

На правах рукописи

**Курапова Марина Владимировна**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

**14.01.04 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Самара 2015**

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении  
высшего профессионального образования  
«Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Давыдкин Игорь Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Боровкова Наталья Юрьевна** - доктор медицинских наук, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, профессор кафедры

**Шутов Александр Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

Защита диссертации состоится «20» мая 2015 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171; <http://www.samsmu.ru/science/referats/2015/>).

Автореферат разослан «\_\_\_» апреля 2015 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

доктор медицинских наук, доцент

**Осадчук Алексей Михайлович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Распространенность заболеваний почек очень высока: по данным крупных исследований, у каждого десятого жителя Земли наблюдаются признаки повреждения и/или снижение функции почек [Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и соавт., 2012]. Дисфункция почек достигает примерно 13,1 % в общей популяции [NHANES III, 2002]. Результаты проведенных исследований в России показали, что снижение функции почек наблюдается от 6 % до 20 % взрослого населения, в возрасте старше 60 лет достигает 36 % [Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2009]. Почечная дисфункция у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом отмечается намного чаще и ассоциируется со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых событий [Серов В.А., Шутов А.М., Мензоров М.В., 2010; Пигарева Ю.А., Авдошина С.В., Дмитрова Т.Б. и соавт., 2012; Karalliedde J., Gnudi L., 2011]. Частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической болезнью почек выше по сравнению с общей популяцией с сохраненной почечной функцией [Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Моисеев В.С., 2013; Banerjee D., Contreras G., Jaraba I. et al., 2009; Recio-Mayoral A., Banerjee D., Streather C., Carlos Kaski J., 2011; Zyga S., Hutchison C., Stringer S. et al., 2014].

По данным официальной статистики, основной причиной гибели пациентов на додиализном и диализном этапе лечения являются сердечно-сосудистые заболевания [Смирнов А.В. и соавт., 2012; Закирова Л.Ф., Сигитова О.Н., 2013; Foley R.N., Murray A.M., Li S. et al., 2005; Matsushita K., vander Velde M., Astor B.C. et al., 2010]. В настоящее время доказано, что основной причиной прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний служат эндотелиальная дисфункция и атеросклероз [Лебедев П.А., Лебедева Е.А., Калакутский Л.И. и соавт., 2011; Erzen B., Sabovic M., Sebestjen M., Poredos P., 2007; Zyga S., Hutchison C., Stringer S. et al., 2014]. Эндотелиальная дисфункция как типовой патологический процесс является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний и их осложнений [Болевич С.Б., Войнов В.А., 2012] Связь функционального состояния эндотелия с поражением почек представляется закономерной, но является мало изученной.

### **Степень разработанности темы**

Патологическая роль эндотелиальной дисфункции описана при хроническом гломерулонефрите [Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю., 2001; Смыр К.В., 2009; Боровкова Н.Ю., Боровков Н.Н., Теплова Н.О., 2009], встречаются работы, посвященные эндотелиальной дисфункции при хроническом пиелонефрите [Леонова И.А., 2006]. Описано функциональное состояние эндотелия у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [Адеева М.А., Назарова А.В., Жданова Т.В., Казанцева Л.А., 2006; Казанцева, Л.А., 2007; Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л., Исхаков Э.Н., 2014]. Однако в доступной научной литературе встречается единичные сведения о функциональном состоянии эндотелия и у больных на ранних стадиях хронической болезни почек [Ачкасова В.В., 2008; Петрищев Н.Н., Мнускина М.М., Панина И.Ю. и

соавт., 2015]. Имеются сведения о регрессии эндотелиальной дисфункции, в том числе у больных пациентов с заболеваниями почек [Панина И.Ю., 2009; Федосеев А.Н., Кудрякова А.С., Смирнов В.В., 2013; Haghjooyejavanmard S., Nematbakhsh M., 2008]. Именно поэтому, перспективным представляется исследование состояния эндотелия на ранних стадиях хронической болезни почек, что позволит совершенствовать методы ранней диагностики и лечения. Всё выше изложенное определило цель и задачи работы.

### **Цель исследования**

Оптимизировать раннюю диагностику эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек.

### **Задачи исследования**

1. Оценить функциональное состояние эндотелия и липидный профиль у пациентов с I-III стадиями хронической болезни почек.
2. Провести корреляционный анализ между показателями эндотелиальной дисфункцией, липидным профилем и скоростью клубочковой фильтрации.
3. Оценить состояние микроциркуляции у пациентов с хронической болезнью почек с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии и установить взаимосвязь полученных результатов с маркерами повреждения эндотелия.
4. Определить наиболее информативные маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек.

### **Новизна исследования**

Проведена комплексная оценка функционального состояния эндотелия, микроциркуляции, липидного спектра у больных хронической болезнью почек I-III стадий.

Впервые разработана компьютерная программа, позволяющая с высокой степенью вероятности прогнозировать хроническую болезнь почек на ранних стадиях с учетом функционального состояния эндотелия, определенного с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (заявка № 2015610477 от 02.02.2015 г. на получение свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ).

### **Теоритическая и практическая значимость**

Установлена взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции со скоростью клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек. На основании полученных результатов предложен новый неинвазивный способ диагностики стадии хронической болезни почек, который можно использовать в скрининговом режиме до получения биохимического анализа крови на уровень креатинина, в том числе и в условия поликлиники. Подана заявка на получение свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа оценки стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия».

Результаты проведенного диссертационного исследования включены в программу практических занятий и лекционного курса для студентов VI курса

лечебного факультета кафедры госпитальной терапии с курсом трансфизиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Материалы исследования и рекомендации по оптимизации ранней диагностики хронической болезни почек внедрены в практическую работу приемного и нефрологического отделений Клиник ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, в амбулаторное звено ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника №6 Промышленного района».

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых о проблеме функционального состояния эндотелия и микроциркуляции при заболеваниях внутренних органов. Целью эмпирического этапа исследования было подтверждение гипотезы о наличии эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек. Проведение исследование одобрено в локальном комитете государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Выводы сделаны на основании оценки полученных данных с позиции доказательной медицины с использованием параметрических и непараметрических методов статистики, корреляционного и регрессионного анализов.

Проводили общеклинические методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование основных биохимических показателей сыворотки крови (общий белок, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, С-реактивный белок, общий холестерин, липидный профиль с расчетом коэффициента атерогенности, глюкоза), исследование основных показателей коагулограммы (протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген). Расчет скорости клубочковой фильтрации производился по формулам MDRD и СКД-ЕРІ с использованием почечного калькулятора.

Иммуноферментный анализ на определение количественного уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) проводили с помощью тест системы Biomedical ENDOTELIN (1-21) ЗАО «БиоХимМак». Концентрацию сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF) определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов Вектор БЕСТ, Россия. Все лабораторные методы исследования выполнены в Клиниках ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Всем обследованным рассчитывали лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) по формуле: отношение величины систолического артериального давления на лодыжке к величине систолического артериального давления на плече.

