139/80-89 мм.рт.ст.), 3 группа – средней степени тяжести АГ (АД 140-149/90-99 мм.рт.ст.), 4 группа - тяжелая АГ (>160/>100 мм.рт.ст.).

Диагностика ХБП проводилась в соответствии с «Клиническими рекомендациями Национального общества нефрологов России и KDIGO» [17, 19]. Согласно данным рекомендациям, под ХБП подразумевали снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м² на протяжении 3-х и более месяцев по данным лабораторных и визуализирующих методов исследования, независимо от наличия структурных изменений, либо снижение СКФ <90 мл/мин/1,73м² при наличии признаков повреждения почек по данным визуализирующих методов исследования. Исследование функции почек проводилось на этапе включения в исследование и повторно через 3, 6, 12 месяцев. СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2014 года, в модификации 2014 года) на основе значений сывороточного креатинина [18].

2.2. Анамнез и физикальное исследование

Обследование больных включало общий осмотр, оценку жалоб, сбор анамнестических данных, выявление факторов риска развития и прогрессирования ХБП.

Сбор анамнеза заключался в получении исчерпывающих данных о заболевании (жалобы, преморбидный фон, характер начала заболевания, его длительность, характер клинического течения болезни, семейный анамнез ГБ, статус курения, время первого обращения к врачу по поводу заболевания), методах его терапии, переносимости и эффективности.

Всем пациентам выполнялась антропометрия с расчетом ИМТ. ИМТ или индекс Кетле(кг/м²) вычисляли по общепринятой формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$$

Согласно классификации ВОЗ (2000), ИМТ $<25,00$ кг/м² относили к нормальной массе тела; ИМТ $>25,0$ кг/м² - к избыточной массе тела, в том числе ИМТ $>30,00$ кг/м² - к ожирению [28]. Измерение артериального

давления (АД) осуществляли ручным сфигмоманометром по методу Н.С. Короткова [18, 28].

Пульсоксиметрию проводили с помощью напалечного пульсоксиметра «MD300 С3» (Китай).

2.3. Лабораторно – инструментальные методики, используемые в работе

2.3.1. Исследование клинических и биохимических лабораторных показателей крови и мочи

Всем больным проводили: общий анализ крови на гематологическом автоматическом анализаторе - Medonics M-Series (Швеция). Забор крови для лабораторного исследования проводили натощак утром, после шестичасового периода голодания ночью, из локтевой вены вакуумной системой для забора крови без использования антикоагулянта.

При изучении показателей мочи проводилось исследование суточной и разовой порций, в которых определялись: относительная плотность, рН, Р-2 – микроглобулин, уровень общего белка и альбумина.

Также проводилось определение уровня протеинурии полуколичественным методом «сухой химии» с помощью тест-полосок в рамках стандартного общеклинического обследования. С целью коррекции возможных погрешностей из-за водного режима проводили расчет соотношений белок-креатинин (Об/Кр) и альбумин-креатинин (Ал/Кр).

Полуколичественный анализ мочи выполнен на автоматическом анализаторе Urisys 1100 с помощью тест-полосок Combur Test M (Roche Diagnostics).

Стратификацию степени альбуминурии проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO 2018, НОПР 2014 (табл. 8).

Таблица 8

Индексация альбуминурии/протеинурии

Стадии	Описание	Альбумин, мг/ креатинин, ммоль	ОБ*, мг/ креатинин, ммоль
A1	Оптимальная или незначительно повышенная	<3,0	<15
A2	Высокая	3-30	15-50
A3	Очень высокая	>30	>50
Примечание: *ОБ - общий белок			

Исследования концентрации общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, С-реактивного белка, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, фибриногена, ПТИ проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (производитель RAL, Испания) с помощью коммерческого набора реактивов фирмы DiaSys, Aptec, Roll (Германия). Внутривлабораторный контроль качества при выполнении исследований осуществляли с использованием контрольной сыворотки "Precinorm", "Precipat" (2 уровня), фирмы «Roche», (Германия).

В основе определения указанных ферментов и метаболитов лежат следующие принципы:

- концентрацию общего белка определяют по конечной точке по образованию окрашенного комплекса с ионами меди в щелочной среде (биуретовая реакция);

- содержание альбумина в сыворотке крови определяется по конечной точке по образованию окрашенного комплекса с бромкрезоловым зеленым в щелочной среде. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации альбумина;

- концентрация общего холестерина регистрируется энзиматически колориметрическим методом. При гидролизе эфиров холестерина ферментом холестеролэстеразой образуется свободный холестерин, который окисляется кислородом воздуха под действием холестеролоксидазы с образованием эквимольного количества перекиси водорода. Под действием пероксидазы

перекись водорода окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации холестерина в пробе;

- принцип определения триглицеридов: энзиматический гидролиз триглицеридов с последующим определением образовавшегося глицерола колориметрически (РАР-метод);

- определение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) проводится энзиматическим колориметрическим методом. Обработка пробы сульфат-циклодекстрановым буфером в присутствии соли магния приводит к образованию водорастворимых комплексов всех фракций (ЛПНП, ЛПОНП, хиломикроны), кроме ЛПВП. Холестерин, связанный с этой фракцией, определяется обычным энзиматическим методом;

- определение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) осуществляется методом гомогенной турбодиметрии. Полианионы образуют комплексы с молекулами ЛПНП, которые связываются друг с другом в присутствии ионов магния, рассеивание света на этих крупных комплексах регистрируется фотометрически. ЛПОНП предварительно выводятся из реакции детергентом;

- концентрацию креатинина определяют модифицированным методом Яффе. Метод кинетический, без депротеинизации. В щелочной среде креатинин образует окрашенный комплекс с пикриновой кислотой, интенсивность окрашивания которого прямо пропорциональна концентрации креатинина;

- содержание мочевины определяется УФ кинетическим методом. Мочевина гидролизуется уреазой до аммиака и углекислого газа. Глютаматдегидрогеназа катализирует взаимодействие аммиака и кетоглутарата с образованием глютамата и превращением НАДН в НАД. Скорость окисления НАДН в НАД пропорциональна концентрации мочевины в пробе. Система регистрирует изменение абсорбции при 340 нм;

- концентрация глюкозы устанавливается энзиматическим колориметрическим методом. Под действием пероксидазы перекись водорода окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации глюкозы в пробе;

- анализ соотношения белковых фракций проводится путем электрофореза в гиппуратном буфере 25 минут при напряжении 100 вольт. После проведения электрофореза белки фиксируются 3% раствором трихлоруксусной кислоты и 3% раствором сульфосалициловой кислоты в ацетате целлюлозы при одновременном окрашивании специфическим красителем Понсо S. Белки сыворотки крови разделяются в электрофоретическом поле на 5 фракций: альбумины, α 1-глобулины, α 2-глобулины, β -глобулины, γ -глобулины. Белковые фракции оцениваются количественно на денситометре;

- определение протромбинового времени. Принцип теста: клоттинговый, определяется время рекальцификации плазмы при добавлении тканевого тромбопластина, что позволяет судить об образовании протромбиназы по внешнему пути. По калибровочной кривой определяется результат в % от нормы (% по Квику).

2.3.2. Мониторинг почечной эндотелиальной функции у пациентов с АГ

Уровень цистатина С определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием набора реагентов «Cystatin C-FS» (Dyasis, Германия) на автоматическом анализаторе Abbot Architect c8000.

Интерлейкины определялись с помощью набора мультиплексных реактивов для определения уровня цитокинов Milliplex Map Human Cytokine.

В основе технологии мультиплексного анализа - использование полимерных микросфер диаметром 5-6 мкм, несущих на поверхности зонды к определенным молекулам. Микросферы содержат два флуорофора в

различных концентрациях, соотношение которых позволяет создавать разные спектральные характеристики у разных микросфер.

Гомоцистеин определяли автоматическим иммунохемилюминесцентным анализатором IMMULITE 2000XPi с принадлежностями производства Siemens (Германия). Забор крови осуществлялся натощак после 10-12 – часового голодания. В основе метода иммунохимического определения уровня общего гомоцистеина лежит использование моноклональных антител против S-аденозилгомоцистеина. Для этого сначала производят: восстановление гомоцистеина дитиотрейтолом; затем - энзиматическое превращение гомоцистеина в S-аденозилгомоцистеин; конкурентный иммунохимический анализ с использованием конъюгированного аденозилгомоцистеина, антител и различных методов детекции.

В большинстве лабораторий мира принята классификация определения уровня гомоцистеина по общей его концентрации в плазме крови. Методика была предложена в 1991 году и используется до настоящего времени [Kang S. S.et. al., 1991]:

- нормальный уровень гомоцистеина у взрослого человека установлен в пределах от 5 до до 15 мкмоль/л;
- его повышение от 15 до 30 мкмоль/л определяется как умеренная гипергомоцистеинемия;
- повышение от 30 до 100 мкмоль/л - как промежуточная гипергомоцистеинемия;
- более 100 мкмоль/л - тяжелая гипергомоцистеинемия.

Но, несмотря на то, что верхняя граница ГЦ определена в рамках до 15 мкмоль/л, исходя из практического опыта, врачи рекомендуют снижать уровень гомоцистеина, если его концентрация в сыворотке крови превышает уже 12 мкмоль/л [Herman W. 2006].

Определение С – реактивного белка. Верхняя граница нормы составляла 5,0 мг/л. Определение концентрации СРБ в сыворотке крови

проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием коммерческих реактивов ХЕМИ (Россия).

2.3.3. Расчет СКФ по формуле СКD-EPI (национальные рекомендации в модификации 2014 г.). Определение СКФ по цистатину С

С целью оценки функционального состояния почек всем пациентам проводился расчет СКФ по формуле СКD-EPI (для европеоидной расы) (KDIGO, НОНР) (табл. 9).

Таблица 9

Уравнения СКD-EPI для креатинина, 2009 г. (модификация 2014 г.)

пол	SCr*, мг/100 мл#	Формула
Мужчины	>0,9 мг/100 мл	СКФ = 141 x (0,993) возраст x (S&/0,9) -1210
Мужчины	<0,9 мг/100 мл	СКФ = 141 x (0,993) возраст x ^Сг/0,9)-0'411
Женщины	>0,7 мг/100 мл	СКФ= 144 x (0,993)возраст x (S& /0,7)-1209
Женщины	< 0,7 мг/100 мл	СКФ= 144 x (0,993)возраст x (S& /0,7)-0329

Примечание: * SCr - концентрация креатинина в сыворотке крови. # - SCr, мг/100 мл = (SCr, мкмоль/л)х0,0113

Стратификация ХБП по степени снижения СКФ проводилась согласно классификации KDIGO 2018 и НОНР 2014 (табл. 10).

Таблица 10

Классификация ХБП по уровню СКФ

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м2)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3б	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

Примечание: * «при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² для диагностики ХБП обязательным является наличие признаков повреждения почек»

Помимо стандартных лабораторных методов всем пациентам было проведено исследование уровня цистатина С и в сыворотке крови, как альтернативного маркера дисфункции почек с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ для цистатина (KDIGO 2018) (табл. 11).

Таблица 11

Уравнения СКД-ЕРІ для цистатина

Пол	SCysC*, мг/100 мл #	Формула
мужчины	< 0,8 мг/100мл	$133 \times (SCysC/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{возраст}}$
мужчины	> 0,8 мг/100мл	$133 \times (SCysC/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{возраст}}$
Женщины	< 0,8 мг/100мл	$133 \times (SCysC/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{возраст}} \times 0,932$
Женщины	> 0,8 мг/100 мл	$133 \times (SCysC/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{возраст}} \times 0,932$

Примечание: * SCysC - концентрация цистатина С в сыворотке крови

2.4. Объем и методика проведения инструментальных методов исследования

В ходе проведения исследования нами применялись инструментальные методы исследования: ЭКГ, УЗИ почек и сердца, которые позволили получить достоверные результаты и обосновать их значимость в прогностическом аспекте.

Электрокардиография в 12 отведениях проводилась на электрокардиографе «Shiller AT-1» (Швейцария) с последующей оценкой в стандартных отведениях.

Эхокардиографическое исследование структурно-функциональных показателей сердца и почек проводилось на УЗ-аппарате диагностическом LOGIO 7 GE Helthcare (Великобритания) при первичном осмотре, при включении пациента в исследование и в течение его наблюдения через 6 и 12 месяцев.

2.4.1. Техника и методика суточного мониторинга артериального давления

В исследовании был использован СМАД аппарат TONOPORT V производства General Electric (США).

При проведении данного исследования большое значение имеет правильный индивидуальный подбор манжеты в соответствии с размером плеча пациента (охват манжеты должен составлять не менее 80% окружности руки), соблюдение всех правил проведения измерения артериального давления. СМАД проводится на «нерабочей» руке, если нет асимметрии АД на руках (разница в уровнях САД менее 10 мм рт.ст., ДАД менее 5 мм рт.ст.). Если разница в уровнях САД ≥ 10 мм рт. ст., используется рука, на которой давление выше.

Программное обеспечение современных приборов позволяет отбраковывать некачественные измерения в ходе мониторинга и проводить повторные замеры АД в течение следующих 3-5 минут. Как правило, исследование начинают в первой половине дня (9-10 часов утра) либо в 12-14 часов для оценки динамики АД в утренние часы. По рекомендации специалистов НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, интервалы между измерениями проводились: при мягкой – умеренной формах АГ - 15 минут в дневные часы и 30 минут ночью; при умеренной – тяжелой формах АГ (и при плохой переносимости исследования) – 30 минут в дневные и 60 минут в ночные часы. При выполнении СМАД учитывались условия, в которых оно проводилось.

2.5. Статистическая обработка материала

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc, 2011, США). Применялись методы описательной статистики: изучались качественные и количественные переменные. С целью выбора метода анализа проводилось определение

нормальности распределения, распределение считали нормальным при условии: максимальной близости или равенства значений средней арифметической, моды (M) и медианы (Me); соблюдения правила «трёх сигм» (в интервале $M \pm 1a$ находятся не менее 68,3% вариант, в интервале $M \pm 2a$ - не менее 95,5% вариант, в интервале $M \pm 3a$ находятся не менее 99,7% вариант); положительных результатов проверки на нормальность распределения при помощи критерия - Колмогорова-Смирнова; измерения показателей в количественной шкале. Для определения статистической значимости различий средних величин, не связанных между собой совокупностей применялся t-критерий Стьюдента и парный t-критерий Стьюдента при сравнении связанных совокупностей. При проведении сравнения двух и более независимых групп применялись методы дисперсионного анализа: при нормальном типе распределения данных использовали параметрический дисперсионный анализ; при распределении показателей, отличном от нормального, применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. При анализе количественных признаков, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали Me, 25-й, 75-й перцентили, а для категориальных - частоту и долю в процентах. Для оценки статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) применялся непараметрический метод - критерий χ^2 Пирсона. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ [20, 27]. Вклад факторов в риск развития ХБП определяли с помощью многофакторного анализа. Соотношение чувствительности и специфичности получаемых прогностических моделей оценивали с помощью ROC-кривых [53].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью определения эффективных методов ранней диагностики ХБП при гипертонической болезни, сопровождающейся метаболическими нарушениями, нами было отобрано 348 пациентов старше 60 лет, страдающих гипертонической болезнью. Из них сформировали две группы наблюдения. Первая группа включала 163 пациентов с установленной гипертонической болезнью и не имеющих метаболического синдрома, а вторая группа – 185 человек, у которых гипертоническая болезнь сопровождалась проявлениями метаболического синдрома. Средний возраст пациентов в первой группе составил $65,2 \pm 0,2$, во второй $64,8 \pm 0,2$ года. Длительность артериальной гипертензии в обеих группах колебалась от $8,58 \pm 0,15$ до $8,23 \pm 0,16$ года. Гендерный состав больных был практически одинаковым: доля мужчин равна 48,6%, а женщин 51,4%. Все пациенты находились под наблюдением врача-терапевта, нефролога и кардиолога.

3.1. Характеристика основных данных анамнеза и физикального обследования пациентов

Результаты проведенного опроса пациентов показали, что основными жалобами были общая слабость – 73,2%, головная боль – 77,7%, кардиалгия – 28,5 %, головокружение – 47,8%, сердцебиение – 35,8 %, одышку – 27,6%, жажду – 17,9 %, усиленное потоотделение – 25,9%, повышенный аппетит – 19,8%. Отметим достоверное преобладание жалоб на головную боль, сердцебиение и кардиалгию у пациентов с АГ 3 степени по сравнению с АГ 1 и 2 степеней ($p < 0,01$) (рис. 1).

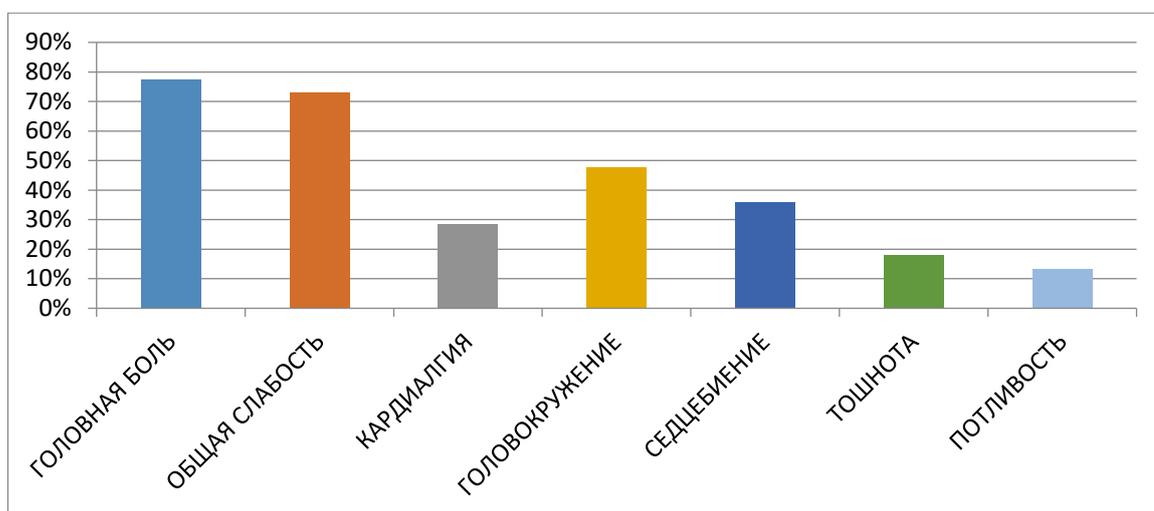


Рис. 1. Основные жалобы пожилых пациентов с АГ (%)

Наличие метаболического синдрома оказывает существенное влияние на количество и характер жалоб, предъявляемых пожилыми пациентами с гипертонической болезнью, о чем свидетельствует критерий соответствия $\chi^2=24,993$, что больше критического значения при числе степеней свободы, равном 8, и уровне значимости $p<0.01$ (табл. 12).

Таблица 12

Частота основных жалоб, предъявляемых на 100 обследованных пациентов

Жалобы	АГ без МС		АГ с МС		Всего	
	n	P±m%	n	P±m%	n	P±m%
Общая слабость	109	66,9±3,7	153	82,7±2,8	262	73,2±2,3
Одышка	28	17,2±2,9	71	38,4±3,6	99	27,7±2,4
Головная боль	114	69,9±3,6	164	88,7±2,3	278	77,7±2,2
Кардиалгия	49	30,1±3,6	53	28,7±3,3	102	28,5±2,4
Головокружение	76	46,6±3,9	95	51,4±3,7	171	47,8±2,6
Сердцебиение	55	33,7±3,7	73	39,5±3,6	128	35,8±2,5
Жажда	12	7,4±2,1	52	28,1±3,3	64	17,9±2,0
Усиленное потоотделение	32	19,6±3,1	61	32,9±3,5	93	25,9±2,3
Повышенный аппетит	24	14,7±2,8	47	25,4±3,2	71	19,8±2,1

Количество жалоб, приходящихся на 100 больных артериальной гипертонией в возрасте старше 60 лет, сочетающейся с метаболическим синдромом, существенно больше, чем у не имеющих подобного сочетания ($t>4$, $p<0.001$). Пациенты с метаболическим синдромом достоверно чаще

предъявляли жалобы на общую слабость, одышку, головную боль, усиленное потоотделение. При проведении физикального обследования пациентов выявлено, что у 51% имелись изменения показателей сердца: смещение левой границы относительной сердечной тупости сердца влево, на верхушке сердца выслушивался систолический шум, во II точке на аорте – усиленный 2 тон. Согласно анамнезу жизни отягощенную наследственность по АГ имели 56,7% больных ГБ.