Всем обследованным проводили регистрацию лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 производства НПП «ЛАЗМА» (г. Москва) с использованием излучателя на длину волны 0,8 мкм в зоне Захарьина-Геда на предплечье. Оклюзионную пробу выполняли по общепринятой методике [Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014].

Оценивали следующие показатели: М - средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени исследований, перф. ед;  $\sigma$  - среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии, перф. ед; Kv - коэффициент вариации, %; НТ - нейрогенный тонус, отн. ед; МТ - миогенный тонус, отн. ед; ПШ – показатель шунтирования, у.е.; ИЭМ - индекс эффективности микроциркуляции, у.е.;  $A_{\max}$  - максимальная амплитуда эндотелиальных колебаний, перф.ед;  $A_{\text{сmax}}$  - максимальная амплитуда сосудистых колебаний, перф.ед;  $M_{\text{исх}}$  - среднее значение показателя микроциркуляции до окклюзии, перф.ед;  $M_{\text{окл}}$  - показатель микроциркуляции в процессе окклюзии, перф.ед;  $PM_{\text{max}}$  - максимальное значение показателя микроциркуляции ( $M+\sigma$ ) в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии, перф.ед; РКК - резерв капиллярного кровотока, %. На основании полученных данных о микроциркуляторном русле оценивали гемодинамический тип микроциркуляции [Маколкин В.И, 2004, Неймарк А.И., Кондратьева Ю.С., Неймарк Б.А., 2011].

Полученные данные рассматривали с позиции доказательной медицины [Власов В.В., Реброва Ю.О., 2010; Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012]. Статистическую обработку количественных показателей проводили с использованием программы «STATISTICA 6.0» для Windows. Массивы статистических данных с нормальным распределением представлялись в виде средних значений (М), среднеквадратичного отклонения (СКО), ошибки средней (m). Статистическая значимость различий групп проверяли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна-Уитни-Вилкосона. Критическое значение уровня достоверности р принимали меньше 0,05. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ с расчетом как параметрического (Пирсона), так и непараметрических (Спирмена, Кендалла) коэффициентов корреляции. Коэффициент корреляции считали значимым при  $p < 0,05$ . Сильными корреляционными связями считали коэффициент корреляции более 0,6, средними в интервале от 0,4 до 0,6 и слабыми – от 0,2 до 0,4.

Эффективность диагностического теста оценивали при помощи четырёхпольной таблицы сопряженности результатов [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012]. Для построения математической модели применяли регрессионный анализ с пошаговым включением и исключением.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных хронической болезнью почек имеются изменения функционального состояния эндотелия, выражающиеся нарушением вазомоторной, пролиферативной и провоспалительной функций эндотелия. Изменения показателей функционального состояния эндотелия у пациентов с хронической болезнью почек коррелируют со скоростью клубочковой фильтрации.
2. У пациентов с хронической болезнью почек отмечаются нарушение липидного обмена и увеличение жесткости сосудистой стенки, прогрессирующие по мере

снижения скорости клубочковой фильтрации.

3. У больных хронической болезнью почек нарушения микроциркуляции характеризуются снижением средней перфузии и индекса эффективности микроциркуляции. Увеличивается частота встречаемости патологических типов микроциркуляции. Выявленные нарушения прогрессируют по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

4. Параметры лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с хронической болезнью почек имеют высокую степень корреляции со скоростью клубочковой фильтрации, маркерами эндотелиальной дисфункции, а также со степенью выраженности атеросклеротического поражения периферических сосудов.

5. У пациентов с хронической болезнью почек наиболее информативными маркерами эндотелиальной дисфункции для определения стадии заболевания являются следующие показатели лазерной доплеровской флоуметрии: амплитуда колебаний в сосудистом диапазоне, индекс эффективности микроциркуляции и резерв капиллярного кровотока.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных данных обусловлена однородностью выборки участников исследования и использование современных методов, полностью соответствующим поставленным цели и задачам. В работе применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ, методы доказательной медицины с оценкой клинически значимого результата и регрессионный анализ с построением математической модели.

По теме проведенных исследований опубликовано 28 научных работ, 6 из которых – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов кандидатских и докторских диссертационных исследований. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях и конгрессах: на Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные - медицине» (Самара, 2009, 2010, 2013); на XVIII Всероссийском Конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2013); на конференции с международным участием «Молодые учёные 21 века - от современных технологий к инновациям» (Самара, 2014); XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей с международным участием «Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2014); на IX ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2014); на Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2014); на II межрегиональной конференции молодых учёных и специалистов «Медицинская наука: взгляд в будущее» (Ставрополь, 2014); на I-м международном молодежном медицинском форуме «Медицина будущего – Арктике» (Архангельск, 2014).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, пропедевтической терапии, геронтологии и гериатрии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России 20.02.2015 (протокол № 13).

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста формата А4, иллюстрирована 19 таблицами, 34 рисунками, 2-мя клиническими примерами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «характеристика изучаемых групп пациентов и методы исследования», главы собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 209 источников, из которых иностранных – 121.

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни и выполнено в рамках комплексной научной межкафедральной темы ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации темы - 01200963700.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика обследованных пациентов**

Критерии включения пациентов в исследование: полученное добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании, возраст от 18 лет до 65 лет, наличие верифицированного диагноза хроническая болезнь почек (ХБП).

Критериями исключения пациентов из исследования являлись следующие причины: сахарный диабет I и II типов, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, в том числе в анамнезе, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, скорость клубочковой фильтрации ниже 29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, системные заболевания соединительной ткани, беременность, артериальная гипертензия, онкологические заболевания, отказ пациентов от участия в исследовании.

Диагноз ХБП устанавливали при подтверждении нозологического диагноза повреждения на основании проведенных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, применяемых в нефрологической практике.

Всего в исследование включен 91 больной хронической болезнью почек. Основной причиной ХБП являлся хронический тубулоинтерстициальный нефрит (70,4%). Хронический гломерулонефрит наблюдался у обследованных пациентов в 29,4 % случаев. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКD-EPI согласно классификации ХБП (KDIGO, 2012).

- I группу составили 30 пациентов с ХБП I стадии. Средний возраст составил 43,70±2,57 года. Среди обследованных преобладали женщины – 21 (70 %), мужчин - 9 (30 %).



- II группа – 30 пациентов с ХБП II стадии со средним возрастом  $42,77 \pm 2,76$  года. Среди обследованных было 22 (73,33 %) женщины и 8 (26,67 %) мужчин.

- III группа – 31 пациент с ХБП III стадии. Средний возраст составил  $45,10 \pm 11,93$  года. Количество мужчин и женщин было 11 (21,26 %) и 20 (67,74 %) соответственно.

Контрольную группу составил 31 практически здоровый доброволец (12 мужчин и 19 женщин), средний возраст -  $43,90 \pm 1,7$  года.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование содержания молекул эндотелиального происхождения в циркулирующей крови позволяет оценить функциональное состояние эндотелия. Изучены биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Биохимические маркеры повреждения эндотелия у пациентов хронической болезнью почек

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=31)	Контрольная группа (n=31)	P
ЭТ-1, флмоль/мл	$3,61 \pm 0,50^*$	$4,61 \pm 0,65^*$	$6,43 \pm 0,55^*$	$1,42 \pm 0,30$	$p=0,052$ (I-II) $p=0,002$ (I-III) $p=0,027$ (II-III)
VEGF, пг/мл	$317,19 \pm 29,23^*$	$345,94 \pm 19,36^*$	$436,43 \pm 23,61^*$	$176,75 \pm 32,96$	$p=0,297$ (I-II) $p<0,001$ (I-III) $p<0,001$ (II-III)
Фибриноген, г/л	$3,44 \pm 0,11$	$3,73 \pm 0,12$	$4,59 \pm 0,17$	$2,89 \pm 0,09$	$p=0,455$ (I-II) $p=0,042$ (I-III) $p=0,057$ (II-III)
СРБ, мг/мл	$1,57 \pm 0,24^*$	$3,39 \pm 0,31^*$	$8,07 \pm 1,32^*$	$0,85 \pm 0,11$	$p=0,455$ (I-II) $p=0,042$ (I-III) $p=0,057$ (II-III)

Примечание. \* -  $p<0,05$  по сравнению с контрольной группой

ЭТ-1 является самым сильным вазоконстриктором в организме, который синтезируется только при стимуляции эндотелия. У больных ХБП выявлено прогрессирующее увеличение уровня ЭТ-1 по мере снижения СКФ по сравнению с группой контроля (в I группе - в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой ( $p=0,008$ ), во II группе - в 3,2 раза ( $p=0,002$ ), в III группе - в 4,5 раза ( $p<0,001$ ). VEGF является маркером пролиферативной функции эндотелия. У пациентов с ХБП наблюдалось повышение средней концентрации уровня VEGF по сравнению с контрольной группой: в I группе - на 79 % ( $p=0,006$ ), во II группе - в 2 раза ( $p<0,001$ ) и в III группе – в 2,6 раза ( $p<0,001$ ). У пациентов I и II групп средняя концентрация фибриногена в крови оставалась в пределах референсных значений (таблица 1), что было соответственно на 19 % и 29 % выше, чем в контрольной группе ( $p<0,05$ ). Среднее значение концентрации фибриногена у пациентов III группы было выше

референсных значений ( $4,59 \pm 0,17$  г/л), что, вероятнее всего, свидетельствовало о повышении коагуляционной активности. С-реактивный белок (СРБ) рассматривают как маркер провоспалительной функции эндотелия. У больных ХБП выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации СРБ в крови по сравнению с контрольной группой (таблица 1). Среднее значение СРБ у пациентов III группы составляло  $8,07 \pm 1,32$  мг/мл, что свидетельствовало о смещении равновесия в провоспалительном направлении.

Полученные достоверные отрицательные корреляционные связи СКФ и биохимических маркеров повреждения эндотелия в обследуемых группах свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия по мере прогрессирования хронической болезни почек (рисунок 1).

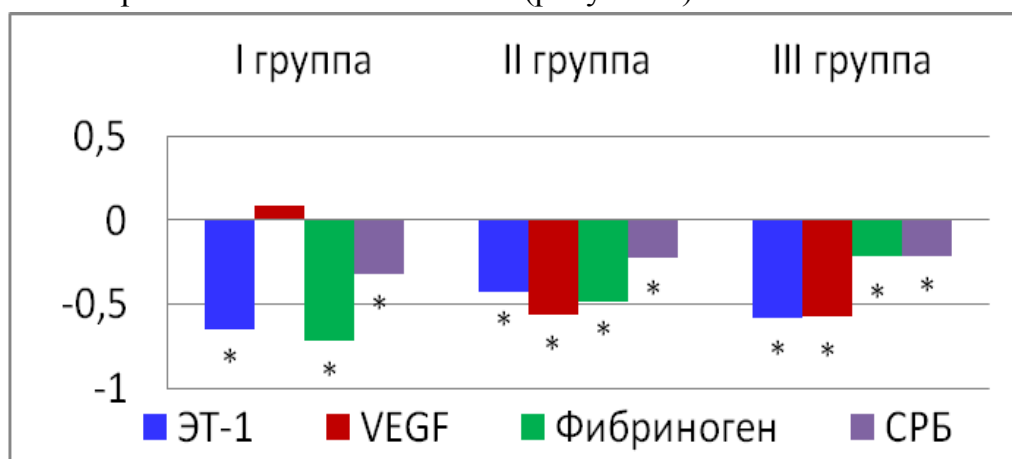


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и скорости клубочковой фильтрации

Примечание. \* -  $p < 0,05$

У больных ХБП констатируется повышение общего холестерина по сравнению с контрольной группой (в I группе – на 2 % ( $p = 0,121$ ), во II – на 14 % ( $p = 0,025$ ) и в III группе – на 17 % ( $p = 0,041$ )). Выявлено снижение уровня ХС-ЛПВП по сравнению с контрольной группой у пациентов I группы – на 15 % ( $p = 0,054$ ), во II – на 20 % ( $p = 0,024$ ) и III – на 39 % ( $p = 0,038$ ). У пациентов ХБП установлено повышение концентрации ХС-ЛПНП по сравнению с контрольной группой: в I группе – на 8 % ( $p = 0,105$ ), во II – на 34 % ( $p = 0,027$ ), в III – на 50 % ( $p = 0,039$ ). В III группе КА был в 2 раза выше ( $p = 0,024$ ) по сравнению с контрольной группой. У пациентов I-III групп существовала обратная линейная зависимость между СКФ и уровнем общего холестерина ( $r = -0,781$ ;  $r = -0,430$ ;  $r = -0,430$ ;  $p < 0,05$ , соответственно) и ХС-ЛПНП ( $r = -0,458$ ;  $r = -0,419$ ;  $r = -0,506$ ;  $p < 0,05$ , соответственно). Определена прямая направленность связи с ХС-ЛПВП на уровне тенденции ( $p = 0,079$ ) в I группе пациентов. У пациентов II и III групп выявлены достоверные прямые связи между уровнем СКФ и ХС-ЛПВП ( $r = 0,281$ ;  $r = 0,347$ ;  $p < 0,05$ , соответственно). У пациентов I-III групп обнаружена обратная корреляционная связь между СКФ и уровнем триглицеридов ( $r = -0,232$ ;  $r = -0,369$ ;  $r = -0,532$ ;  $p < 0,05$ , соответственно) и коэффициентом атерогенности ( $r = -0,672$ ;  $r = -0,699$ ;  $r = -0,590$ ;  $p < 0,05$ , соответственно). В I группе выявлено снижение

лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) на 14 % по сравнению с контрольной группой ( $p>0,05$ ), во II группе – на 28 % и III группе – 36 %. Получены прямые корреляционные зависимости между СКФ и ЛПИ в I, II и III группах ( $r=0,206$ ;  $r=0,218$ ;  $r=0,221$ ;  $p<0,05$ , соответственно).