При анализе факторов риска выявлено, что умеренное употребление алкоголя встречалось у 7,46%, курили – 21%. У 39% пациентов, включенных в исследование, имелось абдоминальное ожирение, а у 29,85% - различные варианты атерогенной дислипидемии (рис. 2).

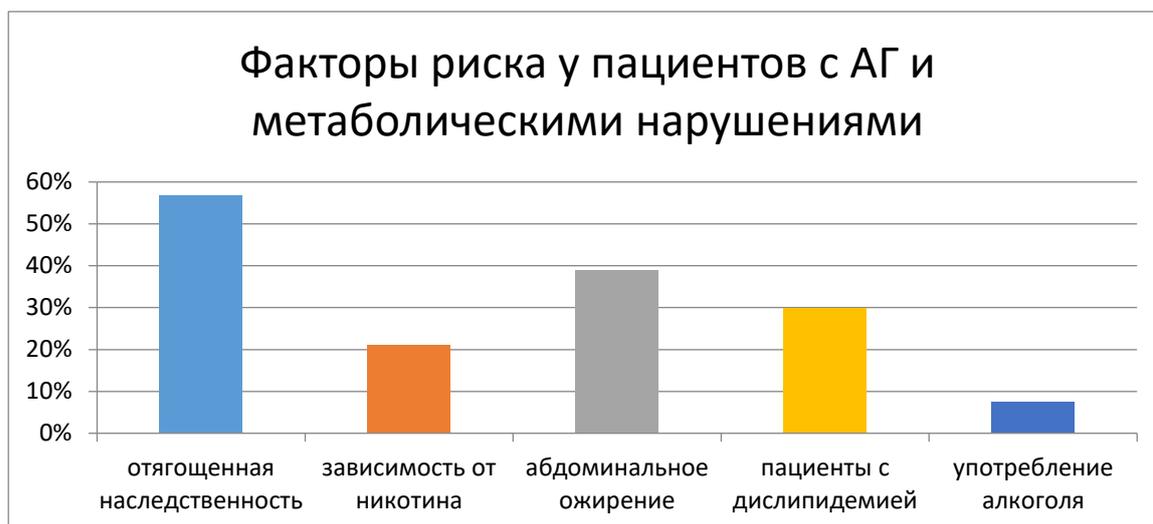


Рис. 2. Факторы риска у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

Сравнение анамнестических данных у пожилых пациентов с гипертонической болезнью показало, что факторы риска, такие как курение и умеренное употребление алкоголя, преобладали у пациентов с первой степенью АГ, по сравнению со второй и третьей степенями ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно) (рис. 3).

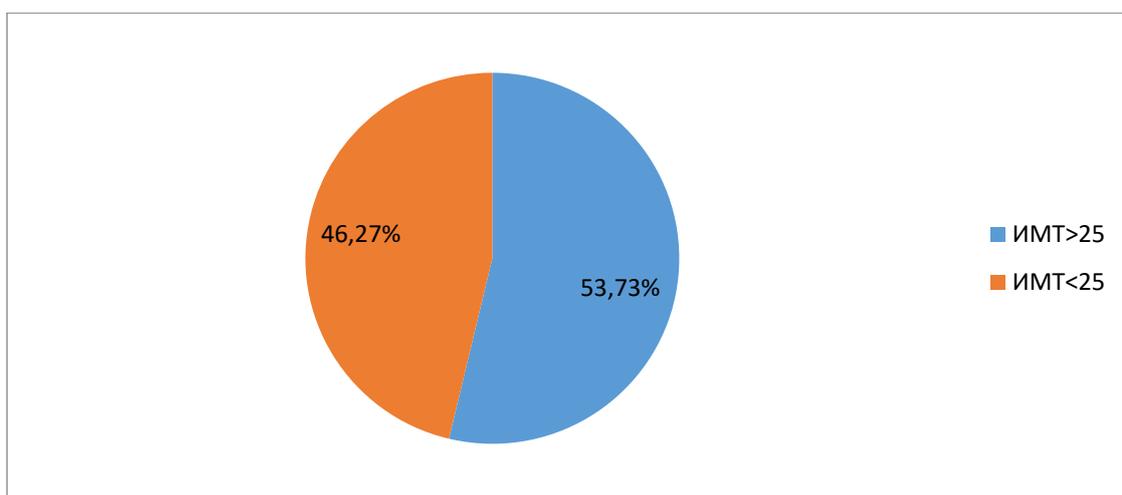


Рис. 3. Результаты определения ИМТ у пожилых пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

Анализ факторов риска развития ХБП позволил установить, что средние показатели массы тела и ИМТ у пациентов с метаболическим синдромом достоверно выше, чем у не имеющих таких нарушений, тогда как средний рост мужчин и женщин в двух группах существенно не отличался.

Таблица 13

Характеристика обследованных пациентов по параметрам физического развития

Показатель	Артериальная гипертензия					
	Мужчины (M ± m)		t, p	Женщины (M ± m)		t, p
	Без МС	С МС		Без МС	С МС	
Масса тела, кг	75,81±0,4 8	80,76±0,5 4	t>4, ρ<0,001	71,82±0,4 2	78,43±0,4 9	t>4, ρ<0,001
Рост, см	176,9±0,4 6	177,2±0,5	t<2, ρ>0,05	166,9±0,6	165,4±0,5	t<2, ρ>0,05
ИМТ (кг/м ²)	25,28±0,44	26,74±0,52	t>2, ρ<0,05	25,86±0,53	28,13±0,45	t>3, ρ<0,01
ОТ, см	84,0±0,7	86,9±0,8	t>2, ρ<0,05	82,4±1,0	91,7±0,9	t>4, ρ<0,001
ОБ, см	99,0±0,8	99,7±1,0	t<2, ρ>0,05	91,7±0,9	101,8±1,2	t>4, ρ<0,001
ОТ/ОБ	0,87±0,5	0,88±0,9	t<2, ρ>0,05	0,84±0,8	0,92±0,95	t<2, ρ>0,05

В представленной таблице 13 показано, что ИМТ >28 кг/м² имели 6,2% мужчин и 8,4% женщин без клинических симптомов метаболических нарушений. В группе пациентов с АГ, сочетающейся с метаболическими нарушениями, этот показатель составил 19,8 и 38,9% соответственно. Оценка распределения жировой ткани показала, что у всех пациентов расположение жировой ткани характеризовалось по абдоминальному типу и оценивалось показателями объёма талии к объёму бедер более 0,8.

До включения в исследование все больные ГБ принимали антигипертензивные препараты. На фоне лечения у 10% средний уровень АД достигал оптимального (125/75-130/80 мм.рт.ст.). Высокое нормальное АД, более 140/85 мм рт ст., регистрировалось у 7,6% пациентов. У 42,7% среднесуточное АД находилось на уровне 2 степени АД (140-159/90-99 мм.рт.ст.). 36,9%, включенных в исследование, имели тяжелую степень АГ, при которой уровень АД был >160/>100 мм.рт.ст.

Таблица 14

Распределение пациентов по уровню артериального давления в зависимости от степени гипертонической болезни и наличия метаболического синдрома

Степень гипертонической болезни	САД, мм.рт.ст. (M ± m)		t, p	ДАД, мм.рт.ст. (M ± m)		t, p
	АГ без МС	АГ с МС		АГ без МС	АГ с МС	
Первая	134.57±1,08	141.25±1,25	t>3, p<0,01	84.14±1,25	85.54±1,42	t<2, p>0,05
Вторая	140.35±0,85	147.62±1,09	t>4, p<0,001	87.54±0,86	90.55±0,78	t>2, p<0,05
Третья	157.19±1,05	164.20±0,98	t>4, p<0,001	95.35±0,89	96.80±0,79	t<2, p>0,05

В работе выявлено, что уровень систолического артериального давления у пациентов достоверно увеличивался по мере появления и нарастания метаболических нарушений. Вместе с тем отмечено, что достоверные различия в уровне диастолического давления были только в

группе пациентов со второй стадией АГ и сопутствующим метаболическим синдромом (табл. 14). У пациентов с МС чаще выявляли сосудистые поражения органов-мишеней - преимущественно гипертонические изменения сосудов глазного дна (53,73%) и гипертрофию левого желудочка (52,34%). Результаты суточного мониторинга АД выявили нарушение суточного профиля АД у большинства пациентов (67%), которые выражались в виде сохранения повышенных цифр АД в ночные часы.

Большинство пациентов исследуемых групп имели несколько сопутствующих заболеваний. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пожилых больных АГ составила $829,8 \pm 19,9\%$. Чаще всего отмечались: заболевания бронхолегочной системы и опорно-двигательного аппарата, несколько реже – эндокринная патология, заболевания органов зрения, что не может не сказываться на течении основного заболевания, предполагаемых методах диагностики и лечения (табл. 15).

Таблица 15

Частота выявленных хронических заболеваний на 1000 обследованных пациентов с АГ.

Группы заболеваний	Абс.	$P \pm m\%$
Заболевания бронхолегочной системы	53	$148,04 \pm 18,77$
Заболевания органов ОДА	57	$159,22 \pm 19,34$
Заболевания эндокринной системы	51	$142,46 \pm 18,47$
Заболевания органов ЖКТ	39	$108,94 \pm 16,47$
Заболевания нервной системы	26	$72,63 \pm 13,72$
Заболевания органов зрения	44	$122,91 \pm 17,35$
Прочие заболевания	27	$75,42 \pm 13,96$
Итого	297	$829,81 \pm 19,87$

3.2. Результаты инструментальных методов исследования

По результатам электрокардиографического исследования у 13% пациентов наблюдается ЭКГ-вариант нормы, у 61% – изменения, соответствующие 2 стадии ГБ (гипертрофия ЛЖ), 26% – с ЭКГ-признаками перенесенного ИМ, 20% - синусовая тахикардия, экстрасистолия. В исследовании не принимали участие пациенты с тяжелыми нарушениями ритма.

Результаты ультразвукового исследования сердца показали, что у большинства пациентов (63%) ультразвуковая картина соответствовала варианту возрастной нормы (ФВ от 60 до 65%, незначительная гипертрофия ЛЖ), у 35% пациентов обнаружены атеросклероз аорты, ГЛЖ, ФВ – 55 – 60 %. Лишь у минимального количества пациентов (2%) зафиксирована ФВ менее 55%. Гипертрофия левого желудочка сердца установлена у 48% пациентов (по критерию у мужчин более 115 гр/м², у женщин более 95гр/м²).

Для исключения влияния на результаты данного исследования других патологических процессов в почках (опухоли, кисты, поликистоз, абсцессы, туберкулезное поражение) и наличия конкрементов всем пациентам проведено ультразвуковое исследование почек. Зависимость биометрических данных почек имела прямую связь между размером почек и массой тела пациента: объем почек увеличивался по мере увеличения ИМТ. Размеры и структура почечных элементов не выходили за пределы референсных значений: во всех случаях почки были бобовидной формы, имели четкие, ровные контуры с нормальной эхогенностью кортикального слоя и чашечно-лоханочной структуры, толщина паренхимы соответствовала норме (от 15 до 22 мм) в зависимости от антропометрических параметров пациента.

3.3. Результаты лабораторных методов исследования

Исследование общего анализа мочи включало общепринятые измерения: количество, РН, удельный вес и микроскопию осадка.

Проведенный анализ свидетельствовал о сохранности функций почек у исследуемых больных: показатели удельного веса у всех пациентов находились в диапазоне 1,015 – 1,025. В мочевом осадке отсутствовали превышающие норму лейкоциты и эритроциты. Зернистых и восковидных цилиндров у всех пациентов обнаружено не было. Только у 4,48% больных ГБ обнаружены единичные гиалиновые цилиндры, не имеющие большого диагностического значения, при определенных физиологических ситуациях могут быть расценены как вариант нормы. У всех пациентов не было обнаружено белка в моче. Таким образом, полученные данные исследования мочи исключали наличие воспалительного процесса мочеполовой системы у включенных в исследование больных.

Оценка результатов общего анализа крови показала референсные значения уровней лейкоцитов и СОЭ как у мужчин, так у женщин, что свидетельствовало об отсутствии воспалительного процесса в организме обследуемых. Анализ показателей красной крови - гемоглобина и эритроцитов – в исследуемых группах показал тенденцию к некоторому уменьшению данных показателей у больных с ГБ в зависимости от степени её тяжести, однако достоверных различий не обнаружено. Также не обнаружено существенных различий этих показателей в группе пациентов АГ и АГ и МС. Средний уровень гемоглобина у лиц с АГ и метаболическими нарушениями составил $138,45 \pm 2,87$ г/л.

Протромбиновый индекс у больных в обеих исследуемых группах практически не отличался, однако отмечается тенденция к увеличению ПТИ по сравнению с группой контроля (табл. 16).

Таблица 16

Исследование протромбинового индекса у больных с АГ и метаболическим синдромом (ПТИ%)

Показатель	Нормальные значения	АГ	АГ + МС
Протромбиновый индекс	От 70 до 125	$92,1 \pm 0,7$	$92,2 \pm 0,8$

Более значимые результаты анализа крови получены по исследованию белкового обмена пациентов. У $19,5 \pm 2,9\%$ пациентов АГ с метаболическим синдромом наблюдается умеренное снижение альбуминов сыворотки крови. У $10,3 \pm 2,2\%$ пациентов повышены гаммаглобулины (табл. 17).

Таблица 17

Результаты определения общего белка и белковых фракции сыворотки крови

Показатель	Артериальная гипертония			Референтный интервал
	1 степень	2 степень	3 степень	
Общий белок, г/л	$79,8 \pm 0,873$	$77,4 \pm 1,14$	$75,8 \pm 0,8$	64 – 83
Альбумины г/л, %	$45 \pm 0,707$ ($56,39 \pm 0,5\%$)	$44,4 \pm 0,83$ ($57,1 \pm 1,06$)	$43,8 \pm 0,8$ ($58,7 \pm 0,9$)	32 – 52 ($54,7-69,6\%$)
Альфа1-глобулины, %	$3,72 \pm 0,18$	$3,56 \pm 0,19$	$3,46 \pm 0,09$	2,6 – 5,0 %
Альфа2- глобулины, %	$8,36 \pm 0,134$	$8,68 \pm 0,17$	$8,9 \pm 0,1$	4,9 – 10,5 %
Бета 1 – глобулины, %	$6,64 \pm 0,18$	$7,28 \pm 0,17$	$7,54 \pm 0,2$	5,4 – 9,2 %
Бета 2 – глобулины, %	$4,84 \pm 0,17$	$5,28 \pm 0,16$	$5,4 \pm 0,5\%$	2,4 – 7,1 %
Гамма-глобулины, %	$17,42 \pm 0,18$	$18,5 \pm 0,19$	$20,16 \pm 1,3$	9,7 – 18,9 %
Альбумино – глобулиновый индекс	$1,43 \pm 0,15$	$1,28 \pm 0,08$	$1,16 \pm 0,18$	0,95 – 1,95 %

Первым признаком нарушения функций почек считается микроальбуминурия. Экскреция альбумина с мочой обнаружена у $28,2 \pm 2,4\%$ пациентов в начале нашего исследования, которое было расценено как «высоконормальные значения» АУ – 10-29 мг/сутки А1. Оптимальный уровень альбуминурии (до 10 мг/сут, А0) был выявлен у $50,3 \pm 2,6\%$ пациентов, АУ, соответствующая А2, – у $21,5 \pm 2,2\%$. Однако альбуминурия не всегда свидетельствует о поражении почек при АГ, она может наблюдаться при физических нагрузках, сахарном диабете и других сопутствующих заболеваниях, что снижает её значимость в диагностике ХБП. Маркером поражения клубочков почки может служить микроальбуминурия, в нашем исследовании МАУ > 30 мкг/мл отмечалась у 104 человек ($29,1 \pm 2,4\%$), в том числе у 43 – с АГ ($25,2 \pm 3,4\%$) и 61 – с АГ и

метаболическим синдромом ($32,9 \pm 3,5\%$), таким образом, существенных различий между сравниваемыми группами не выявлено ($t < 2$, $p > 0,05$). Однако в обеих группах выявлена прямая средней силы корреляционная связь между уровнем МАУ и стадией АГ ($r_1 = 0,43$, $r_2 = 0,39$; $p < 0,01$). Пациенты с МАУ характеризовались меньшей скоростью клубочковой фильтрации и, соответственно, более высоким уровнем креатинина крови.

Наше исследование показало, что показатели креатинина крови у пациентов с ГБ и метаболическим синдромом в среднем были равным $78,92 \pm 0,83$. В группе больных АГ без метаболических нарушений достоверно ниже - $75,74 \pm 0,77$ мкмоль/л, однако оба показателя не выходили за пределы референтных интервалов уровня креатинина сыворотки крови (табл. 18).

Таблица 18

Содержание креатинина в крови у пациентов с АГ в мкмоль/л

Степень гипертонической болезни	Содержание креатинина ($M \pm m$)		t, p
	АГ без МС	АГ с МС	
Первая	$72,14 \pm 1,36$	$72,86 \pm 2,07$	$t < 2$, $p > 0,05$
Вторая	$75,35 \pm 1,12$	$76,46 \pm 1,17$	$t < 2$, $p > 0,05$
Третья	$78,51 \pm 1,40$	$83,87 \pm 1,18$	$t > 2$, $p < 0,05$
Итого	$75,74 \pm 0,77$	$78,92 \pm 0,83$	$t > 2$, $p < 0,05$

У больных с артериальной гипертензией III степени, сочетавшейся с метаболическими нарушениями, уровень креатинина в сыворотке крови также был достоверно выше, чем в группе пациентов без метаболических нарушений, но и эти показатели находились в диапазоне нормальных значений. При первой и второй стадиях АГ различий в содержании креатинина крови в группах больных не выявлено.

Используя данные об уровне креатинина в сыворотке крови, возрасте, поле и росте пациентов, нами была рассчитана скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (табл. 19).

Таблица 19

Средняя скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73 м² у пациентов с АГ и метаболическим синдромом

Степень гипертонической болезни	Скорость клубочковой фильтрации (М ± m)		t, p
	АГ без МС	АГ с МС	
Первая	98,16±0,77	96,46±0,91	t<2, p>0,05
Вторая	93,06±0,66	91,50±0,56	t<2, p>0,05
Третья	89,44±0,55	87,72±0,49	t>2, p<0,05
Итого	92,22±0,48	90,99±0,42	t<2, p>0,05

Таким образом, средняя скорость клубочковой фильтрации у пациентов с АГ, АГ и метаболическим синдромом существенно не отличается в сравниваемых группах при наличии I и II степеней АГ. При III степени АГ с МС обнаружено статистически достоверное снижение СКФ, которое незначительно ниже референтных показателей. Тем не менее, распределение всех пациентов АГ на группы со сниженной СКФ (<90 мл/мин/1,73м²) и соответствующей норме (90-120 мл/мин/1,73м²) показало, что 35,2±3,5% больных имеют показатели ниже 90 мл/мин/1,73м² (рис. 4, 5, 6).

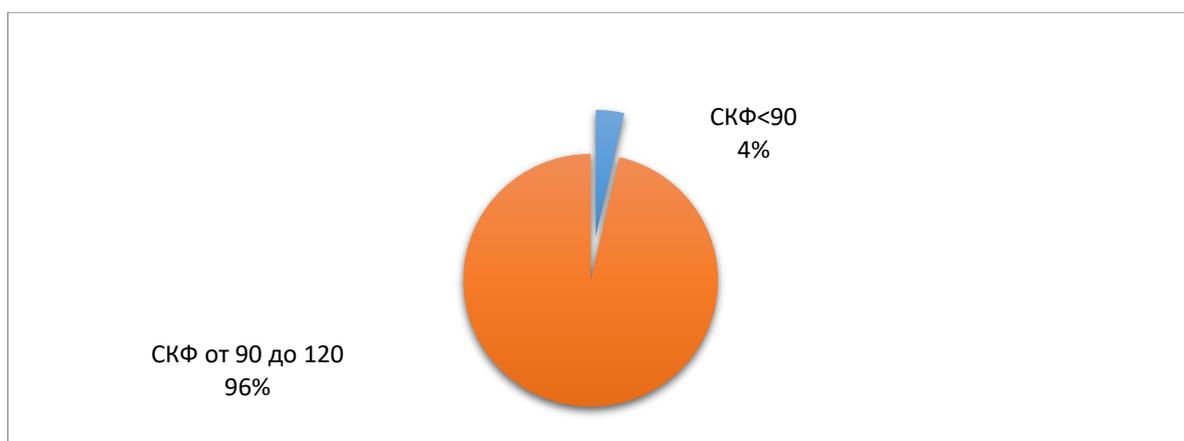


Рис. 4. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с АГ I степени.