Положение о системности эндотелиальной дисфункции определяет возможность исследования вазомоторных реакций микроциркуляторного русла кожи с последующей экстраполяцией результатов на всю сосудистую систему [Петрищев Н.Н., 2005]. Метод ЛДФ имеет неоспоримое преимущество перед другими методиками исследования микроциркуляции за счет высокой чувствительности к изменениям в микроциркуляторном русле [Неймарк А.И. с соавт., 2011; Крупаткин А.И., Сидоров В.В., 2014]. Расчетные параметры базального кровотока дают общую оценку состояния микроциркуляции у больных хронической болезнью почек. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Базальный кровоток больных хронической болезнью почек

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=31)	Контрольная группа(n=31)	P
M, перф.ед.	4,09±0,23*	3,90±0,17*	3,45±0,31*	4,95±0,36	p=0,455 (I-II) p=0,042 (I-III) p=0,057 (II-III)
σ, перф.ед.	0,89±0,22	0,93±0,13*	1,60±0,21*	0,71±0,13	p=0,842 (I-II) p<0,001 (I-III) p<0,001 (II-III)
Kv, %	21,70±5,76*	23,84±4,74*	46,38±4,60*	14,34±4,23	p=0,530 (I-II) p<0,001 (I-III) p=0,002 (II-III)

Примечание. \*-  $p<0,05$  по отношению к контрольной группе

При анализе базального кровотока по результатам ЛДФ выявлено снижение средней перфузии в микроциркуляторном русле (M) у пациентов с ХБП по сравнению с контрольной группой: в I группе – на 17 % ( $p=0,013$ ), во II группе – на 21 % ( $p=0,001$ ), в III группе – на 30 % ( $p=0,017$ ), что, вероятно, ассоциировано с повышением тонуса резистивных сосудов. Увеличение среднего квадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока от значения показателя средней перфузии ( $\sigma$ ), в обследуемых группах (в I группе – на 25 % ( $p=0,072$ ), во II группе – на 31 % ( $p=0,007$ ), в III группе – в 2,3 раза ( $p=0,008$ )) по сравнению с контрольной группой ассоциировано с интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляторного русла. Коэффициент вариации (Kv) был увеличен у пациентов с ХБП по сравнению с контрольной группой в I группе – на 17 % ( $p=0,070$ ), во II группе – на 21 % ( $p=0,021$ ), в III группе – в 3,2 раза ( $p<0,001$ ), что обусловлено усилением нейрогенного и миогенного тонусов сосудов в результате активации эндотелиальной секреции. Выявлены прямые корреляционные зависимости между M и СКФ в I, II и III группах ( $r=0,596$ ;  $r=0,498$ ;  $r=0,750$ ;  $p<0,05$ , соответственно). Получены достоверные отрицательные

корреляционные взаимосвязи между  $\sigma$  и СКФ. Обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи между Kv и СКФ в I, II и III группах ( $r=-0,667$ ;  $r=-0,276$ ;  $r=-0,438$ ;  $p<0,05$ , соответственно).

Влияние активных и пассивных факторов на поток крови вызывают модуляцию перфузии и регистрируются в виде сложного колебательного процесса. Состояние функционирования определенных механизмов контроля перфузии оценивается по величинам амплитуд колебаний микроциркуляции в конкретных частотных диапазонах с использованием вейвлет-преобразования. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=31)	Контрольная группа (n=31)	p
$A_{\text{Эmax}}$ , перф.ед.	0,80±0,09*	0,67±0,17*	0,63±0,12*	1,17±0,15	p=0,029 (I-II) p=0,019 (I-III) p=0,056 (II-III)
$A_{\text{сmax}}$ , перф.ед.	0,11±0,01*	0,14±0,01*	0,17±0,02*	0,09±0,004	p=0,069 (I-II) p=0,039 (I-III) p=0,071 (II-III)
НТ, отн.ед.	2,91±0,15	2,61±0,13*	2,51±0,10*	2,95±0,09	p=0,413 (I-II) p=0,035 (I-III) p=0,317 (II-III)
МТ, отн.ед.	5,07±0,23	5,39±0,27*	5,49±0,27*	4,94±0,25	p=0,104 (I-II) p=0,033 (I-III) p=0,168 (II-III)
ПШ, у.е.	1,74±0,12	2,00±0,16*	2,18±0,10*	1,68±0,09	p=0,037 (I-II) p=0,049 (I-III) p=0,056 (II-III)
ИЭМ, у.е.	2,22±0,12*	2,11±0,10*	1,81±0,15*	2,62±0,13	p<0,001 (I-II) p=0,001 (I-III) p=0,007 (II-III)

Примечание. \* -  $p<0,05$  по отношению к контрольной группе

У пациентов с ХБП наблюдалось достоверное снижение максимальной амплитуды эндотелиальных колебаний ( $A_{\text{Эmax}}$ ) по сравнению с группой контроля (в I группе – на 32 % ( $p=0,038$ ), во II группе – на 43 % ( $p=0,046$ ) и в III группе – на 46 % ( $p=0,019$ )). Полученная прямая корреляционная зависимость между СКФ и  $A_{\text{Эmax}}$  ( $r=0,542$ ;  $r=0,643$ ;  $r=0,689$ ;  $p<0,05$ , соответственно) свидетельствовала об ЭД при прогрессировании ХБП. При сравнении показателей больных ХБП с контрольной группой в I группе отмечено увеличение максимальной амплитуды сосудистых колебаний ( $A_{\text{сmax}}$ ) на 22 % ( $p=0,045$ ), во II и III группах показатель был достоверно выше на 56 % и 89 %, соответственно ( $p<0,001$ ). Корреляции между СКФ и  $A_{\text{сmax}}$  ( $r=-$

0,715;  $r=-0,581$ ;  $r=-0,748$ ;  $p<0,05$  соответственно) носили обратный линейный характер в обследуемых группах. В I, II и III группах показатель НТ был ниже по сравнению с контрольной группой на 2 % ( $p=0,194$ ), 12 % ( $p=0,042$ ) и 18 % ( $p=0,024$ ), соответственно. Выявлено повышение показателя миогенного тонуса (МТ) у больных ХБП по сравнению с контрольной группой (в I группе – на 3 % ( $p=0,130$ ), во II – на 9 % ( $p=0,034$ ) и в III – на 11 % ( $p=0,042$ )), что свидетельствует о снижении амплитуды мышечных колебаний. У пациентов с ХБП отмечено увеличение показателя шунтирования (ПШ) по сравнению с контрольной группой, в I группе – на 5 % ( $p=0,136$ ), во II группе – на 19 % ( $p=0,015$ ), в III группе – на 32 % ( $p=0,029$ ). Индекс эффективности микроциркуляторного русла (ИЭМ) у пациентов с ХБП снижался по сравнению с контрольной группой: в I группе – на 15 % ( $p=0,039$ ), во II группе – на 19 % ( $p=0,048$ ), в III группе – на 54 % ( $p=0,045$ ). Выявлена прямая корреляционная зависимость между СКФ и ИЭМ ( $r=0,310$ ;  $r=0,233$ ;  $r=0,726$ ;  $p<0,05$ , соответственно).

При оценке суммарной частоты встречаемости спастического и застойно-стазического типов микроциркуляции отмечается нарастание их распространенности в зависимости от снижения скорости клубочковой фильтрации: в I группе – у 5 из 30 человек (16,67 %), среди пациентов II группы – у 11 из 30 человек (36,67 %), в III группе – у 19 из 31 обследованных (61,3 %). Наличие у пациентов патологических типов микроциркуляторных нарушений связано с худшим прогнозом по развитию сердечно-сосудистых заболеваний [Маколкин В.И., 2004]. Увеличение частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции может быть расценено как истощение компенсаторных возможностей к вазодилатации.

### **Корреляционные взаимодействия показателей ЛДФ-граммы со стадией ХБП и биохимическими маркерами функции эндотелия**

У пациентов I-III групп получена обратная зависимость между средней перфузией и уровнем ОХ ( $r=-0,446$ ;  $r=-0,573$ ;  $r=-0,763$ ;  $p<0,05$ , соответственно) (рисунок 2). Выявлены прямые корреляционные зависимости между концентрацией общего холестерина и  $\sigma$  ( $r=0,223$ ;  $r=0,608$ ;  $r=0,617$ ;  $p<0,05$ , соответственно в I, II и III группах) и коэффициентом вариации ( $r=0,464$ ;  $r=0,588$ ;  $r=0,537$ ;  $p<0,05$  соответственно в I, II и III группах). Во всех группах отмечена сильная отрицательная корреляционная взаимосвязь между концентрацией ОХ и показателем  $A_{\text{Эmax}}$  ( $r=-0,753$ ;  $r=-0,721$ ;  $r=-0,718$ ;  $p<0,05$ , соответственно), прямая достоверная линейная связь между концентрацией общего холестерина и показателем  $A_{\text{Сmax}}$  ( $r=0,763$ ;  $r=0,700$ ;  $r=0,742$ ;  $p<0,05$ , соответственно). Иными словами, чем выше ОХ, тем выше максимальная частота в сосудистом диапазоне. Корреляции между концентрацией ОХ и НТ ( $r=-0,636$ ;  $r=-0,621$ ;  $r=-0,537$ ;  $p<0,05$ , соответственно) носили обратный линейный характер во всех группах пациентов с ХБП. Показана прямая достоверная линейная связь между концентрацией общего холестерина и значением МТ ( $r=0,559$ ;  $r=0,717$ ;  $r=0,390$ ;  $p<0,05$ , соответственно). У пациентов II и III групп выявлены достоверные прямые связи между концентрацией ОХ и ПШ ( $r=0,228$ ;  $r=0,506$ ;  $p<0,05$ , соответственно). В I и III группах отмечалась обратная линейная зависимость между

уровнем ОХ и ИЭМ ( $r=-0,348$ ;  $r=-0,402$ ;  $p<0,05$ , соответственно) и РКК ( $r=-0,200$ ;  $r=-0,486$ ;  $p<0,05$  соответственно). Нами не выявлена связь между уровнем общего холестерина и показателями ИЭМ и РКК ( $p>0,05$ ) у пациентов II группы.

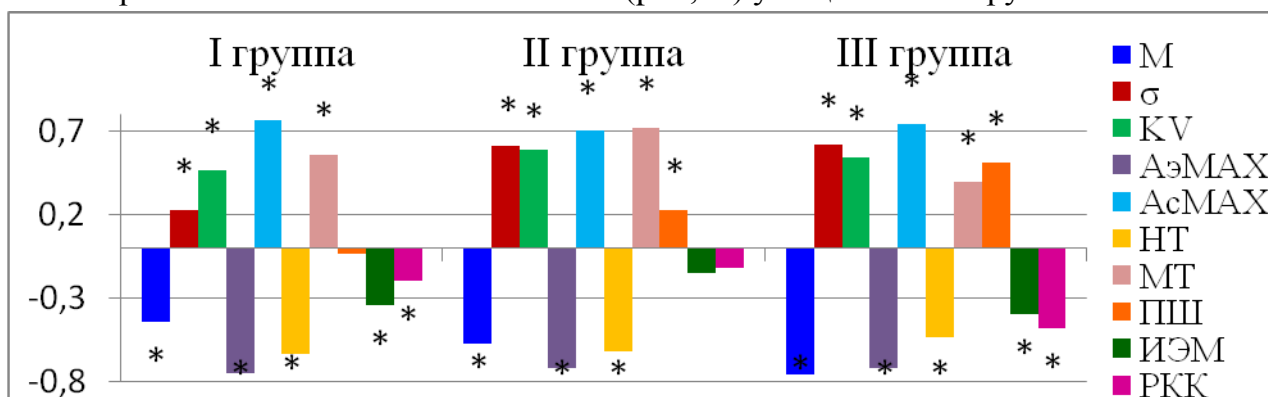


Рисунок 2. Корреляционная взаимосвязь общего холестерина и показателей лазерной доплеровской флоуметрии в группах

Примечание. \* -  $p<0,05$

Результаты корреляционного анализа биохимических маркеров функционального состояния эндотелия и показателей ЛДФ-граммы представлены в таблице 4.

Таблица 4. Корреляции между биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и показателями ЛДФ

Показатель	ЭТ-1, флмоль/мл		Фибриноген, г/л		VEGF, пг /мл		СРБ, мг/л	
	г	Р	г	р	г	Р	г	Р
М, перф.ед.	-0,517*	0,037	-0,599*	0,017	-0,508*	0,046	-0,728*	0,027
σ, перф.ед.	0,485*	0,043	0,506*	0,028	0,451*	0,049	0,642*	0,050
Кv, %	0,418*	0,025	0,515*	0,042	0,472*	0,016	0,720	0,038
Аэmax, перф.ед.	-0,387*	0,045	-0,299*	0,036	-0,420*	0,043	-0,345*	0,025
Асmax, перф.ед.	0,506*	0,038	0,582*	0,037	0,407*	0,042	0,692*	0,016
НТ, отн.ед.	-0,528*	0,024	-0,368*	0,028	-0,371*	0,036	-0,336*	0,026
МТ, отн.ед.	0,521*	0,022	0,427*	0,031	0,218*	0,047	0,405*	0,035
ПШ, у.е.	0,408*	0,038	0,289*	0,012	0,309	0,028	0,475*	0,047
ИЭМ, у.е.	-0,512*	0,042	-0,291*	0,019	-0,123	0,053	-0,290*	0,014
РКК, %	-0,231*	0,034	-0,298*	0,002	-0,257*	0,033	-0,424*	<0,0001