Рис. 5. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с АГ 2 степени.

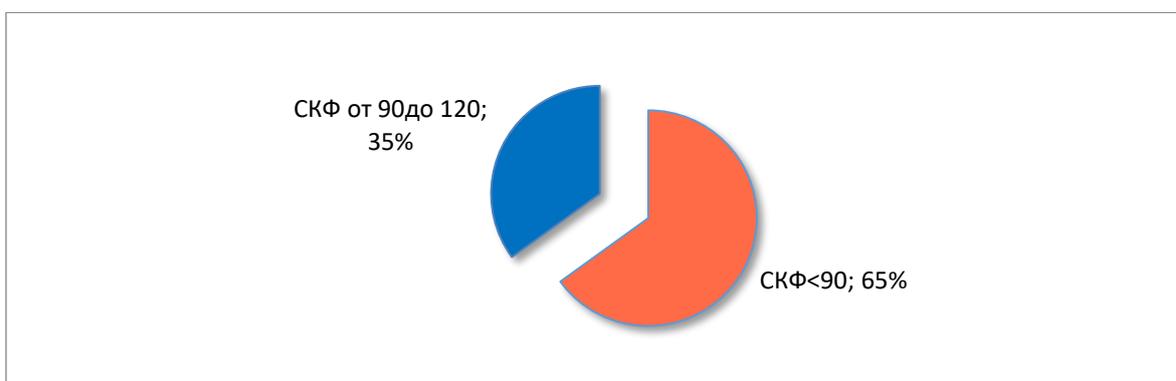


Рис. 6. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с АГ 3 степени.

Стадия гипертонической болезни оказывает существенное влияние на скорость клубочковой фильтрации, о чем свидетельствует критерий соответствия $\chi^2=23,686$, что больше критического значения при числе степеней свободы, равном 2, при уровне значимости $p<0,001$. Таким образом, концентрация креатинина в плазме крови и скорость клубочковой фильтрации позволяют обнаружить лишь значительные нарушения фильтрационных процессов в почках.

Поскольку тенденция к утяжелению почечного поражения отмечается по мере увеличения возраста больных, снижение СКФ связывалось с сочетанным влиянием на процессы нефросклероза не только артериальной гипертензии, но и возрастных изменений почечной гемодинамики. Этот факт наглядно показывает, что уровень концентрации креатинина в сыворотке крови зависит от многих внешних факторов, поэтому не всегда отражает истинную СКФ у конкретного пациента. Нередко уровень креатинина в сыворотке крови пациентов может находиться в пределах нормы, когда

скорость клубочковой фильтрации может быть сниженной уже <90 мл/мин/1,73м² и не проявляться никакими клиническими симптомами, так называемый «креатинин слепой» или «период мнимого благополучия», который может продолжаться до снижения СКФ 40-70 мл/мин/1,73м². И только снижение СКФ ниже этих показателей и увеличение уровня креатинина в крови до 400-500 мкмоль/л могут обеспечить появление явных клинических симптомов у пациента (нарастающая слабость, потеря аппетита, тошнота, потеря веса и др.). Это безусловно, ставит неотложную задачу поиска других новых способов оценки начальных нарушений функции почек.

Один из важных лабораторных показателей, применявшихся для характеристики функции почек, - это определение мочевины крови. Поэтому в нашем исследовании мы решили обратить внимание на этот параметр у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями (табл. 20).

Таблица 20

Содержание мочевины в крови у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями

Показатель	Артериальная гипертония	АГ с метаболическими нарушениями (М ± m)		
		1 степень	2 степень	3 степень
Мочевина, мкмоль/л	4,656±0,377	4,864±0,427	5,185±0,273	5,533±0,319

Референтный интервал содержания мочевины в крови составляет 3,5 – 7,2 ммоль/л. Определение мочевины в нашем исследовании показало, что у всех пациентов, включенных в исследование, ее значение не выходило за рамки референтного интервала. Во всех случаях повышение мочевины ассоциировалось с повышением креатинина.

Липидный спектр у больных с артериальной гипертензией и АГ с метаболическими нарушениями занимает одно из важнейших мест в оценке состояния здоровья. У 19% пациентов в нашем исследовании было

обнаружено изменение липидного спектра по IIa типу, а у 12% - IIb. Триглицеридемия зарегистрирована у 60% пациентов с АГ в сочетании с метаболическим синдромом (табл. 21).

Таблица 21

Показатели липидов в сыворотке крови у больных с АГ и АГ с МС

Показатель	Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия с метаболическими нарушениями	t, p
ХС, ммоль/л	4,38±0,41	5,85±0,24	t>3, p<0,01
ТГ ммоль/л	1,34±0,38	1,96±0,23	t<2, p>0,05
ХС ЛПВП моль/л	1,62±0,18	1,04±0,53	t<2, p>0,05
ХС ЛПНП моль/л	3,02±0,39	3,89±0,35	t<2, p>0,05
Индекс атерогенности (КА)	1,99±0,21	3,35±0,43	t>2, p<0,05

Отмечалось достоверное увеличение уровня холестерина (ХС) в сыворотке крови и коэффициента атерогенности у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, некоторое снижение уровня ХС ЛПВП и увеличение ХС ЛПНП и ТГ. Гиперхолестеринемия выявлена у 28,2±3,5% пожилых пациентов с АГ и у 42,7±3,6% с АГ и метаболическим синдромом. Изменения в липидном обмене характеризовались незначительным отклонением от нормы при легкой и средней степени тяжести течения болезни. При тяжелой форме течения АГ отмечено значительное увеличение общих липидов и холестерина.

Увеличение липопротеидов низкой плотности вместе с увеличением количества мочевой кислоты в сыворотке крови является частью синдрома инсулинорезистентности, играющего важную роль в прогрессировании АГ и развитии почечной патологии.

У больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом определенное значение для оценки функции почек имеет состояние обмена мочевой кислоты по концентрации её в сыворотке крови. В результате исследования было установлено, что содержание мочевой кислоты в крови у

обследованных пациентов с гипертонической болезнью с метаболическим синдромом достоверно выше, чем у не имеющих метаболических нарушений (табл. 22). Тем не менее, содержание мочевой кислоты не превышает референтный интервал для лиц старше 60 лет (250-360 мкмоль/л). Гиперурикемия наблюдалась у 15,14±2,64% пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в то время как у не имеющих таких нарушений - в 9,82±2,33% случаев ($t < 2$, $p > 0,05$). Стадия гипертонической болезни имеет прямую зависимость с уровнем мочевой кислоты в крови пациентов с гипертонической болезнью, о чем свидетельствует критерий соответствия $\chi^2 = 70,86$, что больше критического значения при числе степеней свободы, равном 2, и уровне значимости $p < 0,001$.

Таблица 22

Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови больных АГ (мкмоль/л)

Тяжесть течения	АГ без метаболического синдрома (M ± m)	АГ с метаболическими нарушениями (M ± m)	t, p
1 степень	278,29±4,38	285,71±5,33	$t < 2$, $p > 0,05$
2 степень	272,39±3,20	300,86±2,54	$t > 3$, $p < 0,01$
3 степень	320,00±6,19	343,33±4,18	$t > 3$, $p < 0,01$
Всего	290,31±3,23	316,11±2,77	$t > 4$, $p < 0,001$

Показатели мочевой кислоты в крови больных артериальной гипертонией находились в тесной зависимости от экскреции альбумина с мочой. В нашем исследовании эту взаимосвязь четко отобразил коэффициент корреляции Спирмена (ρ), который был равен 0.657, что больше критического значения по шкале Чеддока при $n = 16$ ($p < 0,05$). Это ещё раз подтверждает тот факт, что с увеличением содержания мочевой кислоты в сыворотке крови у больных с АГ возрастает альбуминурия, что является подтверждением нарушения почечной гемодинамики и служит предвестником развития ХБП у пожилых больных с АГ и метаболическим синдромом.

Повышение уровня мочевой кислоты в крови больных с АГ и метаболическим синдромом может быть связано с повышением канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином, и приводить к изменению содержания электролитов крови. Проведя анализ крови на содержание электролитов, мы убедились, что электролитный баланс в организме больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом незначительно изменяется.

Колебания содержания электролитов в крови не могут использоваться как точный диагностический критерий при нарушении процессов метаболизма у больных АГ, однако концентрация ионов калия в сыворотке крови увеличивается по мере возрастания длительности и тяжести артериальной гипертензии и снижения эффективности лечения (табл. 23). Коэффициент детерминации r^2 равен 0.999 (уравнение парной линейной регрессии, факторный признак x определяет 99.9% дисперсии зависимого признака y , средняя ошибка аппроксимации 0,0%).

Таблица 23

Содержание основных электролитов в плазме крови: К, Na, Cl (ммоль/л)

Показатель	Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия с метаболическими нарушениями		
		1 степень	2 степень	3 степень
Калий	4,48±0,17	4,62±0,15	4,71±0,14	4,81±0,19
Натрий	138,46±0,17	139,6±0,13	140,0±0,11	141,0±0,21
Хлор	103,62±1,40	102,57±1,34	101,9±1,34	101,1±1,30

Большое значение в последнее время уделяется поиску маркеров повреждения почек на доклиническом уровне. Высокой диагностической чувствительностью к нарушениям почечной экскреторной функции обладает плазменный цистатин С, белок плазмы крови, являющийся ингибитором цистеиновых протеиназ. В задачу нашего исследования входило исследовать уровень плазменного цистатина С у больных с АГ и МС, а также выявить клиничко-лабораторные параллели между уровнем цистатина С и процессами

почечной дисфункции у пожилых пациентов с АГ и метаболическими нарушениями (табл. 24).

Таблица 24

Средний уровень цистатина С у пожилых пациентов с АГ и метаболическими нарушениями в мг/л

Степень тяжести течения АГ	Пациенты с АГ	Пациенты с АГ + МН	t, p
1 степень	0,73 ±0,03	0,94±0,04	t>4, ρ<0,001
2 степень	0,82 ±0,02	1,22±0,03	t>4, ρ<0,001
3 степень	0,84 ±0,02	1,29±0,03	t>4, ρ<0,001
Всего	0,81 ±0,01 мг/л	1,21±0,02	t>4, ρ<0,001

Исследование показало, что концентрация цистатина С в сыворотке крови у обследованных больных АГ и МС варьировала от 0,9 до 1,60 мг/мл и была достоверно выше, чем у пациентов с АГ, не имеющих метаболических нарушений (0,7 – 0,84 мг/мл). Повышенные показатели цистатина С были выявлены у 38,9% пациентов в группе АГ и МС и только у 3,4% – в группе больных с АГ. Показатели цистатина С напрямую зависели от степени тяжести АГ (рис. 7).

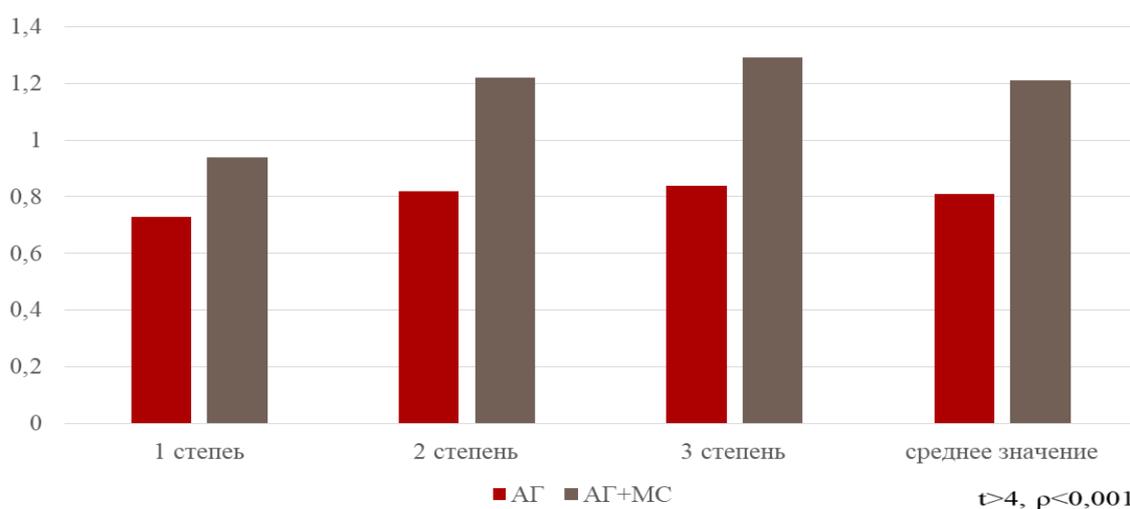


Рис. 7. Уровень цистатина С в зависимости от степени тяжести АГ.

Далее нами была рассчитана СКФ по цистатину С в соответствии с формулой:

$$\text{СКД-ЕРІ cys} = 100 / \text{цистатин С} - 14 \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)}$$

Таблица 25

Средняя скорость клубочковой фильтрации по цистатину С (СКД-ЕРІ cys) у пациентов с АГ и с АГ и метаболическими нарушениями (мл/мин/1,73м²)

Степень гипертонической болезни	Скорость клубочковой фильтрации (М ± m)		t, p
	АГ без МС	АГ с МС	
Первая	93,86 ±1,73	87,11±2,21	t>2, p<0,05
Вторая	86,24 ±1,46	80,44±1,19	t>2, p<0,05
Третья	71,16±1,7	71,93±1,43	t<2, p>0,05
Итого	81,93±1,18	78,00±0.94	t>2, p<0,05

Проведенные расчеты показали, что средняя скорость клубочковой фильтрации по цистатину С (СКД-ЕРІ cys) в группе пациентов с АГ и МС была достоверно ниже, чем в группе с АГ (табл. 25). Анализируя изменения данного показателя у больных с различной степенью тяжести течения артериальной гипертонии, обращает на себя внимание снижение почечной функции от первой к третьей степени гипертонии как у пациентов с метаболическими нарушениями, так и у не имеющих их (t>4, p<0,001). При помощи этого маркера у пациентов пожилого возраста можно выявить нарушения функции почек на ранних стадиях АГ, причем при первой и второй степенях заболевания у больных с метаболическими нарушениями СКФ была достоверно ниже, чем у тех, кто не имел метаболических изменений (t>2, p<0,05). Скорость клубочковой фильтрации по цистатину С при третьей степени АГ практически не отличалась в двух сравниваемых группах. Таким образом, у пациентов, имеющих метаболический синдром, АГ протекает более тяжело, с ранним поражением почек, а доклиническую

диагностику ХБП позволяет осуществить исследование скорости клубочковой фильтрации по методу СКД-ЕРІ сус.

Сопоставляя среднюю скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину С и по креатинину, было установлено, что, используя данные содержания цистатина С в сыворотке крови как основу для определения СКФ, минимальные нарушения функции почек выявляются в 2,3 раза чаще, чем по креатинину (табл. 26). Этот факт наиболее важен для больных АГ с первой и второй степенями тяжести течения заболевания, при которых уровень креатинина может оставаться в пределах нормы, а клинические проявления азотемии отсутствуют. Однако раннее выявление нарушений функции почек и своевременная коррекция назначенного лечения позволяют не только снизить риск развития ОПП, но предупредить развитие ХБП с ХПН.

Таблица 26

Распределение пожилых пациентов с метаболическими нарушениями по тяжести течения АГ и скорости клубочковой фильтрации <90 мл/мин/1,73м², вычисленной по методу СКФ ЕРІ creat и СКД-ЕРІ сус

Тяжесть течения АГ с метаболическим синдромом	СКФ < 90 мл/мин/1,73м ²		t, p
	ЕРІ creat	СКД-ЕРІ сус	
1 степень	96,46±0,91	87,1±2,21	t>3, p<0,01
2 степень	91,50±0,56	80.44±1,19	t>4, p<0,001
3 степень	87,72±0,49	71.93±1,43	t>4, p<0,001
Итого	90,99±0,42	78.00±0.94	t>4, p<0,001

Полученные нами данные определения СКФ по цистатину С резко отличаются от тех результатов, которые мы получили при определении СКФ по уровню креатинина. Анализируя СКФ, вычисленную на основе креатинина, при 1 степени АГ был выявлен лишь один случай умеренного снижения функции почек (3,6%), тогда как в этой же группе пациентов с

артериальной гипертонией и метаболическим синдромом при использовании СКД-ЕРІ с_{ys} выявлено дополнительно еще 12 случаев с незначительно сниженной скоростью почечной фильтрации (рис. 8).

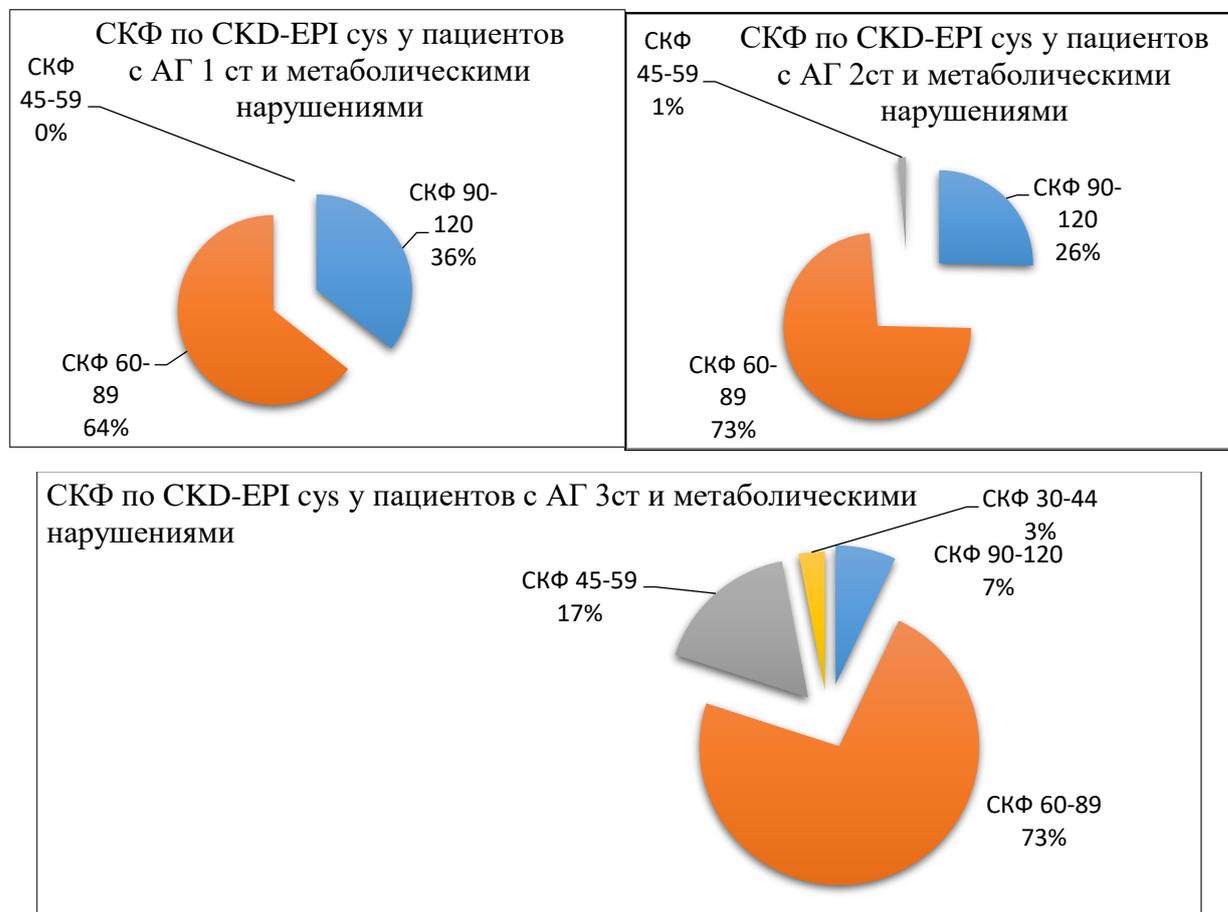


Рис. 8. Распространенность ХБП у больных с АГ и метаболическим синдромом в зависимости от степени тяжести заболевания

Определяя скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину С, мы не только можем осуществлять раннюю диагностику, но и более точно установить стадию ХБП. На основании определения уровня СКФ по цистатину С (СКД-ЕРІ с_{ys}) мы выделили пациентов с разными стадиями нарушения функции почек (табл.27).