Примечание. \* -  $p<0,05$

Полученные достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателем средней перфузии и ЭТ-1, фибриногеном, VEGF и СРБ (таблица 4) у пациентов с ХБП свидетельствовали о снижении скорости кровотока по мере прогрессирования нарушений функционального состояния эндотелия. По мере увеличения уровня фибриногена, VEGF и СРБ наблюдалось усиление активных механизмов микроциркуляции, что подтверждалось наличием достоверной положительной корреляционной взаимосвязи данных значений с коэффициентом

вариации (таблица 4). Нарастание дисфункции эндотелия у пациентов с ХБП связано с прогрессирующим ухудшением перфузии микроциркуляторного русла, преимущественно за счет снижения вазодилатирующей способности эндотелия, проявляющейся в снижении показателя  $A_{э_{max}}$ . При этом наиболее тесная связь с данным показателем микроциркуляции отмечена у VEGF и эндотелина-1 (таблица 4). Наиболее тесная связь с  $A_{с_{max}}$  выявлена у фибриногена и СРБ (таблица 4), что говорит об увеличении максимальной амплитуды сосудистых колебаний при наличии маркеров воспаления. Иными словами, повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с ХБП I, II и III стадиями ассоциировано с ухудшением микроциркуляции, а именно – со снижением перфузии тканей, активацией регуляторных механизмов на уровне микроциркуляторного русла. Полученные достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателем НТ и ЭТ-1, фибриногеном, VEGF и СРБ (таблица 4) у пациентов с ХБП свидетельствуют о повышении нейрогенного тонуса сосудов по мере прогрессирования нарушений функционального состояния эндотелия. Наиболее тесная связь отмечается между РКК и ЭТ-1 как показателем вазомоторной функции эндотелия. У пациентов с ХБП отмечается наличие достоверной положительной корреляционной взаимосвязи между ЭТ-1 и показателем МТ (таблица 4), что свидетельствует об уменьшении мышечных колебаний стенки сосудов в ответ на вазоконстрикцию.

ПШ увеличивался в ответ на повышение концентрации биохимических маркеров повреждения эндотелия, причем наиболее тесная взаимосвязь выявлена с показателями эндотелина-1 и СБР (таблица 4). Иными словами, чем более выражен спазм сосудов, тем выше показатель шунтирования вследствие компенсаторной реакции. Несмотря на это, индекс эффективности микроциркуляторного русла снижался в ответ на вазоконстрикцию, что подтверждается наличием отрицательной корреляции между ЭТ-1 и ИЭМ (таблица 4). Полученная достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателем ИЭМ и фибриногеном и СРБ (таблица 4) у пациентов с ХБП свидетельствует о влиянии воспалительной реакции на индекс эффективности микроциркуляторного русла.

Полученные достоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателем средней перфузии и ЭТ-1, фибриногеном, VEGF и СРБ (таблица 4) у пациентов с ХБП свидетельствуют о снижении резерва капиллярного кровотока по мере прогрессирования нарушений функционального состояния эндотелия. Наиболее тесная связь отмечалась между РКК и маркерами системного воспаления СБР и фибриногеном. Таким образом, нарушения функционального состояния эндотелия коррелируют с данными лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с ХБП.

#### **Возможности прогнозирования скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек по данным лазерной доплеровской флоуметрии с использованием математической модели**

Для построения математической модели расчета скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек применяли множественную

линейную регрессию с пошаговым включением и исключением предикторов. В качестве предикторов использовались показатели ЛДФ, гендерный признак и возраст. Показатели ЛДФ, имевшие скошенное вправо распределение предварительно логарифмировали, стабилизируя тем самым дисперсию и приводя закон их распределения ближе к нормальному. Поскольку параметры ЛДФ взаимосвязаны между собой и имеют высокий коэффициент корреляции, то модель может быть неустойчивой, так как математические предпосылки линейной регрессии предсказывают независимость показателей между собой.

В качестве меры взаимосвязи предикторов рассчитывали показатель полилинейности (VIF), который должен быть меньше 2. Проведя несколько вариантов регрессии, мы выбрали наиболее полную и устойчивую модель. Основные характеристики полученной математической модели приведены в таблице 5. Коэффициент детерминации, рассчитанной нами математической модели, равен 0,71.

Таблица 5. **Математическая модель прогнозирования скорости клубочковой фильтрации на основании показателей ЛДФ и возраста**

Предиктор	Коэффициент для предикторов	Стандартная ошибка	VIF	p	Стандартизированные коэффициенты регрессии
Свободный предиктор	89,84	34,48	-	0,011	-0,22
Возраст, лет	-0,48	0,17	1,75	0,007	-0,56
Ac <sub>max</sub> , перф.ед	-555,69	82,73	1,89	0,000	0,12
ИЭМ, у.е.	5,63	3,00	1,11	0,065	0,16
LgРКК	12,73	5,28	1,24	0,018	-0,22

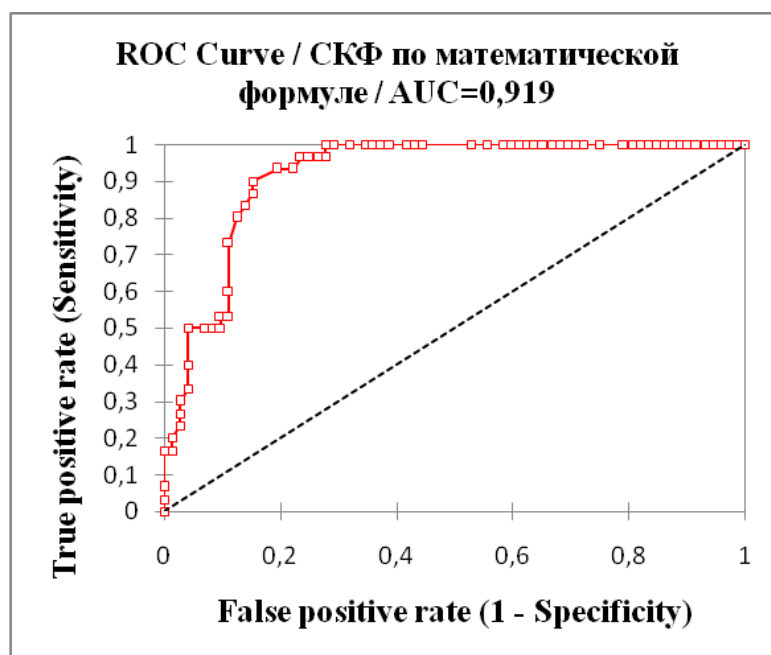
Таким образом, расчет СКФ по показателям ЛДФ и возрасту можно представить в виде следующей формулы:

$$\text{СКФ} = 89,84 - 0,48 \times \text{Возраст} - 555,69 \times \text{Ac}_{\text{max}} + 5,63 \times \text{ИЭМ} + 12,73 \times \text{lg(РКК)}$$

Процесс расчета скорости клубочковой фильтрации с помощью математической формулы с использованием данных ЛДФ достаточно трудоемкий. Для максимальной адаптации использования предложенного метода в практической деятельности участкового врача нами была разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа оценки стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия», позволяющая быстро рассчитать стадию хронической болезни почек.

На рисунке 3 представлена ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность расчёта скорости клубочковой фильтрации по полученной математической модели. Площадь под кривой (area under curve - AUC) составила 0,919, что говорит о высокой чувствительности и специфичности данного показателя для определения стадии ХБП. Для выбранной точки разделения чувствительность составила 81,3 %, специфичность – 72,8 %.





**Рисунок 3. ROC-кривая расчёта скорости клубочковой фильтрации по полученной математической модели**

Таким образом, располагая аппаратом «ЛАКК-2» и программой для ЭВМ «Оценка стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия», в условиях поликлиники можно сравнительно быстро и неинвазивно с большой долей вероятности определять стадию ХБП.

У обследованных пациентов выявлено повышение уровня общего холестерина и атерогенных липопротеинов выше референсных значений у пациентов хронической болезнью почек III стадии, что не противоречит литературным данным [Ачкасова В.В., 2008]. В проведенном нами исследовании выявлено достоверное повышение концентрации ЭТ-1 у пациентов с ХБП по сравнению с группой контроля, выраженность которого нарастает по мере снижения скорости клубочковой фильтрации ( $r=-0,547$ ;  $p=0,047$ ). Полученные данные согласуются с исследованиями отечественных учёных [Ачкасова В.В., 2008; Смирнов А.В. и соавт., 2011] и свидетельствуют о нарушении вазомоторной функции эндотелия у пациентов с хронической болезнью почек. Из-за повышения концентрации эндотелина-1 формируется выраженный вазоспазм, что служит причиной развития ишемии, вследствие системного изменения состояния микроциркуляторного русла [Смирнов А.В., Петрищев Н.Н., Панина И.Ю. и соавт., 2011].

ЭД предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, поэтому оценка функции эндотелия имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Развитие новых методов диагностики функционального состояния эндотелия является одной из важнейших задач современной науки. К непрямым методам изучения функционального состояния эндотелия можно отнести лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ). Применение ЛДФ может повысить качество диагностики заболеваний при ранних проявлениях [Козлов В.И. и соавт., 2015]. Изучение микроциркуляторного русла у пациентов с хронической болезнью почек

необходимо для разработки новых прогностических и терапевтических подходов [Шишкин А.Н., Кирилук Д.В., 2005]. Таким образом, у больных ХБП отмечается единство процессов микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Это имеет большое значение в патогенезе прогрессирования хронической болезни почек и выработке новых диагностических критериев.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Выводы**

1. У больных хронической болезнью почек обнаружена эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением вазомоторной, пролиферативной, провоспалительной функций эндотелия. Наиболее выраженные изменения функционального состояния эндотелия выявлены у пациентов III стадии хронической болезни почек. Биохимические показатели функционального состояния эндотелия имеют обратную корреляционную зависимость со скоростью клубочковой фильтрации.
2. У пациентов хронической болезнью почек II и III стадий выявлены нарушения липидного обмена. Отмечено ускорение процесса атерогенеза у пациентов хронической болезнью почек на начальных стадиях, что проявлялось поражением периферических артерий. Величина лодыжечно-плечевого индекса была достоверно ниже у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению со здоровыми: в I стадии – на 14 %, во II стадии – на 28 % и в III стадии – на 36 %.
3. По мере прогрессирования хронической болезни почек отмечены нарушения в микроциркуляторном русле, проявляющиеся снижением показателей средней перфузии и индекса эффективности микроциркуляции. Обнаружено увеличение частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции у пациентов с хронической болезнью почек I стадии – у 5 из 30 человек (16,67 %), II стадии – у 11 из 20 больных (36,67 %), в III стадии – у 19 из 31 обследованных (61,3 %), что свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей к вазодилатации и развитию гипореактивности в ответ на прогрессирование эндотелиальной дисфункции.
4. У пациентов с хронической болезнью почек I-III стадий микроциркуляторные нарушения, выявленные с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии, тесно взаимосвязаны со степенью выраженности атеросклеротического поражения периферических сосудов, с изменениями маркеров дисфункции эндотелия, а также скоростью клубочковой фильтрации.
5. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии: максимальная амплитуда сосудистых колебаний, эффективность микроциркуляторного русла, резерв капиллярного кровотока – являются наиболее информативными для неинвазивного определения скорости клубочковой фильтрации с помощью программы ЭВМ «Программа оценки стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия».

### **Практические рекомендации**

1. Пациентам с хронической болезнью почек на начальных стадиях заболевания необходимо проводить оценку микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии для своевременного выявления нарушений. Рекомендуется использовать параметры средней перфузии (менее  $3,90 \pm 0,17$  перф.ед), амплитуды колебаний в сосудистом (более  $0,14 \pm 0,01$  перф.ед.) и эндотелиальном (менее  $0,80 \pm 0,09$  перф.ед.) диапазонах и индекс эффективности микроциркуляторного русла ( $2,22 \pm 0,12$  у.е.).
2. У пациентов с хронической болезнью почек на начальных стадиях заболевания необходимо определять уровень общего холестерина с расчетом коэффициента атерогенности и лодыжечно-плечевой индекс. Повышение коэффициента атерогенности более 2,53 и снижение лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9 следует расценивать как предиктор высокого риска развития атеросклероза.
3. В практической деятельности врача на амбулаторном этапе для неинвазивного определения стадии хронической болезни почек возможна оценка скорости клубочковой фильтрации с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии и программы для ЭВМ «Программа оценки стадии хронической болезни почек на основании функции эндотелия», разработанной для аппарата «ЛАКК-2».

**Перспективы дальнейшей разработки темы** диссертационного исследования имеют важное научно-практическое значение в понимании патогенеза прогрессирования хронической болезни почек и включают в себя следующие направления: оценка функционального состояния эндотелия и микроциркуляции у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией, в том числе у пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Состояние коагуляционного гемостаза у больных с терминальной ХПН до и после трансплантации почки [Текст] / И.Л. Давыдкин, А.В. Селезнев, М.В. Жуйкова (М.В. Курапова), С.И. Попова, А.В. Колсанов // Труды 4-го международного форума «Актуальные проблемы современной науки». Естественные науки. Часть 24. Секция: медицинские науки. - Самара, 2008. – С. 34-37.
2. Система гемостаза у больных с терминальной ХПН до и после трансплантации почки [Текст] / И.Л. Давыдкин, А.В. Колсанов, А.В. Селезнев, М.В. Жуйкова (М.В. Курапова), С.И. Попова // Актуальные вопросы терапии и восстановительной медицины: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора А.М. Корепанова. – Ижевск, 2009. - С. 187-189.
3. Жуйкова, М.В. (Курапова М.В.) Изменения в системе гемостаза у больных с терминальной хронической недостаточностью до и после трансплантации почки [Текст] / М.В. Жуйкова (М.В. Курапова) // Молодые ученые – медицине: материалы региональной конференции дипломированных специалистов. – Самара, 2009. - С. 92-95.