Таблица 27

Распределение больных в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, тяжести течения артериальной гипертонии и стадии почечной недостаточности

Стадия	Уровень СКФ по цистатину-С (мл/мин/1,73 м ²)	(P±m%)	Степень тяжести АГ		
			1	2	3
С1	>90(оптимальная)	АГ	62,86±8,17	38,03±5,76	1,75±1,74
		АГ+МС	35,7±9,1	23,2±4,7	6,67±2,88
		p	<0,05	<0,05	>0,05
С2	60-89 (Незначительно сниженная)	АГ	37,14±8,17	60,56±5,8	73,68 ±5,83
		АГ+МС	64,3±9,1	67,1±5,2	73,33±5,1
		p	<0,05	>0,05	>0,05
С3а	45-59 (Умеренно сниженная)	АГ	0,0±0,0	1,41±1,40	19,30±5,23
		АГ+МС	0,0±0,0	1,2±1,2	17,3±4,4
С3б	30-44 (Существенно сниженная)	АГ	0,0±0,0	0,0±0,0	5,26±2,96
		АГ+МС	0,0±0,0	0,0±0,0	2,7±1,9

Также нами установлен тот факт, что у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями прогрессирование хронической болезни почек идет быстрее, доля пациентов со сниженным СКФ выше, чем у пациентов, страдающих АГ без метаболического синдрома.

Оптимальная функция почек при первой степени тяжести течения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями встречалась в 1,8 раза реже, чем у пациентов одновозрастной группы без метаболического синдрома, а доля лиц с незначительно сниженной функцией почек оказалась достоверно выше. Аналогичные закономерности отмечаются и в группе больных со второй степенью тяжести АГ. Статистически значимых различий при третьей степени тяжести АГ выявлено не было.

3.4. Взаимосвязь плазменного цистатина С и маркеров системного воспаления (ИЛ-6, СРБ, гомоцистеин)

Концентрация плазменного цистатина С меняется при возникновении воспаления с высоким уровнем С-реактивного белка, который является маркером острого воспаления, но может повышаться при острой коронарной недостаточности, инфаркте миокарда, инсульте и воспалении периферических сосудов.

В последние годы большое внимание в научных кругах уделяется роли эндотелиальной дисфункции, развивающейся в процессе латентного воспалительного процесса и, как следствие, прогрессирующему атеросклеротическому поражению сосудов. Это относится и к почкам. Повышение уровня СРБ приводит к снижению кровотока в мозговом слое почек и угнетает функцию почечных канальцев, которые вырабатывают провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин-6. Результаты определения СРБ у больных с АГ и метаболическими нарушениями представлены на рисунке 9.

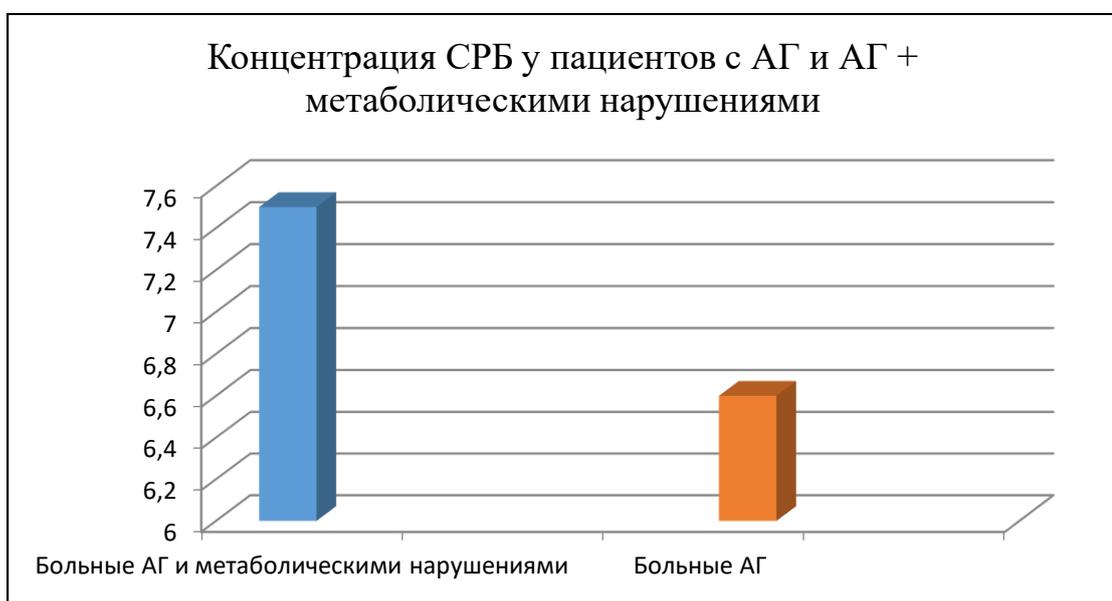


Рис. 9. Концентрация СРБ у пациентов с АГ и АГ с метаболическими нарушениями

Референсное значение СРБ в крови может колебаться от 0,5 до 5,0 мг/л. В группе больных с АГ средняя концентрация СРБ составила $6,56 \pm 0,11$, а при сочетании АГ с метаболическими нарушениями этот показатель оказался равным $7,46 \pm 0,10$ мг/л. Таким образом, повышенный выше нормы уровень С-реактивного белка был повышен и в группе больных с АГ, и в группе АКГ и МС. Однако в группе больных АГ с метаболическим синдромом он был статистически достоверно выше ($t > 4$, $p < 0,001$), чем в группе АГ. Полученные нами данные вполне согласуются с ранними исследованиями

[Sesso H.D. et al.2003г.; Mc Eniery Y.C.M. et. al.2004г.] в этой области у больных с ССЗ.

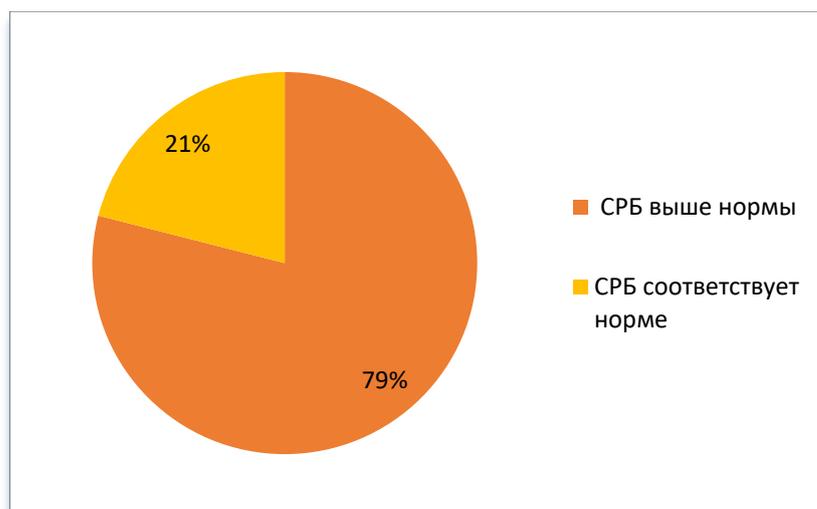


Рис. 10. Доля пожилых пациентов с АГ, имеющих повышенное содержание СРБ.

Повышение СРБ – маркера воспаления в нашем исследовании наблюдалось у 79% больных артериальной гипертензией (рис. 10). В пределах нормы показатель оставался у 21,5% пациентов. Уровень СРБ повышался в зависимости от степени тяжести АГ и прогрессирования метаболических нарушений. Содержание в крови СРБ находилось в тесной прямой зависимости от уровня САД ($r=0,49$, $p<0,05$). Большой удельный вес пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, имеющих повышенное содержание СРБ, свидетельствует о значимости роли воспаления в патогенезе артериальной гипертензии. Общеизвестно, что основным цитокином, стимулирующим выработку СРБ, является интерлейкин–6. В нашем исследовании одной из поставленных задач была оценка содержания медиатора воспаления интерлейкина–6 у больных АГ и метаболическими нарушениями и влияния его на уровень СРБ.

Таблица 28

Концентрация ИЛ-6 у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями

Тяжесть течения АГ	ИЛ-6, пг/мл ($M \pm m$)		t, p
	АГ	АГ с метаболическими нарушениями	

1 степень	7,60±0,43	13,16±0,51	t>4, ρ<0,001
2 степень	13,73±0,33	17,97±0,30	t>4, ρ<0,001
3 степень	14,74±0,45	19,52±0,29	t>4, ρ<0,001
Итого	12,89 ±0,31	18,47±0,25	t>4, ρ<0,001

Содержание провоспалительного цитокина интерлейкин-6 у пациентов с АГ составило 12,89±0,35 пг/мл, а в группе больных с метаболическими нарушениями – 18,47±0,25 (t>4, ρ<0,001), что в обоих случаях значительно превышает нормативные значения (<7 пг/мл) (табл. 28). Концентрация ИЛ-6 и СРБ у больных АГ повышалась по мере роста тяжести гипертонической болезни, но при этом всегда превалировала у пациентов с метаболическим синдромом, подтверждая тот факт, что инсулинрезистентность и изменения в иммунной системе отягощают течение заболевания, что приводит к развитию патологических изменений в почках уже на ранних стадиях АГ. Этот факт еще раз подтверждает единство нейрогуморальных механизмов развития артериальной гипертензии и симптоматической почечной гипертензии с поражением органов-мишеней при гипергликемии.

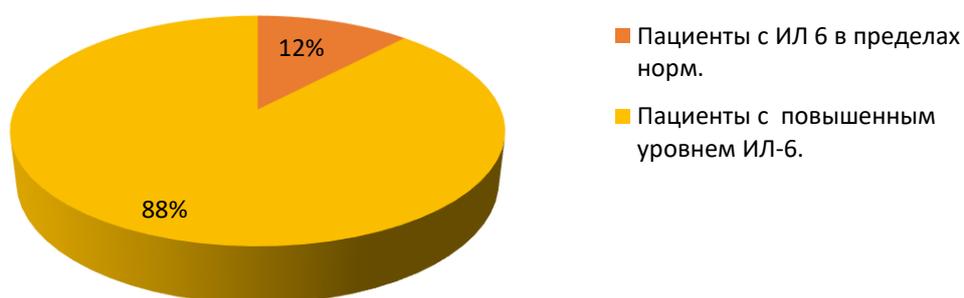


Рис. 11. Частота повышения ИЛ-6 у пожилых больных с АГ

С увеличением ИМТ возрастает содержание ИЛ-6 в крови у больных с АГ и метаболическими нарушениями, корреляционная связь прямая, средней силы (r=0,625, t>2, ρ<0,05). При определении уровня интерлейкинов-6 было

обнаружено увеличение их концентрации у 87,9% пациентов старше 60 лет с АГ, что дает нам право рассматривать интерлейкины и цистатин С в качестве ранних маркеров развития ХБП (рис. 11).

В нашем исследовании просматривается четкая взаимосвязь между высоким уровнем цистатина С и повышением интерлейкина-6 у пожилых пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, что подтверждается сильной и прямой корреляционной связью ($r=0,894$, $t>4$, $p<0,001$).. В уравнении парной линейной регрессии коэффициент детерминации r^2 равен 0.799, таким образом, увеличение уровня цистатина С на 1 мг/л определяет 79,9% дисперсии интерлейкина-6 в сыворотке крови при средней ошибке аппроксимации 11,9%.

Гомоцистеин является одним из критериев воспаления, играющих важную роль в развитии почечной недостаточности у пожилых людей. Определение концентрации гомоцистеина в крови у всех исследуемых пациентов показало, что у $52,3\pm 2,7\%$ отмечалась умеренная гипергомоцистеинемия от 15 до 30 мкмоль/л. У остальных 60,1% пациентов ГЦ находился в пределах нормы. Удельный вес пожилых больных с гипергомоцистеинемией увеличивается при АГ с метаболическими нарушениями до $61,6\pm 3,6\%$ (рис. 12).

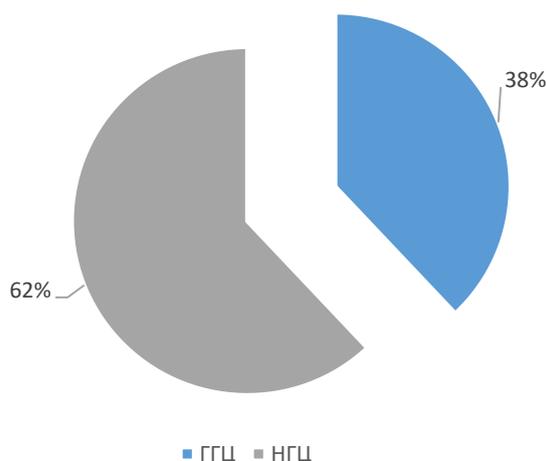


Рис. 12. Частота повышения гомоцистеина у пожилых пациентов с АГ и МС

Выявлена статистически значимая связь между средней концентрацией гомоцистеина в крови и степенью тяжести артериальной гипертонии, о чем свидетельствует критерий соответствия $\chi^2=89,012$, что больше критического значения при числе степеней свободы, равном 2, и уровне значимости $p<0,001$ (табл. 29).

Таблица 29

Средняя концентрация гомоцистеина в крови в зависимости от степени АГ

Показатель	АГ 1 ст.	АГ 2 ст.	АГ 3 ст.
Гомоцистеин (мкмоль/л)	10,86±0,29	14,48±0,23	17,83±0,32

СКФ у больных с ГГЦ достоверно ниже, чем у лиц с НГЦ (69,2±2,6 и 96,2±1,3 мл/мин, соответственно, $t>4$, $p <0,001$). Содержание креатинина в сыворотке крови у пациентов с ГГЦ было выше, чем в случае НГЦ, и составило 113,3±1,7 мкмоль/л и 81,6±1,2 ($t>4$, $p <0,001$).

Прямая средней силы корреляционная связь была выявлена между концентрацией гомоцистеина в крови и гипергликемией натощак ($r=0,31$, $p <0,01$), уровнем цистатина С ($r=0,40$, $p <0,001$), общим ХС ($r=0,39$, $p <0,001$). Установлено, что у 100% пациентов с ГГЦ повышен уровень цистатина С.

В дальнейшем по уровню СКД-ЕРІ *сус* пациенты бы разделены на 2 группы.

Точность диагностики ранних субклинических форм ренальной патологии у пожилых пациентов с артериальной гипертонией и метаболическими нарушениями определяли, сравнивая данные результатов лабораторных исследований: определения в сыворотке крови мочевой кислоты, креатинина, цистатина С, С-реактивного белка, интерлейкина–6, гомоцистеина, СКФ_{creat} и СКФ *сус*, а также микроальбуминурии в моче.

Таблица 30

Удельный вес отклонений от референсных значений результатов лабораторных исследований у пожилых пациентов с артериальной гипертонией при субклинической ренальной дисфункции (%)

Метод лабораторных исследований	АГ	АГ с МС	t, p
МАУ	25,2±3,4	32,9±3,5	t<2, p>0,05
Креатинин в сыворотке крови	4,3±1,5	5,9±1,7	t<2, p>0,05
СКФ creat	35,2±3,5	42,2±3,6	t<2, p>0,05
Мочевая кислоты в сыворотке крови	9,8±2,3	15,1±2,6	t<2, p>0,05
Цистатин-С в сыворотке крови	17,2±2,9	61,1±3,6	t>4, p<0,001
СКФ cys	70,6±3,6	81,6±2,8	t>2, p<0,05
СРБ	78,5±3,2	89,7±2,9	t>2, p<0,05
ИЛ-6	88,3±1,9	99,5±0,5	t>2, p<0,05
Гомоцистеин крови	50,9±3,9	61,6±3,6	t>2, p<0,05

Как оказалось, все исследованные параметры сыворотки крови и МАУ в моче были повышены, скорость же клубочковой фильтрации, рассчитанная как по креатинину, так и по цистатину, понижена. Особенно сильные изменения были выявлены у пожилых пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом, однако уровень МАУ, концентрация креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации по креатинину существенно не отличались в двух группах больных АГ. Количество пациентов, у которых выявлено повышенное содержание цистатина С, С-реактивного белка, интерлейкина-6, гомоцистеина было достоверно выше в группе лиц с метаболическими нарушениями. Это обосновывает целесообразность их применения у пациентов с гипертонической болезнью, сочетающейся с метаболическим синдромом, как маркеров субклинических ренальных осложнений. Определение скорости клубочковой фильтрации по цистатину позволяет выявлять ранние (доклинические) изменения функции почек практически в

два раза чаще по сравнению с расчетом со скорости клубочковой фильтрации по креатинину. Это позволяет оценить этот метод лабораторной диагностики как более чувствительный и обосновать целесообразность его применения для проведения скрининга населения с целью выявления скрытой ХБП (табл. 30).

3.5. Корреляционные связи показателей функции почек у больных с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями с цистатином С и креатинином.

Корреляционный анализ позволил выявить связи цистатина С с креатинином, мочевой кислотой, гомоцистеином, СРБ, ИЛ-6.

Данный корреляционный анализ показал, что частоту субклинического поражения почек можно в максимальном объеме выявить при сочетании определения СКФ по цистатину С, гомоцистеина, ИЛ 6, СРБ (табл. 31).

Таблица 31

Корреляционные связи показателей функции почек у больных с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями с цистатином С и креатинином

Показатель	Креатинин	Цистатин С
Креатинин, мкмоль/л		r =0,59
Цистатин С, нг/л	r =0,59	
Мочевина, мкмоль/л	r =0,25	
МК, мкмоль/л	r =0,47	r =0,45
СКФ по цис. С	r = - 0,59	r =0,46
Гомоцистеин, мкмоль/л		r =0,45
СРБ, мг/л		r =0,45
ИЛ – 6, пг/мл		r =0,46

Нами были проанализированы показатели функции почек в зависимости от тяжести метаболического синдрома у больных с АГ. Оказалось, что у тех пациентов у которых определяли более 2-х компонентов

метаболического синдрома (3 и/или 4), отмечалось достоверно значимое увеличение уровней гомоцистеина, СРБ, ИЛ 6 и мочевой кислоты (табл. 32).

Таблица 32

Характеристика функции почек больных с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями в зависимости от количества компонентов метаболического синдрома

Показатель	2 компонента	3 компонента	4 компонента
Креатинин, мкмоль/л	75,25±5,69	85,89±4,721	90,01±0,374
Цистатин С нг/л	1,200±0,176	1,329±0,246	1,521±0,089
Мочевина, моль/л	4,858±0,270	5,085±0,271	5,639±0,109
МК, мкмоль/л	290,1±12,51	310,1±28,56	339,1±10,98
Гомоцистеин	8,521±3,719	9,11±2,62	12,9±1,9
СРБ	5,045±0,134	5,581±2,302	6,981±0,271
ИЛ – 6	4,9±0,937	5,82±1,05	6,89±0,211

Определение концентрации цистатина С в сыворотке крови и использование ее показателей при расчете скорости клубочковой фильтрации позволяет диагностировать доклинические стадии почечной дисфункции у больных АГ и МС при ещё нормальных показателях уровня креатинина в крови и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной с использованием креатинина.

Повышение уровней провоспалительных цитокинов - гомоцистеина, СРБ, ИЛ 6 и мочевой кислоты у больных АГ могут быть расценены как критерии тяжести поражения почек при различных патологических состояниях, в том числе и при метаболических нарушениях. Прямая взаимосвязь уровня цистатина С и провоспалительных цитокинов еще раз подтверждает необходимость их определения у пациентов с АГ и МС.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общеизвестно, что ХБП – самопрогрессирующий процесс и без своевременного и должного лечения в итоге приводит к хронической почечной недостаточности. Наличие сопутствующих заболеваний, таких как воспалительные заболевания мочевыделительной системы, сахарный диабет, лекарственная нагрузка, а также немодифицированный фактор возраст, приводят к ускорению процессов склероза почечной паренхимы и быстрому развитию ХПН. В своем исследовании мы наблюдали в течение года и оценивали почечную функцию в интервалах 6 и 12 месяцев у 146 пациентов, включенных в исследование (Табл. 33).

Таблица 33

Оценка функционального состояния почек у исследуемых пациентов в отдаленный период

Основные показатели	В конце исследования		Больные АГ (n=75)		Больные АГ+МС (n=71)	
	Больные АГ (n=163)	Больные АГ+МС (n=185)	Через 6 месяцев	Через 12 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Цистатин С мг/л	0,81 ±0,01	1,21±0,02	0,94±0,04	9,8±0,3 #	1,30± 00,2*#	1,32±00, 6*#
Креатинин крови, мкмоль/л	75,71±2,2 2	80,13±9,03	76,1±6,4	80,4±6,1	112,5 ±6,7* #	121,1±7, 0*#
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	92,22±0,4 8	90,99±0,42	91,22±0,4 8	91,01±0, 42	82,23 ±0,45 *	81,41±0, 45 *
СКФ по цистатину С (СКД-ЕРІ cys), мл/мин/1,73м ²	81,9±1,18	78,00±0,94	71,2±4,4	70,2±2,4	69,1± 5,7*#	59,8±3,1 *#
ГЦ (мкмоль/л)	9,75±2,92	11,85±3,1	9,79±2,1	11,9±1,5	13,2± 3,3*#	15,7±2,3 *#

ОХ (ммоль/л)	4,38±0,41	5,85±0,24	4.9±0,4	5,0±0,3*	6,2±2, 2	6,7±0,1#
--------------	-----------	-----------	---------	----------	-------------	----------

Примечание: * - достоверность различий в группах между показателями в конце исследования и отдаленными результатами через 6 и 12 мес. при $p < 0,01$ (критерий Вилкоксона)

- достоверность различий между группами 1 и 2 при $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни)

При определении СКФ через 6 и 12 месяцев у пациентов, страдающих АГ и АГ в сочетании с метаболическим синдромом, было обнаружено, что у пациентов с АГ и МС прогрессирование хронической болезни почек идет быстрее. Через 12 месяцев наблюдения доля пациентов со сниженным СКФ была больше на 18%, чем в группе пациентов, страдающих АГ без МС.

Кроме того, у этих пациентов было отмечены более высокие показатели провоспалительных цитокинов – гомоцистеина, цистатина С, а также повышение уровня креатинина выше нормальных показателей у пациентов с АГ и МС через 12 месяцев.

Таким образом, полученные убедительные результаты исследования с высокой вероятностью позволяют считать, что раннее выявление функциональных нарушений почек у больных с АГ и МС, их профилактика и своевременно назначенное лечение позволят значительно замедлить прогрессирование нефросклероза и отдалит сроки развития ХПН и заместительной почечной терапии. Одним из достоверных и эффективных маркеров диагностики может стать цистатин С наравне с другими существующими критериями ЭД.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сердечно - сосудистая система с возрастом претерпевает значительные изменения, затрагивающие как сам миокард с его регулирующим нейрогуморальным аппаратом, так и кровеносные сосуды других органов и систем. Это создает условия для развития кардиоренальных взаимоотношений, которые оказывают неизбежное влияние на возникновение и развитие различных патологических процессов, в том числе в мочевыводящей системе. Наиболее частыми факторами риска хронической болезни почек являются АГ, возраст старше 60 лет. Возникающий при этом почечный риск сердечно – сосудистых осложнений, включая и смертность, является важным фактором исхода ХБП в хроническую почечную недостаточность. Это в полной мере объясняет актуальность раннего выявления нарушений функции почек для своевременного применения нефропротективной терапии у пожилых пациентов без симптомов ХБП.

Основная задача сердечно - сосудистой системы - обеспечение органов нашего организма кислородом и питательными веществами, которые переносятся к ним кровью. Продвижение крови по сосудам обеспечивается скоростью и силой давления, которое в них создается, что позволяет считать артериальное давление основным показателем деятельности ССС. У здоровых молодых людей этот процесс находится в прямой взаимосвязи с физической нагрузкой, физиологическими ритмами жизни (сон/бодрствование), воздействием внешних раздражителей (тепло/холод), которые позволяют полностью обеспечить питание и жизнедеятельность тканей. У пожилых здоровых лиц, как правило, в возрасте после 60 лет, эти процессы нарушаются в силу возрастных изменений в крупных сосудах - потерей эластичности и увеличением общего периферического сопротивления мелких сосудов, которые приводят к повышению систолического давления, замедлению ритма сердечных сокращений, т.е. развитию так называемого «ригидного» сердечного цикла, что в результате

неизбежно приводит снижению эффективности работы сердца, а следовательно, продвижению крови по сосудам и обеспечению полноценного питания тканей, а в итоге – к снижению физической работоспособности пожилых людей.

Этот процесс приводит к развитию хронической гипоксии в тканях и, безусловно, затрагивает и почки, приводя к развитию ХБП. Однако изменение функциональной способности почек длительное время протекает бессимптомно (скрыто), без изменения основных рутинных показателей, таких как креатинин. В силу этого и такой важный показатель как СКФ нередко оказывается недостоверным. Это предполагает, что требуется поиск новых достоверных и независимых ранних маркеров почечной эндотелиальной дисфункции. Исследования, проведенные учеными в этом направлении, за последние годы показали, что таким альтернативным маркером раннего выявления гипертонической нефропатии может быть цистатин С. По сравнению с известными и часто используемыми диагностическими методами, исследование концентрации цистатина С имеет преимущество не только в диагностическом, но и в прогностическом аспекте. Тот факт, что цистатин С продуцируется клетками и высвобождается в кровоток с постоянной скоростью и почти полностью распадается в организме, его концентрация постоянна и является достоверным отражением функциональной способности организма на текущий момент. Кроме того, его концентрация не зависит от мышечной массы, возраста, пола, что имеет большое значение в диагностике патологии, особенно у пожилых людей, где эти показатели, безусловно, отличаются, и может быть более объективным критерием диагностики, чем уровень креатинина, который напрямую зависит от данных факторов. И хотя предпочтительность оценки СКФ по уровню креатинина и цистатина С у разных категорий больных продолжает обсуждаться, результаты ранее проведенных исследований свидетельствовали о стабильном содержании цистатина С в организме и независимости его уровня от многих внешних факторов, что обосновывает

его преимущество. В нашем исследовании концентрация цистатина С в сыворотке крови у обследованных больных была достоверно выше, чем в группе контроля.

Ещё один важный фактор риска прогрессирования хронической болезни почек – это метаболические нарушения, которые в настоящее время носят статус пандемии. Безусловно, метаболические нарушения приводят к ряду органических изменений во многих органах и системах, в том числе и почках.

В нашем исследовании уровень цистатина С в сыворотке крови у обследованных больных с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями оказался более высоким чем в группе больных с АГ, и в два раза выше, чем в контрольной группе.

Мы провели сопоставление показателей СКФ, рассчитанных по рекомендованным экспертам KDIGO по формулам СКД – EPiCreat и СКД – EPiSus., а также определяли маркеры воспаления гомоцистеин, ИЛ – 6, СРБ. Обнаружена обратная корреляция цистатина С по отношению к СКФ. Концентрация цистатина С увеличивается пропорционально снижению СКФ. Однако замечено, что повышение цистатина С начинается значительно раньше, чем обнаруживается снижение СКФ, это позволяет выявить снижение функции почек уже на ранней доклинической стадии, что может быть объяснено тем, что внепочечные факторы в большей степени влияют на сывороточную концентрацию креатинина, чем на уровень цистатина С, поэтому креатинин не реагирует на незначительное снижение СКФ.

В нашем исследовании цистатин С оказался более чувствительным, что позволило нам выделить отдельную группу пациентов с нарушенной функцией почек из группы больных с нормальной СКФ, рассчитанной по креатинину.

У пациентов с сердечно-сосудистой патологией имеют большое значение определение концентрации в крови цистатина С и рассчитанная по нему СКФ, т.к. даже незначительное снижение почечной функции повышает

риск сердечно – сосудистых осложнений – сердечной недостаточности, инфаркта, инсульта и других в несколько раз.

Субклиническое поражение почек также ассоциируется с более высокой концентрацией ИЛ-6, гомоцистеина, СРБ и мочевой кислоты.

В нашем исследовании у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, имеющих нормальный уровень креатинина, сочетанное определение гомоцистеина, С-реактивного белка, интерлейкина-6 и цистатина С, расчет СКФ по СКД EPI суs позволил выявить субклиническое поражение почек у 58% обследуемых пациентов.

Данный факт можно объяснить тем, что концентрация цистатина С в сыворотке периферической крови поддерживается за счет некоторой стабильной скорости его синтеза. При этом данная скорость не зависит от таких факторов, как поло – возрастные характеристики, масса тела пациента. Вторым определяющим уровень цистатина С фактором является постоянная скорость его выведения из организма, которая, в свою очередь, определяется, главным образом, функцией почек.

Таким образом, проведенное исследование и анализ полученных результатов по исследованию уровня цистатина С позволили:

- выявить ранние нарушения СКФ при АГ у пациентов пожилого возраста при определении цистатина С;
- оценить уровень цистатина С при различной степени тяжести АГ и показать, что при АГ I степени в группе пациентов с АГ и МС умеренное снижение функции почек выявлялось в 12 раз чаще, чем в группе пациентов с АГ без МС;
- показать, что при первой и второй степенях АГ с МС СКФ достоверно ниже, чем у тех больных, которые не имели метаболических нарушений ($t > 2$, $p < 0,05$);
- в отдаленном периоде (через 6 и 12 месяцев) установить факт более быстрого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с АГ и

метаболическими нарушениями, который был на 18% выше по сравнению с пациентами с АГ без МС.

ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с АГ как с МС, так и без него показатели уровня креатинина сыворотки крови были повышены, но не выходили за пределы референтных интервалов. Наиболее высокие показатели креатинина регистрировались у больных с тяжелой (3 степени) АГ, сочетавшейся с метаболическими нарушениями.
2. Средняя скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по цистатину С (СКД-ЕРІ сус), у пациентов с АГ была достоверно ниже, чем при расчете по формуле СКД-ЕРІ по креатинину ($t > 4$, $p < 0,001$), и наблюдалась уже на первой и второй стадиях АГ. Снижение СКФ различной степени, рассчитанной по уровню цистатина С, было в 2,7 раза чаще (у 93% по сравнению с $35,2 \pm 3,5\%$) в обеих группах, что свидетельствует о том, что при помощи этого маркера можно выявить нарушения функции почек на ранней (доклинической) стадии АГ.
3. При АГ I и II степеней в группе пациентов с АГ и МС умеренное снижение функции почек выявлялось в 12 раз чаще, чем в группе пациентов с АГ без МС, и ассоциировалось с повышенными значениями АД, выраженностью ожирения, в том числе абдоминального, исходным уровнем гликемии и низкой степенью компенсации углеводного обмена, что подтверждает роль гемодинамических и метаболических расстройств в развитии ХБП. У больных с АГ третьей степени и МС СКФ была достоверно ниже, чем у тех, кто не имел метаболических расстройств ($t > 2$, $p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии тяжести АГ и метаболических нарушений на функционирование почек.
4. Обнаружена прямая связь уровня цистатина С с креатинином, мочевой кислотой, гомоцистеином, СРБ, ИЛ-6, что позволяет расценить данный маркер как один из достоверных критериев тяжести дисфункции почек при различных патологических состояниях как на клинической, так и на

доклинической стадии. Отмечено, что риск развития почечной дисфункции у пациентов с АГ возрастает при наличии метаболических нарушений.

5. Выявлено ускорение прогрессирования хронической болезни почек в отдаленный период – через 6 и 12 месяцев – у пациентов с АГ, имеющих МС. Через 12 месяцев наблюдения доля пациентов со сниженной СКФ была на 18% больше, чем в группе пациентов, страдающих АГ без метаболических нарушений.

6. Изменения уровня цистатипа С и его взаимосвязь с другими маркерами ХБП (СКФ, Сr, ГЦ, ИЛ 6,8) позволяет использовать его для прогнозирования вероятности развития и ранней диагностики ХБП, протекающей без явных клинических проявлений у коморбидных пациентов с АГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с АГ и МС, особенно пожилого возраста, рекомендовать определять уровень цистатина С для прогнозирования вероятности развития ХБП.
2. С целью ранней диагностики почечной дисфункции у коморбидных больных с АГ рекомендовать использование расчета СКФ по уровню цистатина С (СКД-ЕРІ сус).
3. Использовать в качестве инструментов прогнозирования риска развития и прогрессирования ХБП у пациентов с АГ и МС формулу расчета СКФ по уровню цистатина С в сочетании с другими маркерами эндотелиальной дисфункции (ГЦ, ИЛ 6,8, СРБ) с учетом факторов метаболических нарушений, влияющих на прогноз.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Подтверждена необходимость дальнейшего изучения влияния цистатина С на развитие ЭД почек у пациентов с АГ и МС. Определение уровня цистатина С и расчет СКФ по цистатину (СКД-ЕРІ сус) до развития традиционных клинических проявлений ХБП может стать поводом для раннего медицинского вмешательства, которое оказывает позитивное влияние на течение основного заболевания и общее самочувствие пациентов, улучшает качество их жизни.

Поскольку исследование продемонстрировало возможность влияния цистатина С на прогноз и течение ХБП у больных с АГ и МС, он может рассматриваться в качестве дополнительного критерия ЭД, помимо альбуминурии, снижения СКФ, ГЦ и провоспалительных ИЛ.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АУ – альбуминурия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГГЦ – гипергомоцистеинемия
ГИ – гиперинсулинемия
ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
ГрГ – гипергликемия
ГУ – гиперурикемия
ГЦ – гомоцистеин
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖК – жирные кислоты
ИА – индекс атерогенности
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИНЗСД – инсулиннезависимый сахарный диабет
ИР – инсулинорезистентность
кДа – килодальтон
ЛП – липопротеиды
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МАУ – микроальбуминурия
МЗО – метаболически здоровое ожирение
МК – мочева кислота
МННВ – метаболически нездоровый нормальный вес
МС – метаболический синдром

МЭА – моче́вая экскре́ция альбумина
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
НА – норадреналин
НАД (НАДН) – никотинамидадениндинуклеотид
НГЦ – нормогоцистеинемия
ОБ – объём бёдер
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет;
СЖК – свободные жирные кислоты
СКФ – скорость клубочковой фильтраций
ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания
ССС – сердечно сосудистая система
См – сантиметр
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СРБ – С реактивный белок
ТГ – триглицериды
ТФР – тромбоцитарный фактор роста
ФВ – фракция выброса
ФНО- α – фактор некроза опухоли – альфа
ХБП – хроническая болезнь почек
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХС – холестерин
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭКГ – электрокардиограмм

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агранович, Н.В., Биохимические маркеры поражения почек у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ Н.В. Агранович, Л.А. Пилипович, В.С. Мацукатова и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 673-675.
2. Алехин, М.Н. Значение эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией/ М.Н. Алехин // Кардиология. – 2018. – №1. – С.90-100
3. Ахмедова, Э.Б. Значение различного уровня глюкозы в развитии сердечно – сосудистых заболеваний и осложнений/ Э.Б. Ахмедова, З.А. Тогузова, М.Н. Мамедов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – № 1. – С. 74-78.
4. Асфандиярова, Н.С. Множественные хронические заболевания / Н.С. Асфандиярова. // Клиническая геронтология. - 2018. -Т. 24, № 3-4. - С. 57-66.
5. Байко, С.В. Кардиоваскулярная патология при ХБП/ С.В. Байко, А.В. Стукало, Е.В. Кильчевская // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 330-333.
6. Бадин, Ю.В. ЭПОХА-АГ 1998–2017гг: Динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективном контроле артериального давления в Европейской части РФ / Ю.В. Бадин, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков. и др // Кардиология. - 2019 -Т.59. - №1S-С.33-43.
7. Баланова, Ю. А. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? [Текст] / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина // Профилактическая медицина. – 2015. – № 18(6). – С. 47–52.
8. Баланова, Ю.А. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный её вкладом в заболеваемость и смертность от

основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации/ Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Муканеева Д.К., Худяков М.Б., Драпкина О.М. /Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т.16, №3. – С. 415-423.

9. Баланова, Ю. А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно – сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ / Ю. А. Баланова, А. В. Концевая, С. А. Шальнова и соавт. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. – 2014. – 17. – № 5. – С. 42–52.

10. Баланова, Ю.А. Ожирение в Российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний/ Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - Т.23, № 6. - С. 122-131.

11. Баянова, Е.Г. Взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома у больных с ожирением/ Е.Г. Баянова// Международный эндокринологический журнал - 2017 - Т.13(2) - С.210 - 213.

12. Бокарев И.Н. Метаболический синдром/ Бокарев И.Н.// Клиническая медицина.- 2014.-Т.92,№ 8.-С.60-78.

13. Березинец, О.Л. Современные аспекты развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных хронической болезнью почек / О.Л. Березинец, А.Н. Россоловский, Б.И. Блюмберг // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2014. – № 4 (1). – С.72–75.

14. Беленков Ю.Н. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. / Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(5): 755-766.

15. Бегун Д.Н. Болезни системы кровообращения как медико-социальная проблема. / Д.Н. Бегун, Т.А. Морозова, А.В. Сурикова. // Молодой ученый. -2019. - №8. - С. 23-29

16. Болотова, Е.В. Хроническая болезнь почек: вклад в коморбидность у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29, № 4. – С. 628-632.

17. Бойцов, С.А. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями/ С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 53–62.

18. Бурдённый, А.М. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний / А.М. Бурдённый, В.И. Логинов, Т.М. Заварыкина и др. // Генетика. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 526-540.

19. Бутенко, А.В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека / А.В. Бутенко // Молодой ученый. – 2016. – № 1 (105). – С. 78-82.

20. Бойцов, С. А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские Национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – 23(6). – С. 7–122.

21. Бычина, Е.С. Состояние сосудистого русла у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 ; 14.01.02 / Екатерина Сергеевна Бычина - Москва, 2014. - 140 с.

22. Бойцов, С. А. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова и соавт. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13 (4). – С. 4-14.

23. Бойцов, С. А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA) / С. А. Бойцов от коллектива исследователей в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11(1). – С. 11-16.
24. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – 01. – С. 5-13.
25. Бойцов, С. А. Как организовать диспансеризацию по новым правилам / С.А. Бойцов // Здравоохранение. – 2018. – №2. – С.12-15.
26. Беляева, Н.В. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков [и др.]. - Москва: Прима Принт, 2017. 80 - 96.
27. Бойцов, С.А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией / С.А. Бойцов. // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90, № 1. - С. 2 – 8.
28. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова и др.// Российский кардиологический журнал. - 2018. - Т. 23, №. 6. -С. 7-122.
29. Бойцов, С.А. Анализ структуры и динамики показателей смертности от болезней системы кровообращения в России в 2006 и 2014 гг. / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, М.А. Старинская [и др.]// Профилактическая медицина. -2016. - Т. 19, № 2-3. - С. 10-13.
30. Вострикова Н.В. Прогностическая значимость маркёров воспаления (с-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии / Н.В. Вострикова, Д.В. Фёдоров, Е.Е. Климова и др. // Бюллетень медицинской науки. -2019. - Т. 13, № 1. - С. 44-46.

31. Васюк, Ю. А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - № 15. - С. 1 - 20.
32. Вельков, В. В. Цистатин С и NGAL - маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. Лабораторная служба. 2015;4(2):38-43.
33. Верткин, А.Л. Роль алгоритмизации назначения гипотензивной терапии и совершенствования методики повышения квалификации врачей в лечении артериальной гипертензии/ А.Л. Верткин, А.С. Скотников, Ю.В. Прохорова // Справочник врача общей практики. – 2016. – №5. – С.5-17.
34. Вербовой, А.Ф. Полиморбидный пациент/ А.Ф. Вербовой, И.А. Цанавы // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – № 6 (36). – С. 65-71.
35. Вёрткин, А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение / А.Л. Веткин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 74-79.
36. Вялкова, А.А. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) / А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева, С.Н. Афолина, С.А. Чеснокова, Л.В. Куценко, Е.В. Лукерина // Нефрология. – 2017. – № 21(3). – С. 25-38.
37. Вялкова, А.А. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы) / А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева, С.И. Красиков и др. // Нефрология. – 2014. – № 3. – С. 24-33.
38. Вялкова, А.А. Биомаркеры ренального поражения при патологии органов мочевой системы у детей / А.А. Вялкова, И.В. Зорин, О.А. Седашкина и др. // Нефрология. – 2012. – № 3. - С. 68-75.
39. Вялкова, А.А. Факторы риска и биомаркеры диагностики вторичных заболеваний почек у детей / А.А. Вялкова, Е.В. Савельева, С.В. Барсукова, С.А. Дребнева // Материалы VIII Российского форума с

международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (Санкт-Петербург, 12-13 сентября 2016). – 2016. – С. 30-31.

40. Вялкова, А.А. Тубулоинтерстициальная болезнь почек у детей, ассоциированная с висцеральным ожирением / А.А. Вялкова, Л.М. Гордиенко, Е.П. Кулагина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 4. – С. 201.

41. Верткин, А. Л. Роль алгоритмизации совершенствования методики повышения квалификации врачей в лечении артериальной гипертензии / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Ю. В. Прохорова // Справочник врача общей практики. - 2016. - № 5. - С. 5-15.

42. Вялкова, А.А. Ранняя диагностика поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа / А.А. Вялкова, Е.В. Савельева, Е.П. Кулагина, М.А. Белова // Педиатр. – 2016. – № 2. – С. 181-182.

43. Вялкова, А.А. Особенности патологии почек при сахарном диабете и ожирении у детей / А.А. Вялкова, Е.В. Савельева, Е.П. Кулагина, М.А. Белова // Материалы конференции педиатровнефрологов, урологов «Памяти А.В. Папаяна посвящается» . - Санкт-Петербург. – СПб., 2016.

44. Гармаш В.Я. Гипертоническая болезнь/ В.Я. Гармаш, О.М. Урясьев, К.В. Труфанов - ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Рязань: ООП УИТТ и ОП. -2017. - 89 с.

45. Глезер, М.Г. Оценка приверженности больных к антигипертензивной терапии комбинацией периндоприла А и индапамида по данным программы ФОРСАЖ / М.Г. Глезер // Кардиология. – 2017. – Т.57. – №4. – С.33-37.

46. Гаврилюк Е.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии/ Гаврилюк Е.В., А.И. Конопля, А.В. Караулов// Иммунология. -2016. - №1 - С. 29-35.

47. Горбунов, В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. № 6 (8). С. 810–818.

48. Гринштейн, Ю. И. Взаимосвязь альбуминурии, скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты сыворотки и уровня артериального давления у лиц с нормо-и гипертензией / Ю. И. Гринштейн, В. В. Шабалин, Р. Р. Руф // Медицинский алфавит. - 2018. - Т. 1, № 3. - С. 23-29.
49. Горбунов, В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты // М.:Логосфера. 2015. С. 3–8.
50. Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015, № 1 (49). – С. 9-13.
51. Евсевьева М.Е. Фенотипы сосудистого старения и ранняя профилактика социально значимых заболеваний/ Учеб. пособие. – 2021. – 116 с.
52. Жернакова, Ю.В. Место комбинированной терапии в лечении больных с метаболическим синдромом / Ю.В. Жернакова, В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2018. - Т. 9, № 4. - С. 100-107.
53. Звенигородская Л.А., Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа. / Л.А. Звенигородская [и др.] // Медицинский Совет. - 2017. - № 20. - с. 20-25.
54. Запесочная, И.Л. Изучение эффектов комбинированной терапии амлодипином с валсартаном у больных артериальной гипертензией на показатели центрального кровотока / И.Л. Запесочная, А.Г. Автандилов // Медицинская наука и образование Урала. - 2015. - Т.16. - № 3 - С. 10-18.
55. Зобова, Д.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний / Д.А. Зобова, С.А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3 (39). – С. 132-144.
56. Иванов, А. А. Возрастная динамика артериального давления и распространенности артериальной гипертензии у женщин в организованном

коллективе / А. А. Иванов // Перспективы развития научных исследований в XXI веке: сборник материалов 15-й Международной научно-практической конференции (Махачкала, 29 октября 2017 г.). - Махачкала: ООО «Апробация», 2017. - С. 106-108.

57. Калинин, Р. Е. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе: [монография] / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 151 с., [16] л. ил.: ил.; 21 см.; ISBN 978-5-9704-2864-1

58. Калинина, А. М. Эффективное профилактическое консультирование пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска: основные принципы. Часть 1 / А. М. Калинина, С. А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2013. – № 16(4). – С. 8-12.

59. Кобалава, Ж.Д. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, А.В. Богомаз // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - Т. 12, № 3. - С. 316-324.

60. Каражанова, Л.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Л.К. Каражанова, А.С. Жунуспекова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 4. – С. 129-144.

61. Кащенко, В.А. Клинические наблюдения гипергомоцистеинемии, сопровождающей артериальные и венозные сосудистые катастрофы / В.А. Кащенко, Н.Ю. Семиголовский, А.В. Светликов, С.Н. Семиголовский // Клиническая больница. – 2015. – № 3 (13). – С. 54-59.

62. Климов, В.А. Современные гипотензивные препараты / В.А. Климов // ГлавВрач. – 2017. – Прил. к №5. – С.17-28.

63. Кобалава, Ж.Д. Клинические особенности артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард / Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова // Кардиология. – 2017. – Т.57. – №8. – С. 60-70.

64. Кобалава, Ж.Д. Фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла: новые горизонты антигипертензивной терапии / Ж.Д. Кобалава, Е.А. Троицкая, Н.Е. Ежова // Кардиология. – 2017. – Т.57. – №4. – С.79-88.

65. Кобалава, Ж.Д. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде и др. // Рац. фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (1). – С.83-91.

66. Кобалава, Ж.Д. Сердечно-сосудистые заболевания и функциональное состояние почек / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, В.С. Моисеев // Рос. кардиол. журн. – 2013. – № 4 (102). – С. 33-37.

67. Кобалава, Ж.Д. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева // Рос. кардиол. журн. – 2013. – № 4 (102). – С.95-103.

68. Кобалава, Ж. Д. Основы кардиоренальной медицины / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, М. А. Ефремовцева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 256 с.

69. Кириченко, Л.Л. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции / Л.Л. Кириченко, К.В. Овсянников, А.Н. Федосеев [и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2018. - Т. 11, № 2. - С. 84-90.

70. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. -Т. 18, № 1. - С. 3-67.

71. Конобеева, Е.В. Возможности повышения осознанной мотивации пациентов кардиологического профиля. Использование стандартных наглядных рекомендаций / Е.В. Конобеева, Ю.Г. Шварц, Е.Н. Корсунова, Е.Я. Гафанович // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 58-61.

72. Конобеева, Е.В. Возможности повышения осознанной мотивации пациентов кардиологического профиля. Использование стандартных наглядных рекомендаций / Е.В. Конобеева, Ю.Г. Шварц, Е.Н. Корсунова, Е.Я. Гафанович // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 58-61.

73. Корнева, В.А. Оценка показателей жесткости сосудистой стенки у лиц с семейной гиперхолестеринемией без артериальной гипертензии / В.А. Корнева и др. // Кардиология. – 2018. – №2. – С. 24-32.

74. Круглова, М.П. Гипергомоцистеинемия и хроническая болезнь почек / М.П. Круглова, А.В. Иванов, О.Ю. Введенская, А.А. Кубатиев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62. – № 4. – С. 195-201.

75. Кудаева, М.Т. Сравнительная оценка эффективности диротона и метопролола при амбулаторном лечении больных гипертонической болезнью в климатических условиях прибрежного города / М.Т. Кудаева [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2016. – №5. – С.59-66.

76. Каражанова, Л.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечнососудистых заболеваний (обзор литературы) / Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. // Наука и здравоохранение. - 2016. - №4.- С.129-144.

77. Лифшиц, Г. И. Фармакогенетические исследования в кардиологии: проблема «глубины» проработки вопроса и корректность использования «генетических» терминов / Г. И. Лифшиц, Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2018. - Т 14, № 1. - С. 136-139.

78. Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 132-139.

79. Метельская, В.А., Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ–РФ) / Метельская В. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и соавт. // Профилактическая медицина. – 2016. – № 19(1). – С. 15-23.

80. Мамедов, М.Н. Церебропротекция в лечении пациентов с артериальной гипертонией и коморбидными состояниями / М.Н. Мамедов // *Consilium Medicum*. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 62-65.

81. Медведев, Д.В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / Д.В. Медведев, В.И. Звягина // *Кардиологический вестник*. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 52-57.

82. Мустафаева, А.Г. Изучение некоторых биохимических показателей, ассоциированных с патологией сосудистой системы при метаболическом синдроме/ А.Г. Мустафаева, Т.Т. Алиева // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. – 2018. – Т. 18. – № 1 (61). – С. 90-98.

83. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ – РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов и соавт. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2014. – № 13(6). – С. 4-11.

84. Мустафаева, А.Г. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома / А.Г. Мустафаева // *Казанский медицинский журнал*. - 2018. - Т. 99, № 5. - С. 783-791.

85. Наумова, Л.А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л.А. Наумова, О.Н. Осипова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 5. – С. 105.

86. Нестеренко, О.В. Гипергомоцистеинемия у детей с пиелонефритом / О.В. Нестеренко, С.Р. Утц, В.Б. Бородулин и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 88-92.

87. Низов, А.А. Хроническая болезнь почек при заболеваниях сердечно-сосудистого континуума/ А.А. Низов, Е.И. Сучкова, О.В. Дашкевич и др. // *Регистровое исследование территориальной поликлиники города Рязани*. – Рязань, 2018. – С. 62-67.

88. Никонова, Л.В. Возможности фармакологической коррекции гипергомоцистеинемии / Л.В. Никонова, В.А. Снежицкий, Э.В. Давыдчик // Рецепт. – 2015. – № 3 (101). – С. 16-25.

89. Нетребенко, О.К. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы / О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев, И.Ю. Мельникова // Вопросы современной педиатрии. - 2017. - Т.16. - №5. - С.398-405.

90. Недогода, С.В. Сосудистое старение у пациентов пожилого возраста с метаболическим синдромом / Недогода С.В., Цома В.В., Чумачек Е.В., [и др.] -<https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-74-80>// Российский журнал гериатрической медицины. - 2020. - № 1. - С. 74-80

91. Нагибович, О. А. Особенности внутривисочечной гемодинамики при сахарном диабете и хронической болезни почек / О. А. Нагибович, Д. А. Шипилова, Н. А. Щукина // Труды XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». - 2018. - Т. 13. - N 1. - С. 351-358.

92. Николаев, Н. А. Управление лечением на основе приверженности / Н. А. Николаев, А. И. Мартынов, Ю. П. Скирденко [и др.] // Consilium Medicum. - 2020. - Т. 22. № 5. - С. 8-18.

93. Недогода, С. В. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы/ Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С.//Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 1 (61). С. 133-140.

94. Небиеридзе, Д.В. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества / Д.В. Небиеридзе, О.П. Ротарь, А.С. Алиева [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2019. - Т. 24, № 6. - С. 601-622.

95. Оракова, Ф.Х. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления у больных пожилого возраста с

бронхиальной астмой / Ф.Х. Оракова // Успехи геронтологии. – 2015. – № 2 (28). – С. 326-328.

96. Остроумова, О.Д. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления / О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова, Е.Е. Павлеева // Кардиология. – 2017. – Т.57. – №11. – С. 68-75.

97. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т. 18, № 1. - С. 4-66.

98. Панкратенко, Т.Е. Кардиоваскулярная болезнь и эндотелиальная дисфункция у детей с хронической болезнью почек / Т.Е. Панкратенко, Н.В. Балашова, Е.М. Майорова // Клиническая нефрология. – 2017. – № 2. – С. 22.

99. Подзолков, В.И. Состояние функции эндотелия и гипертрофия левого желудочка у больных с гипертонической болезнью / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Г.И. Брагина, Н.А. Мурашко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. - №16(4). - С. 10-17.

100. Плаксин, Н.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек/ Н.С. Плаксин, Т.М. Богданова // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 5. – С. 66.

101. Панченкова, Л.А. Суточное мониторирование артериальной ригидности у коморбидных больных с сердечно-сосудистой патологией / Л.А. Панченкова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т.97. – №1. – С. 5-12.

102. Полозова, Э.И. Кардиоренальный континуум при метаболическом синдроме / Э.И. Полозова, Н.Н. Сорокина, Г.П. Гладилин // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 2. - С. 118.

103. Полянская, А.В. Клиническая характеристика, особенности коморбидности и кардиальных нарушений у пациентов с подагрой и

артериальной гипертензией / А.В. Полянская, Т.С. Тузкова, О.А. Паторская // Военная медицина. – 2018. – № 2 (47). – С. 56-61.

104. Пчелин, И.Ю. Гипергомоцистеинемия и диабетическая нефропатия: влияние генетических факторов, клиничко-патогенетические взаимосвязи с воспалением и анемией/ И.Ю. Пчелин, Р.А. Гапешин, Н.В. Худякова, В.К. Байрашева // *Juvenis scientia*. – 2016. – № 6. – С. 12-16.

105. Пизов, Н. А. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / Н.А. Пизов [и др.] // Медицинский совет. - 2019. - № 6. - С. 153-159.

106. Похильченко, М.В. Методы исследования состояния функции почек у пациентов с сердечно – сосудистыми заболеваниями/ М.В. Похильченко // Материалы XV Юбилейной всероссийской медико – биологической конференции молодых исследователей. – СПб., 2012. – №2. – С. 234-235.

107. Пузин С.Н. Инвалидность вследствие артериальной гипертензии и алиментарные факторы, определяющие сердечно – сосудистый риск / С.Н. Пузин, М.А. Шургая, С.С. Меметов и др. // Вопросы питания. - 2019. -№6, том 88. - С. 53-60.

108. Пузин С.Н. Инвалидность граждан пожилого возраста вследствие гипертонической болезни в Российской Федерации / С.Н. Пузин, М.А. Шургая, Р. Одебаева // Успехи геронтологии. - 2018. - №1. Том 31. - С. 31-37.

109. Ратнер, Н.А. Болезни почек и их предупреждение / Н.А. Ратнер. – Л.: Медицина; Издание 2-е, перераб. и доп., 2014. – 454 с.

110. Разина, А. О. Ожирение: современный взгляд на проблему/ А. О. Разина, Е. Е. Ачкасов, С. Д. Руненко // Ожирение и метаболизм. - 2016. - Т. 13. -№ 1. - С. 2-8.

111. Ротарь, О.П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова //Артериальная гипертензия. - 2020. - Т. 26, № 2. - С. 132-145.

112. Савельева, Е.В. Эндокринопатии и патология почек у детей / Е.В. Савельева, А.А. Вялкова, Е.П. Кулагина, Л.В. Куценко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 217.
113. Сафарова, А.Ф. Фенотипы АД и их детерминанты у молодых мужчин с артериальной гипертонией/ А.Ф. Сафарова // Функциональная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 3–8.
114. Свеклина, Т.С. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза / Т.С. Свеклина, М.С. Таланцева, А.В. Барсуков // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - № 3. - С.6-10.
115. Скворцов, В. В. Хроническая болезнь почек: взгляд терапевта / В. В. Скворцов [и др.] // Глав. Врач. – 2017 – № 2 – С. 51-55.
116. Скибицкий, В.В. Эффективность диспергируемой формы периндоприла у пациентов с артериальной гипертонией в клинической практике / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова // Кардиология. – 2016. – Т.56. – №2. – С. 19-23.
117. Скотников, А.С. Гипотензивная терапия коморбидного больного: на что ориентироваться в выборе лекарственного средства? / А.С. Скотников и др. // Лечащий врач. – 2018. – №2. – С.24-30.
118. Сорокина, В.Н. Прогностическая модель развития артериальной гипертензии / В. Н. Сорокина [и др.] // Медицинский журнал. - 2016. - № 2. - С. 114-118.
119. Сницаренко, Е.Н. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии / Е.Н. Сницаренко, С.М. Яковец // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2016. – № 2 (16). – С. 12-20.
120. Токтоназарова, В.А. Коморбидность как клиническая проблема: причины, диагностика и лечение/ В.А. Токтоназарова // Вестник современных исследований. – 2018. – № 6.3 (21). – С. 66-74.
121. Томина, Е.А. Гипергомоцистеинемия – фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии / Е.А. Томина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина и др.

// VII съезд терапевтов Забайкальского края. Сборник научных трудов. Под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – 2019. – С. 55-58.

122. Туктаров, А.М, Современные подходы к оценке сосудистого возраста / А.М. Туктаров, А.Е., Филиппов, А.А. Обрезин А.А. // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. - №8. – С. 10-16

123. Токарева, З.Н. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции / З.Н. Токарева, М.Н. Мамедов, А.Д. Деев [и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2018. -Т. 9, № 1. - С. 9-14.

124. Фурсов, А. Н. Гипертоническая болезнь: диагностика и дифференциальные подходы к гипотензивной терапии // А. Н. Фурсов, С.А. Чернов // Воен. - мед. журнал – 2012. – Т. 333. – № 11. -С. 44-55.

125. Филатова, Т.Е. Опыт лечения гипертонической болезни у пациентов мужского пола с ожирением, гипергликемией натощак и дефицитом витамина D / Т.Е. Филатова, А.А. Низов, В.В. Давыдов. - Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2017. - Т. 25, № 1. -С. 68-75.

126. Худякова, Н.В. Гипергомоцистеинемия у мужчин с метаболическим синдромом и ранними стадиями хронической болезни почек / Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин и др. // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 141-149.

127. Цанава, И.А. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания / И. А. Цанава, Л. А. Шаронова, А. Ф. Вербовой // РМЖ. «Медицинское обозрение». - 2017. - № 11. - С. 784-789.

128. Чумакова, Г. А. Метаболическим синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г. А. Чумакова, А. В. Отт, Н. Г. Веселовская, О. В. Гриценко // Российский кардиологический журнал. - 2014. - Т. 3. - № 107. - С. 6371.

129. Чиндарева, О.И. Возможности оценки регресса гипертензионных изменений левого желудочка на фоне медикаментозной терапии

артериальной гипертензии при помощи усредненной ЭКГ и эхокардиографией / О.И. Чиндарева и др. // Лечащий врач. – 2018. – №2. – С.14-19.

130. Шляхто Е.В., Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / Шляхто Е.В. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 816 с.

131. Шувалова, Ю. А. Вклад полиморфизмов генов системы интерлейкина-6 в развитие / Ю.А. Шувалова, С. А. Москаленко, А. И. Каминный// Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. - №4. – С 5-11.

132. Шулутко, Б.И. О коморбидности, общности патогенеза и оптимизации терапии внутренних болезней / Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко // Терапия. – 2019. – Т. 5. – № 1 (27). – С. 5-15.

133. Хубулава Г.Г. Особенности артериальной гипертензии у пациентов пожилого и старческого возраста. / Г.Г. Хубулава, К.Л. Козлов, С.С. Михайлов // Клиническая геронтология. - 2018. - №7 - С.8.

134. Чазова И.Е. Клинические особенности артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии)/ И.Е. Чазова, А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова // Терапевтический архив. - 2019. - №1(91) - С.8-16.

135. Чазова, И. Е. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Сердце. - 2013. - Т. 2, № 3. - С. 102-114.

136. Яковлева, Т.В. Диспансеризация взрослого населения Российской Федерации: первый год реализации, опыт, результаты, перспективы / Яковлева Т.В., Вылеглажин С.В., Бойцов С.А. и соавт. // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – № 38(4). – С. 1-17.

137. Abdel-Salam, M. The relationship between serum homocysteine and highly sensitive C-reactive protein levels in children on regular hemodialysi [Text] / M. Abdel-Salam, S. Ibrahim, S.A. Pessar, E. Al-Morsy // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2017. – № 28 (3) – P. 483-490.

138. Alshaer I. External validation of the Berlin equations forestimation of GFR in the elderly / I. Alshaer, H. Killbride, P. Stevens G. Eaglestone et al. // Am J Kidney Dis. - 2014. - Vol. 63. - P. 860-867.

139. Ambrosius, W.T. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [Text] / W.T. Ambrosius, K.M. Sink, C.G. Foy et al. // Clin Trials. – 2014. – №11. – P. 532-546.

140. Anders, H.J. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease [Text] / H.J. Anders, K. Andersen, B. Stecher // Kidney Int. – 2013.- № 83. – P.567-570.

141. Airy, M. Cause-Specific Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation // M. Airy, J. D. Schold, S. E. Jolly [et al.] // Am J Nephrol. - 2018. - Vol. Vol.48, № 1. - P. 36-45.

142. Akizawa, T. Long-term efficacy and safety of molidustat for anemia in chronic kidney disease: DIALOGUE extension studies / T. Akizawa, I.C. Macdougall, J. S. Bernset [et al.] // Am J Nephro.- 2019. - Vol. 49, № 4. - P. 271280.

143. Astor, B.C. Associations of endogenous markers of kidney function with outcomes: more and less than glomerular filtration rate [Text] / B.C. Astor, S. Shaikh, M. Chaudhry // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2013. – №22. – P.331–335.

144. Alidzhanova, Kh. G. Prognostic value of chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome / Kh. G. Alidzhanova, O. N. Rzhevskaya, M. A. Sagirov [et al.] // NV Sklifosofskiy Journal of Emergency Medical Care. - 2017. -Vol. 6, № 2. - P. 132-9.

145. Aung, K. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals / K. Aung, C. Lorenzo, M. Hinojosa, S. Haffner // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – № 99(2). – P.462-468.

146. Baber, U. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes [Text] / U. Baber, G.W. Stone, G. Weisz // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2012. – № 5 (3). – P. 53–61.

147. Buyadaa, O. Risk of rapid kidney function decline, all-cause mortality, and major cardiovascular events in nonalbuminuric chronic kidney disease in type 2 diabetes / O. Buyadaa, D.J. Magliano, A. Salim, D.N. Koye, J.E. Shaw // Diabetes Care. - 2020. Vol. 43, N. 1. - P. 120-129.

148. Bell, J.A. The natural course of healthy obesity over 20 years [Text] / J.A. Bell, M. Hamer, S. Sabia et al. // J Am Coll Cardiol. – 2015. – №65(1). – P.101-102.

149. Benavente, O.R. Bloodpressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial [Text] / O.R. Benavente, C.S. Coffey, R. Conwit et al. // Lancet. – 2013. – № 382. – P.507-515.

150. Bevc, S. Cystatin C – a marker of kidneyfunction and predictor of cardiovascular diseaseand mortality [Text] / S. Bevc, R. Ekart, R. Hojs // Acta Med Biotechn. – 2014. – №7. – P.9–15.

151. Bao, L. Methylation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α by G9a/GLP inhibits HIF-1 transcriptional activity and cell migration / L. Bao, Y. Chen, H-T. Lai [et al.] // Nucleic Acids Research. - 2018. - Vol. 46, № 13. - P. 6576-91.

152. Canales, M.T. Estimated GFR and mortality in older men: are all eGFR formulae equal [Text] / M.T. Canales, T. Blackwell, A. Ishani et al. // Am J Nephrol. – 2016. – №43. – P.325-333.

153. Cruz-Jentoft, A. J. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // Age Ageing. 2019. - Vol. 48, № 1. - P. 16-31.

154. Chang, Y. Metabolically healthy obesity and development of chronic kidney disease: a cohort study / Y. Chang, S. Ryu, Y. Choi et al. // Ann Intern Med. – 2016. – №164(5). – P.305-312.

155. Chen, L. PMID: Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study / L. Chen, B. Wang, J. Wang et al. // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2018. – № 20 (4) – P. 686-693.

156. Chen, S. Incidence and risk of major adverse cardiovascular events in middle-aged patients with chronic kidney disease: a population-based cohort study / S. Chen, W.Y. Hsu, Y.N. Lin et al. // Int. Urol. Nephrol. – 2019. – № 51 (7) – P. 1219-1227.

157. Cheng, Q. Early Age-related Macular Degeneration with Cardiovascular and Renal Comorbidities: An Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008/ Q. Cheng, J.B. Saaddine, R. Klein et al. // Ophthalmic Epidemiol. – 2017. – № 24 (6) – P. 413-419.

158. Cheung, A.K. SPRINT Research Group. Effects of intensive BP control in CKD/ A.K. Cheung, M. Rahman, D.M. Reboussin et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – №28(9). – P. 2812-3823.

159. Cheungpasitporn, W. Impact of admission serum potassium on mortality in patients with chronic kidney disease and cardiovascular disease / W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, W. Kittanamongkolchai et al. // QJM. – 2017. – № 110 (11) – P. 713-719.

160. Choi, K.M. Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans / K.M. Choi, H.J. Cho, H.Y. Choi et al. // Clin Endocrinol (Oxf). – 2013. – №79(3). – P. 364-370.

161. Chung, J.Z.Y. Effect of renal function on serum cardiactroponin T- Population and individual effects/ J.Z.Y. Chung, G.R. Dallas Jones, G.R.D. Jones //Clin Biochem. – 2015. – № 48. – P.807-810.

162. Cohen, E. The relationship between the concentration of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort / E. Cohen, I. Margalit, T. Shochat et al. // J. Nephrol. – 2019. – Jun 5.

163. Carter, S. A. Identifying outcomes important to patients with glomerular disease and their caregivers / S. A. Carter, T. Gutman, C. Logeman [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. - 2020. - Vol. 15, № 5. - P. 673-684.

164. Corsonello, A. Chronic kidney disease: A likely underestimated component of multimorbidity in older patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Corsonello, F. Aucella, C. Pedone, R. Antonelli-Incalzi // Geriatr. Gerontol. Int. – 2017. – № 17 (11) – P. 1770-1788.

165. Cederholm, T. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community / T. Cederholm, G. L. Jensen, M. I. T. D. Correia [et al.] // Clinical Nutrition. - 2019. - Vol. 38, № 1. - P. 1-9.

166. Damman, K. The kidney in heart failure: an update / K. Damman, J.M. Testani // Eur. Heart J. – 2015. – № 36. – P. 1437–1444.

167. Dart, A.B. Estimating glomerular filtration rate in youth with obesity and type 2 diabetes: the iCARE study equation/A.B. Dart, J. McGavock, A. Sharma et al. // Pediatr. Nephrol. – 2019. – № 34 (9) – P. 1565-1574.

168. Durlacher-Betzer, K. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. / K. Durlacher-Betzer, A. Hassan, R. Levi [et al.] // Kidney Int. - 2018. - Vol. 94, № 2. - P. 315325.

169. De Lorenzo, A. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication/ A. De Lorenzo, L. Soldati, F. Sarlo et al. // World J Gastroenterol. – 2016. – №22(2). – P. 681-703.

170. Deng, Y. The influence of glycemic status on the performance of cystatin C for acute kidney injury detection in the critically ill / Y. Deng, L. Wang, Y. Hou et al. // Ren. Fail. – 2019. – № 41 (1) – P. 139-149.

171. Di Vincenzo, A. Renal structure in type 2 diabetes: Facts and misconceptions / A. Di Vincenzo, S. Bettini, L. Russo, S. Mazzocut, M. Mauer, P. Fioretto // J. Nephrol. - 2020. - Vol. 33, N. 5. - P. 900-907.

172. Drawz, P.E. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage [Text] / P.E. Drawz, A.B. Alper, A.H. Anderson et al. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – №11(4). – P. 642-652.

173. Duan, C. Hypoxia-inducible factor 3 biology: complexities and emerging themes / C. Duan // Am J Physiol Cell Physiol. - 2016. - Vol. 310, № 4. - P. 2609.

174. Earley, A. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review/ A. Earley, D. Miskulin, E. Lamb et al. // Ann. Intern. Med. – 2012. – № 156. – P. 785-795.

175. Eckel, N. Characterization of metabolically unhealthy normal-weight individuals: Risk factors and their associations with type 2 diabetes / N. Eckel, K. Mühlenbruch, K. Meidtner et al. // Metabolism. – 2015. – № 64(8). – P. 862-871.

176. Eckel, N. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / N. Eckel, K. Meidtner, T. Kalle-Uhlmann et al. // Eur J Prev Cardiol. – 2016. – №23(9). – P.956-966.

177. El-Shazly, A.A.A. Epidermal growth factor receptor and podocin predict nephropathy progression in type 2 diabetic patients through interaction with the autophagy influencer ULK-1 / A.A.A. El-Shazly, A.M. Sallam, M.H. El-Hefnawy, H.O. El-Mesallamy // J. Diabetes Complications. - 2019. - Vol. 33, N. 2. - P. 127-133.

178. Eshtiaghi, R. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study/ R. Eshtiaghi, S. Keihani, F. Hosseinpanah et al. // Int J Obes (Lond). – 2015. – №39(3). – P.514-519.

179. Fatemi, S. Copeptin, B-type natriuretic peptide and cystatin C are associated with incident symptomatic PAD / S. Fatemi, S. Acosta, A. Gottsater et al. // Biomarkers. – 2019. – № 24 (6) – P. 615-621.

180. Forbes, A. Chronic kidney disease in adults: assessment and management / A. Forbes, H. Gallagher // Clin Med (Lond). - 2020. - Vol. 20, № 2. - P. 127-132.

181. Farrington, K. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m²): a summary document from the European Renal Best Practice Group / K. Farrington, A. Covic, I. Nistor [et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2017. - Vol. 32, № 1. - P. 8-16.

182. Gansevoort, R.T. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention/ R.T. Gansevoort, R. Correa-Rotter, B.R. Hemmelgarn et al. //Lancet. – 2013. – № 382. – P.339-352.

183. Garasto, S. Estimating glomerular filtration rate in older people/ S. Garasto, S. Fusco, Corica F. et al. // Biomed. Res. Int.- 2014. – №2014. – P.916542.

184. Garcia-Garcia, P. Serum cystatin C is associated with kidney function but not with cardiovascular risk factors or subclinical atherosclerosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus / P. Garcia-Garcia, R. Castejon, P. Tutor-Ureta et al. // Clin. Rheumatol. – 2017. – № 36 (12) – P. 2709-2717.

185. Garland, J.S. Elevated body mass index as a risk factor for chronic kidney disease: current perspectives / Garland J.S. // Diabetes Metab Syndr Obes. – 2014. – №7.- P.347-355.

186. Glassock, R.J. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls / R.J. Glassock, D.G. Warnock, P. Delanaye // Nat Rev Nephrol. – 2017. – №13. – P. 104-114.

187. Groenewegen K. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications / K. Groenewegen, H. den Ruijter, G. Pasterkamp, JF. Polak et al. // Eur. J. Prev. Cardiol. - 2015. - Vol. 23(3). - P. 260-274.

188. Gottlieb, D. J. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: Review. / D. J. Gottlieb, N. M. Punjabi // JAMA. - 2020. - Vol. 323, № 14. - P. 1389-1400.
189. Gupta, J. Association between albuminuria, kidneyfunction, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC / J. Gupta, N. Mitra, P.A. Kanetsky et al. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2012. – №7. – P.1938-1946.
190. Hall, M.E. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease/ M.E. Hall, do Carmo J.M., A.A. da Silva et al. // Int J Nephrol Renovasc Dis. – 2014. – №7. – P.75-88.
191. Hojs Fabjan, T. Creatinine,estimated glomerular filtration, and long-term mortalityin stroke patients / T. Hojs Fabjan, M. Penko, R. Hojs, C. Cystatin // Ren Fail. – 2014. – № 36. – P.81-86.
192. Hojs Fabjan, T. Newer glomerular filtrationrate estimating equations for the full age spectrumbased on serum creatinine and cystatin C inpredicting mortality in patients with ischemic stroke/ T. Hojs Fabjan, M. Penko, R. Hojs // Eur. J. Intern Med. – 2018. – № 52. – P.67-72.
193. Horowitz, B. Epidemiology of hypertension in CKD / B. Horowitz, D. Miskulin, P. Zager // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2015. – № 22(2). – P. 88-95.
194. Hoste, L. Routine serum creatinine measurements: how well do we perform?/ L. Hoste, K. Deiteren, H. Pottel et al. // BMC Nephrol. – 2015. – № 16. – P. 21.
195. Huang, S.S. The effect of increased frequency of hemodialysis on serum cystatin C and 2-microglobulin concentrations: A secondary analysis of the frequent hemodialysis network (FHN) trial/ S.S. Huang, G.A. Kaysen, N.W. Levin et al. // Hemodial Int. – 2019. – № 23 (3) – P. 297-305.
196. Huang, X. Serum fatty acid patterns, insulin sensitivity and the metabolic syndrome in individuals with chronic kidney disease / X. Huang, P. Sjögren, J. Ärnlöv et al. // J Intern Med. – 2014. – №275(1). – P.71-83.
197. Johansen, K. L. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States // K. L. Johansen, G. M.

Chertow, R. N. Foley [et al.] // *Am J Kidney Dis.* - 2021. - Vol. 77. № 4 (suppl 1). - P. A7-A8.

198. Jennifer, S. L. Cystatin C to predict renal disease and cardiovascular risk / S. L. Jennifer, B. M. Patrick // *Nephrol Dial Transplant.* - 2021. - Vol. 36, № 1. - P. 38-41

199. Judd, E. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines / E. Judd, D.A. Calhoun // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2015. – №22(2). – P.116–122.

200. Kang, S.H. HbA1c levels are associated with chronic kidney disease in a non-diabetic adult population: a nationwide survey (KNHANES 2011-2013) / S.H. Kang, D.J. Jung, E.W. Choi et al. // *PLoS One.* – 2015. – №10. - P. 0145827.

201. Karlidag, I. Is the Homocysteine Level a Good Predictive Marker for Evaluating Kidney Function in Patients After Percutaneous Nephrolithotomy / I. Karlidag, D. Abat, A. Altunkol et al.// *Urol. J.* – 2018. – № 15 (4) – P. 153-157.

202. Karmin, O. Metabolic Imbalance of Homocysteine and Hydrogen Sulfide in Kidney Disease / O. Karmin, Y.L. Siow // *Curr. Med. Chem.* – 2018. – № 25 (3) – P. 367-377.

203. Kato, K. Nonculprit coronary plaque characteristics of chronic kidney disease / K. Kato, T. Yonetsu, F. Abtahian // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2013. – № 6 (3). – P.448-456.

204. Kalantar-Zadeh, K. Strategies to prevent kidney disease and its progression / K. Kalantar-Zadeh, P. K. Li // *Nat Rev Nephrol.* - 2020. - Vol. 16, № 3. - P. 129130.

205. Kalantar-Zadeh, K. Ensuring choice for people with kidney failure - dialysis, supportive care, and hope / K. Kalantar-Zadeh, A. Wightman, S. Liao // *N Engl J Med.* - 2020. - Vol. 383, № 2. - P. 99.

206. Kalantar-Zadeh, K. World Kidney Day 2021: Living Well With Kidney Disease by Patient and Care Partner Empowerment - Kidney Health for Everyone Everywhere / K. Kalantar-Zadeh, P. K-T. Li, E. Tantisattamo [et al.] // *Am J Kidney Dis.* - 2021. - Vol. 77, № 4. - P. 473-477.

207. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2013. – №124. – P.141-150.
208. Kim, S. Creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rate slopes for the prediction of kidney outcome: a comparative retrospective study / S. Kim, S. Hwang, H.R. Jang et al. // *BMC Nephrol.* – 2019. – № 20 (1) – P. 214.
209. Kocyigit, I. Early arterial stiffness and inflammatory biomarkers in normotensive polycystic kidney disease patients/ I. Kocyigit, M.G. Kaya, O. Orselik // *J. Am. J. Nephrol.* – 2012. – №36 (1). – P. 11-18.
210. Kovesdy, C.P. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease / C.P. Kovesdy, J.L. Lu, M.Z. Molnar et al. // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – №174(9). – P.1442-1449.
211. Lai, S.H. Obesity, hyperhomocysteinaemia and risk of chronic kidney disease: a population-based study / S.H. Lai, Y.W. Tsai, Y.C. Chen, S.S. Chang // *Fam. Pract.* – 2018. – № 35 (3) – P. 259-265.
212. Lalan, S. Cardiometabolic Risk Factors, Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease Progression in Children / S. Lalan, S. Jiang, D.K. Ng et al. // *J. Pediatr.* – 2018. – № 202 – P. 163-170.
213. Lamb, E.J. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation / E.J. Lamb, P.E. Stevens // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2014. – №23. – P.258-266.
214. Lassus, J. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk / J. Lassus, V.-P. Harjola // *Heart Fail Rev.* – 2012. – №17. – P.251-261.
215. Levey, A. S. Nomenclature for kidney function and disease: executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus conference / A. S. Levey, K-U. Eckardt, N. M. Dorman [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2020. - Vol. 35, № 7. - P. 1077-1084.

216. Lee, S. A novel criterion for identifying metabolically obese but normal weight individuals using the product of triglycerides and glucose / S. Lee, K. Han, H. Yang et al. // *Nutr Diabetes*. – 2015. – №5(4). – P. 149.
217. Leme, D.E.D.C. Survival of elderly outpatients: effects of frailty, multimorbidity and disability / D.E.D.C. Leme, R.P. Thomaz, F.S.A. Borim et al. // *Cien. Saude. Colet.* – 2019. – № 24 (1) – P. 137-146.
218. Levey, A.S. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review / A.S. Levey, C. Becker, L.A. Inker // *JAMA*. – 2015. – №313. – P.837-846.
219. Lee, W-C. The Number of Comorbidities Predicts Renal Outcomes in Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease / W-C. Lee, Y-T. Lee, L-C. Li [et al.] // *J Clin Med*. - 2018. - Vol. 7, № 12. - P. 493.
220. Li, P.I. Long-term quality-of-care score predicts incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes / P.I. Li, J.N. Wang, H.R. Guo // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2018. – № 33 (11) – P. 2012-2019.
221. Lim, W.H. Comparison of estimated glomerular filtration rate by the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations with and without cystatin C for predicting clinical outcomes in elderly women / W.H. Lim, Lewis J.R., Wong G. et al // *PLoS One*. – 2014. – №9. – P. 106734.
222. Lin, L. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study / L. Lin, K. Peng, R. Du et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2017. – №25(3). – P.634-641.
223. Lisowska-Myjak, B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems / B. Lisowska-Myjak // *Nephron Clin. Pract.* – 2014. – № 128. – P.303-311.
224. Li, P. K. World Kidney Day Steering Committee Kidney health for everyone everywhere-from prevention to detection and equitable access to care / P. K. Li, G. Garcia-Garcia, S. F. Lui [et al.] // *Kidney Med*. - 2020. - Vol. 2, № 1. - P. 5-11.

225. Liu, I.T. Mild chronic kidney disease associated with greater risk of arterial stiffness in elderly adults/ I.T. Liu, J.S. Wu, Y.C. Yang // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2013. – № 61 (10). – P. 1758-1762.
226. Lopes, P. Disposable electrochemical immunosensor for analysis of cystatin C, a CKD biomarker/ P. Lopes, E. Costa-Rama, I. Beirao et al.// *Talanta.* – 2019. – № 201 – P. 211-216.
227. Lotta, L.A. Definitions of metabolic health and risk of future type 2 diabetes in BMI categories: a systematic review and network meta-analysis / L.A. Lotta, A. Abbasi, S.J. Sharp et al. // *Diabetes Care.* – 2015. – №38(11). – P.2177-2187.
228. Lv, J. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / J. Lv, P. Ehteshami, M.J. Sarnak et al. // *CMAJ.* – 2013. – №185. – P. 949–957.
229. McCullough, P. A. Anemia of cardiorenal syndrome / P. A. McCullough // *Kidney Int Suppl.* - 2021. Vol. 11, № 1. - P. 34-45.
230. Mann, J.F. ONTARGET Investigators. Dual inhibition of the renin-angiotensin system in high-risk diabetes and risk for stroke and other outcomes: results of the ONTARGET trial / J.F. Mann, C. Anderson, P. Gao et al, // *J. Hypertens.* – 2013. – №14. – P.414-421.
231. Mao, Q. Association of Cystatin C with Metabolic Syndrome and Its Prognostic Performance in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome with Preserved Renal Function / Q. Mao, N. Zhao, Y. Wang et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2019. – № 2019 – P. 8541402.
232. Masson, P. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / P. Masson, A.C. Webster, M. Hong et al. // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2015. – №30. – P. 1162-1169.
233. Maestroni, S. Glomerular endothelial cells versus podocytes as the cellular target in diabetic nephropathy / S. Maestroni, G. Zerbini // *Acta Diabetol.* - 2018. - Vol. 55, N. 11. - P. 1105-1111.

234. McMahon, G. M., Prolyl-hydroxylase inhibitors for the treatment of anemia in chronic kidney disease / G. M. McMahon, A. K. Singh // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019. - Vol. 28, № 6. - P. 599-606.

235. Matsushita, K. Clinical risk implications of the CKDEpidemiology collaboration (CKD-EPI) equation compared with the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for estimated GFR / K. Matsushita, M. Tonelli, A. Lloyd et al. // *Am J Kidney Dis*. – 2012. – №60. – P.241-249.

236. Matsushita, K. Prognostic factors for one-year mortality in patients with acute heart failure with and without chronic kidney disease: differential impact of beta-blocker and diuretic treatments / K. Matsushita, T. Minamishima, K. Sakata et al. // *Hypertens. Res*. – 2019. – № 42 (7) – P. 1011-1018.

237. Mbanya, V.N. Obesity phenotypes in urban and rural Cameroonians: a cross-sectional study / V.N. Mbanya, J.B. Echouffo-Tcheugui, H. Akhtar et al. // *Diabetol Metab Syndr*. – 2015. – №7. – P. 1.

238. McArthur, E. Comparing Five Comorbidity Indices to Predict Mortality in Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study /E. McArthur, S.E. Bota, M.M. Sood et al. // *Can. J. Kidney Health Dis*. – 2018. – № 5 – P. 418.

239. MacIsaac, R.J. Glycemic control as primary prevention for diabetic kidney disease / R.J. MacIsaac, G. Jerums, E.I. Ekinci // *Adv. Chronic Kidney Dis*. - 2018. -Vol. 25, N. 2. - P. 141-148.

240. Momin, M. Associations of plasma homocysteine levels with peripheral systolic blood pressure and noninvasive central systolic blood pressure in a community-based Chinese population / M. Momin, F. Fan, J. Li et al. // *Sci. Rep*. – 2017. – № 7 (1) – P. 6316.

241. Morton. R.L. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review / R.L. Morton, I. Schlackow, B. Mihaylova et al.// *Nephrol. Dial Transplant*. – 2016. – №31.- P.46–56.

242. Maestroni, S. Glomerular endothelial cells versus podocytes as the cellular target in diabetic nephropathy / S. Maestroni, G. Zerbini // *Acta Diabetol.* - 2018. - Vol. 55, N. 11. - P. 1105-1111.

243. Musso, G. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / G. Musso, R. Gambino, J.H. Tabibian et al. // *PLoS Med.* – 2014. – №11(7). – P. 1001680.

244. Nagata, M. Podocyte injury and its consequences // *Kidney Int.* - 2016. -Vol. 89. - P. 1221-1230.

245. Nam, K.H. Changes in obese metabolic phenotypes over time and risk of incident chronic kidney disease / K.H. Nam, H.R. Yun, Y.S. Joo et al. // *Diabetes Obes Metab.* – 2018. – №20(12). – P.2778-2291.

246. Nagueh, S. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* - 2016. - Vol. 29, № 4. - P. 276-314.

247. National Institute for Clinical Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management, 2015. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-recommendations>

248. Ohishi, T. Serum homocysteine levels are affected by renal function during a 3-year period of minodronate therapy in female osteoporotic patients / T. Ohishi, T. Fujita, D. Suzuki et al. // *J. Bone Miner Metab.* – 2019. – № 37 (2) – P. 319-326.

249. Ogurtsova, K. IDF Diabetes Atlas. Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova, R. J. D.Fernandes, Huang Y. [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2017. - Vol. 128. - P. 39-50.

250. Oliveros, E. The concept of normal weight obesity / E. Oliveros, V. Somers, O. Sochor et al. // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2014. – №56(4). – P.426-433.

251. Opatowsky, A.R. Creatinine versus cystatin C to estimate glomerular filtration rate in adults with congenital heart disease: Results of the Boston Adult

Congenital Heart Disease Biobank / A.R. Opotowsky, M. Carazo, M.N. Singh et al. // *Am. Heart J.* – 2019. – № 214 – P. 142-155.

252. Osaki, T. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results from the Iwate Tohoku Medical Megabank Project / T. Osaki, M. Satoh, F. Tanaka et al. // *J. Epidemiol.* – 2019. – May 25. – P. 274.

253. Ostrakhovitch E.A., Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders // *Ageing Res. Rev.* – 2019. – № 49 – P. 144-164.

254. Portilla Franco, M. E. La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica / M. E. Portilla Franco, F. Tornero Molina, P. Gil Gregorio // *Nefrologia.* -2016. - Vol. 36. - P. 609-15.

255. Perez-Martinez, P. Metabolic phenotypes of obesity influence triglyceride and inflammation homeostasis / P. Perez-Martinez, J. Alcala-Diaz, J. Delgado-Lista et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – №44(11). – P.1053-1064.

256. Podkowinska, A. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress - and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease / A. Podkowinska, D. Formanowicz // *Antioxidants (Basel).* - 2020. - Vol. 9, № 8. - P. 752.

257. Perna, A.F. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative / A.F. Perna, D. Ingrosso // *J. Nephrol.* – 2019. – Jun 21. – P. 622.

258. Rajendran, P. The vascular endothelium and human diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel et al. // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – № 9 (10). – P. 1057-1069.

259. Rangaswami, J. Heart Failure in End-Stage Kidney Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Strategies / J. Rangaswami, P.A. McCullough. // *Semin. Nephrol.* – 2018. – № 38 (6) – P. 600-617.

260. Rabbia, F. Adherence to antihypertensive therapy and therapeutic dosage of antihypertensive drugs / F. Rabbia, C. Fulcheri, S. Di Monaco [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* - 2016. - Vol. 23, № 4. - P. 340-345.

261. Ravn, B. Creatinine versus cystatin C based glomerular filtration rate in critically ill patients / B. Ravn, C. Rimes-Stigare, M. Bell et al. // J. Crit. Care. – 2019. – № 52 – P. 136-140.

262. Ren, X. Effect of sitagliptin on tubulointerstitial Wnt/p-catenin signalling in diabetic nephropathy / X. Ren, R. Zhu, G. Liu, F. Xue, Y. Wang, J. Xu, W. Zhang, W. Yu, R. Li // Nephrology (Carlton). - 2019. - Vol. 24, N. 11. - P. 1189-1197.

263. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes / Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A [et al.]. - DOI 10.2337/dc19-1438 // Diabetes Care. - 2020. - Vol. 43, № 1. - P.121-129.

264. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. / D.N. Koye, D.J. Magliano, C.M. Reid [et al.]. - DOI 10.1053/j.ajkd.2018.02.364. // Am J Kidney Dis. - 2018. - Vol. 72, № 5. - P. 653-662.

265. Ruospo, M. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression / M. Ruospo, V.M. Saglimbene, S.C. Palmer, S. De Cosmo, A. Pacilli, O. Lamacchia, M. Cignarelli, P. Fioretto, M. Vecchio, J.C. Craig, G.F. Strippoli // Cochrane Database Syst. Rev. - 2017. - Vol. 6, N. 6. - P. CD010137.

266. Rowe, C. Biological variation of measured and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease / C. Rowe, A.J. Sitch, J. Barratt et al. // Kidney Int. – 2019. – № 96 (2) – P. 429-435.

267. Ryoo, J.H. Estimation of risk for diabetes according to the metabolically healthy status stratified by degree of obesity in Korean men / J.H.Ryoo, S.K. Park, S. Ye et al. // Endocrine. – 2015. – №50(3). – P.650-658.

268. Saka, Y. Acute azotaemia without serum cystatin C elevation / Y. Saka, A. Kato, N. Tawada et al. // Nephrology (Carlton). – 2019. – № 24 (7) – P. 775.

269. Sathi, S. Nontraditional cardiovascular biomarkers and estimation of cardiovascular risk in predialysis chronic kidney disease patients and their correlations with carotid intima media thickness / S. Sathi, H. Mahapatra, S. Sunder et al. // *Nephrourol Mon.* - 2014. – №6. – P. 221-232.

270. Satirapoj, B. Obesity and its relation to chronic kidney disease: a population-based, cross-sectional study of a Thai army population and relatives / B. Satirapoj, O. Supasyndh, N. Mayteedol et al. // *Nephrology (Carlton)*. – 2013. – №18(3). – P. 229-234.

271. Scott, J. Decision-making for people with dementia and advanced kidney disease: a secondary qualitative analysis of interviews from the Conservative Kidney Management Assessment of Practice Patterns Study / J. Scott, A. Owen-Smith, S. Tonkin-Crine et al. // *BMJ. Open*. – 2018. – № 8 (11). – P. 022385.

272. Schulz, M. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: a retrospective cohort study of 255,500 patients / M. Schulz, K. Krueger, K. Schuessel [et al.] // *Int J Cardiology*. - 2016. - Vol. 220. -P. 668-677.

273. Seo, M.H. Metabolic and cardiovascular implications of a metabolically healthy obesity phenotype / M.H. Seo, E.J. Rhee // *Endocrinol Metab (Seoul)*. – 2014. – №29(4). – P.427-434.

274. Siew, E. D. Kidney Disease Awareness and Knowledge Among Survivors of Acute Kidney Injury / E. D. Siew, S. K. Parr, M. G. Wild [et al.] // *Am J Nephrol*. - 2019. - Vol. 49, № 6. - P. 449-460.

275. Shardlow, A. clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: a primary care cohort study / A. Shardlow, N.J. McIntyre, S.D. Fraser et al. // *PLoS Med*. – 2017. – №14. – P. 2400.

276. Straner, P. C-terminal oligomerization of podocin mediates interallelic interactions / P. Straner, E. Balogh, G. Schay, C. Arrondel, A. Miko, G. L'Aune, A.

Benmerah, A. Perczel, D.K. Menyhard, C. Antignac, G. Mollet, K. Tory // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis. - 2018. - Vol. 1864, N. 7. - P. 2448-2457.

277. Sung, P.H. Sitagliptin and shock wave-supported peripheral blood derived endothelial progenitor cell therapy effectively preserves residual renal function in chronic kidney disease in rat-role of dipeptidyl peptidase 4 inhibition / P.H. Sung, K.H. Chen, Y.C. Li, J.Y. Chiang, M.S. Lee, H.K. Yip // Biomed. Pharmacother. - 2019. -Vol. 111. - P. 1088-1102.

278. Shevchuk, S.V. The relationship between homocysteine level and vitamins B12, B9 and B6 status in patients with chronic kidney disease / S.V. Shevchuk, K.P. Postovitenko, I.A. Iliuk et al.// Wiad Lek. – 2019. – № 72 (4) – P. 532-538.

279. Shlipak, M.G. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice / M.G. Shlipak, M.D. Mattes, C.A. Peralta // Am. J. KidneyDis. – 2013. – №62. – P. 595-603.

280. Shlipak, M.G. Cystatin C versus creatinine in determiningrisk based on kidney function /M.G. Shlipak, K. Matsushita //N Engl J Med. – 2013. – №369.- P.932.

281. Soveri, I. Measuring GFR: a systematic review / I. Soveri, U.B. Berg, J. Björk et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2014. – № 64. – P. 411-424.

282. Stanifer, J.W. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis / J.W. Stanifer, B. Jing, S. Tolan et al. // Lancet Glob Health. – 2014. – №2(3). – P.174-181.

283. Soysal, P. Relationship between depression and frailty in older adults: systematic review and meta-analysis / Soysal P., Veronese N., Thompson T. [et al.] // Ageing Research Reviews. - 2017. - Vol. 36. - P. 78-88.

284. Sugahara, M. Hypoxia-Inducible Factor and Oxygen Biology in the Kidney / M. .Sugahara, T. Tanaka, M. Nangaku // Kidney360. - 2020. - Vol. 1, № 9. - P. 1021-1031.

285. Tentolouris A. The association between pulse wave velocity and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus / A. Tentolouris, I.

Eleftheriadou, P. Grigoropoulou, G. Siasos et al. // J Diabetes Complications. - 2017/ - Vol. 31(11). - P. 1624-1629.

286. Tangri, N. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review / N. Tangri, G.D. Kitsios, L.A. Inker et al. // Ann. Intern. Med. – 2013. – №158. – P.596-603.

287. Tangri, N. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate / N. Tangri, L. Inker, H. Tighiouart et al. // J Am Soc Nephrol. – 2012. – №23. – P.351-359.

288. Tchernof, A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update / A. Tchernof, J.P. Després // Physiol Rev. – 2013. – №93(1). – P.359-404.

289. Thethi, T. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome / T. Thethi, M. Kamiyama, H. Kobori // Curr Hypertens Rep. – 2012. – №14(2). – P.160-169.

290. Thompson, S. Cause of death in patients with reduced kidney function / S. Thompson, M. James, N. Wiebe et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – № 26. – P.2504–2511.

291. Timmis, A. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. / A. Timmis, N. Townsend, C. P. Gale [et al.] // Eur Heart J. -2020. - Vol. 41, № 1. - P. 12-85.

292. Valente, M.A. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance / M.A. Valente, A.A. Voors, K.Damman et al.// Eur. Heart J. – 2014. – № 35. – P.1284-1293.

293. Vanholder, R. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action / R. Vanholder, L. Annemans, E. Brown [et al.] // Nat Rev Nephrol. - 2017. - Vol. 13, № 7. - P. 392-410.

294. Wickman, C. Obesity and kidney disease: potential mechanisms / C. Wickman, H. Kramer // Semin. Nephrol. – 2013. – №33(1). – P.14-22.

295. Wong, E. Hospitalization Risk among Older Adults with Chronic Kidney Disease / E. Wong, S.H. Ballew, N. Daya et al. // Am. J. Nephrol. – 2019. – Jul 16.

296. Williams B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, EA. Rosei et al. // *European Heart Journal* (2018) 39, 3021-3104.
297. Wu, L.T. Multicomorbidity of chronic diseases and substance use disorders and their association with hospitalization: Results from electronic health records data / L.T. Wu, H. Zhu, U.E. Ghitza // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – № 192 – P. 316-323.
298. Xhakollari, L. PMID: Echocardiographic Findings in Patients with Mild to Moderate Chronic Kidney Disease without Symptomatic Heart Failure: A Population-Based Study / L. Xhakollari, M. Leosdottir, M. Magnusson et al.// *Cardiorenal Med.* – 2019. – Jun 25.
299. Yakush Williams, J.K. Management Strategies for Patients with Diabetic Kidney Disease and Chronic Kidney Disease in Diabetes / J.K. Yakush Williams // *Nurs. Clin. North Am.* – 2017. – № 52 (4) – P. 575-587.
300. Zaric, B.L. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia / B.L. Zaric, M. Obradovic, V. Bajic et al. // *Curr. Med. Chem.* – 2018. – Mar 12.
301. Zhang, J. The effects of soy protein on chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. Zhang, J. Liu, J. Su, F. Tian // *Eur J Clin Nutr.* – 2014. – №68(9). – P.987-993.
302. Zhang, W.R. SPRINT Research Group. Kidney damage biomarkers and incident chronic kidney disease during blood pressure reduction: a case-control study /W.R. Zhang, T.E. Craven, R. Malhotra et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2018. – №169(9). – P.610-618.
303. Zhang, Z. High prevalence of chronic kidney disease among patients with diabetic foot: A cross-sectional study at a tertiary hospital in China / Z. Zhang, T. Cui, M. Cui, X. Kong // *Nephrology (Carlton).* – 2019. – Apr 25.

304. Zheng, W. Cardiovascular metabolic risk factors and glomerular filtration rate: a rural Chinese population study / W. Zheng, G. Qian, W. Hao et al. //Lipids Health Dis. – 2016. – №15.
305. Zhou, T.B. Association of vitamin D receptor BsmI (rs1544410) gene polymorphism with the chronic kidney disease susceptibility / T.B. Zhou, Z.P. Jiang, M.F. Huang // J Recept Signal Transduct Res. – 2015. – №35(1). – P.54-57.
306. Zhou, Y.F. Hyperhomocysteinemia and kidney diseases / Y.F. Zhou, Y.F. Guan // Sheng Li Xue Bao. – 2018. – № 70 (6) – P. 607-611.
307. Zhu, Y. Comparisons between the 2012 new CKD-EPI (chronickidney disease epidemiology collaboration) equations and other four Approvedequations / Y. Zhu, X. Ye, B. Zhu et al. //PLoS One. – 2014. – №9. – P. 846-888.
308. Zonoozi, S. Chronic kidney disease, cardiovascular risk markers and total mortality in older men: cystatin C versus creatinine [Text] / S. Zonoozi, S.E. Ramsay, O. Papacosta et al. // J. Epidemiol. Community Health. – 2019. – № 73 (7) – P. 645-651.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Добровольного информированного согласия участника исследования на проведение научного медицинского исследования содержания в сыворотке крови цистатина С и маркеров воспаления (гомоцистеин, ИЛ-6, СРБ) у больных артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями с целью ранней диагностики ХБП.

(Один экземпляр будет вклеен в амбулаторную карту №.....)

Глубокоуважаемый (ая) _____ !

В результате комплексно обследования у Вас выявлена артериальная гипертензия и метаболические нарушения. В связи с этим Вам будет проведено комплексное обследование с соответствующими стандартами, включая исследование следующих маркеров повреждения почек: цистатин С, ИЛ-6, СРБ. В настоящее время очень важна ранняя диагностика ХБП в связи с частой распространенностью данной патологии. Мы просим Вас принять участие в нашем исследовании.

Подписывая эту карту, Вы также согласитесь с тем, что в научном исследовании будут использованы общие сведения о Вас (возраст, масса тела, возможные наследственные дефекты и заболевания, сведения о вредных привычках, ряде моментов жизни и т.п.) и о Вашем заболевании.

Вы понимаете, что Ваше несогласие в участие в настоящем исследовании не повлияет на Ваше лечение. Сообщаем Вам, что данная карта одобрена в этическом комитете «Ставропольского государственного медицинского университета», который призван защищать права пациентов.

Один экземпляр подписанной Вами карты будет храниться в Вашей истории болезни и может быть востребован в любое время. Подписывая эту карту вы не отказываетесь ни от каких своих юридических прав.

участник исследования _____

прочитал (а) все вышеизложенное, понял (а) содержание. Кроме того, мне лично врачом были разъяснены цель, характер, ход и объем планируемого

научного исследования. Я получил(а) исчерпывающие и понятные мне ответы на вопросы и имел(а) достаточно времени на обдумывание решения о согласии на участие в научном исследовании. Я знаю, что по закону имею право на любом этапе отказаться от участия в научном исследовании. В связи с этим со мной были обсуждены последствия моего отказа.

Подпись участника исследования _____ *дата* _____

Подпись исследователя _____ *дата* _____

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2767701

Способ ранней диагностики эндотелиальной дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких

Патентообладатели: *Агранович Надежда Владимировна (RU), Пилипович Людмила Алексеевна (RU)*

Авторы: *Агранович Надежда Владимировна (RU), Пилипович Людмила Алексеевна (RU), Анопоченко Алёна Сергеевна (RU), Классова Айгуль Тахировна (RU), Алботова Лаура Владимировна (RU)*

Заявка № 2020141616

Приоритет изобретения 16 декабря 2020 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 18 марта 2022 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 16 декабря 2040 г.



Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю. С. Зубов