4. Давыдкин, И.Л. Особенности гемостаза у больных терминальной ХПН в сочетании с вирусным гепатитом после трансплантации почки [Текст] / И.Л. Давыдкин, А.В. Селезнев, М.В. Жуйкова (М.В. Курапова) // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». - 2009. - Т. 11. - № 2. - С. 87-88.
5. Жуйкова, М.В. (Курапова М.В.) Система гемостаза у больных с терминальной ХПН, получающих заместительную почечную терапию с помощью программного гемодиализа до и после трансплантации почки [Текст] / М.В. Жуйкова (М.В. Курапова) // Непрерывное профессиональное образование – залог повышения качества медицинской помощи в первичном звене: сборник работ научно-практической конференции. – Самара, 2010. - С. 111-115.
- 6. Давыдкин, И.Л. Состояние системы гемостаза при осложнениях после трансплантации почки [Текст] / И. Л. Давыдкин, А.В. Селезнев, М.В. Жуйкова (М.В. Курапова), Н.С. Козлова // Вестник Российского университета дружбы народов – Москва. - 2010. - №3. - С. 126-128.**
7. Влияние диализного возраста на красную кровь до и после трансплантации почки [Текст] / М.В. Жуйкова (М.В. Курапова), А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, С.И. Попова, А.В. Селезнев [и др.] // От самооценки к системному решению проблем: сборник научных работ научно-практической конференции - Самара, 2011. - С. 87-89.
8. Эндотелиальная дисфункция и кардиоренальный континуум [Текст] / Е.П. Ромашева, А.Р. Низямова, С.И. Попова, М.В. Жуйкова (М.В. Курапова), В.С. Куваев [и др.] // От самооценки к системному решению проблем: сборник научных работ научно-практической конференции. – Самара, 2011. – С. 216-217.
9. Влияние диализного возраста на красную кровь и систему гемостаза у больных хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, С.И. Попова, А.В. Колсанов, И.Л. Давыдкин // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. - 2011. - № 3. - С. 10-13.
10. Особенности микроциркуляторного русла у больных хронической почечной недостаточностью [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, С.И. Попова, И.Л. Давыдкин // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. - 2012. - № 1. - С. 5-7.
11. Изменение гемомикроциркуляторного русла при хронической болезни почек [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, Л.А. Рогозина, И.Л. Давыдкин // От модернизации к развитию: сборник работ научно-практической конференции, посвященной 65-летию поликлиники. - Самара, 2013. - С. 160.
12. Курапова, М.В. Изменение микроциркуляторного русла при хронической болезни почек [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, И. Л.Давыдкин // Актуальные вопросы полиморбидной патологии в клинике внутренних болезней: сборник тезисов 5-й Международной научно-практической конференции.- Белгород, 2013. - С. 67-68.

13. Курапова, М.В. Гемоциркуляция при хронической болезни почек [Текст] / М.В. Курапова // Молодые ученые - медицине: материалы докладов Всероссийской конференции дипломированных специалистов. – Самара, 2013. - С. 80-83.
14. Курапова, М.В. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек [Текст] / М. В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, И.Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2013. -Т. 15. - № 3-6. - С. 1823-1826.
15. Курапова, М.В. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова // Аспирантский вестник Поволжья. - 2013. - № 1-2. - С. 55-58.
16. Низямова, А.Р. Роль состояния эндотелия у больных ХПН на программном гемодиализе (обзор литературы) [Текст] / А.Р. Низямова, М.В. Курапова, Е.П. Ромашева // Аспирантский вестник Поволжья. - 2013. - № 1-2. - С. 65-67.
17. Низямова, А.Р. Влияние гемодиализа на состояние эндотелия у больных хронической болезнью почек [Текст] / А.Р. Низямова, М.В. Курапова, Е.П. Ромашева // Аспирантский вестник Поволжья. - 2013. - №5-6. - С. 57-59.
18. Низямова, А.Р. Оценка вазомоторной функции эндотелия у больных хронической болезнью почек V стадии [Текст] / А.Р. Низямова, М.В. Курапова, Е.П. Ромашева, И.Л. Давыдкин // Сохранение здоровья населения России - современная стратегия медицины: сборник работ научно-практической конференции. – Самара, 2014. - С. 196.
19. Курапова, М.В. Маркеры повреждения эндотелиальных клеток при хронической болезни почек [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, И.Л. Давыдкин // Сохранение здоровья населения России - современная стратегия медицины: сборник работ научно-практической конференции. – Самара, 2014. - С. 136.
20. Курапова, М.В. Характеристика базального кровотока у больных хронической болезнью почек [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева, И.Л. Давыдкин // Международный научно-исследовательский журнал. - 2014. -№ 3-4 (22). - С. 80-81.
21. Низямова, А.Р. Состояние микроциркуляции больных хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе [Текст] / А.Р. Низямова, М.В. Курапова, Е.П. Ромашева, И.Л. Давыдкин //Международный научно-исследовательский журнал. - 2014. - № 3-4 (22). - С. 96-97.
22. Курапова, М.В. Функциональное состояния эндотелия у пациентов хронической болезнью почек [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье: сборник работ XVII всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием). - Санкт-Петербург, 2014. - С. 250-251.
23. Низямова, А.Р. Уровень эндотелина-1 у пациентов хронической болезни почек V стадии [Текст] / А.Р. Низямова, М.В. Курапова, Е.П. Ромашева // Достижения и

перспективы развития медицинской науки: материалы IX ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе, 2014. - С.38.

24. Курапова, М.В. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе хронической болезни почек [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева // Достижения и перспективы развития медицинской науки: материалы IX ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе, 2014. - С.26.

25. Курапова, М.В. Функциональное состояние эндотелия у больных хронической болезнью почек I-III стадий [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова // Медицинская наука: взгляд в будущее: материалы II межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. – Ставрополь, 2014. - С.56-58.

26. Курапова, М.В. Оценка функционального состояния эндотелия у пациентов хронической болезнью почек I-III стадий [Текст] / М.В. Курапова, А.Р. Низямова// Медицина будущего – Арктике: материалы I Международного молодежного медицинского форума. – Архангельск, 2014. – С. 110-111.

27. Курапова, М.В. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у пациентов с хронической болезнью почек [Текст] / М.В. Курапова // Молодые учёные 21 века – от современных технологий к инновациям: материалы конференции с международным участием. – Самара, 2014. - С. 76-79.

**28. Ромашева, Е.П. Оценка состояния эндотелия у пациентов хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом [Текст]/ Е.П. Ромашева, А.Р. Третьякова, М.В. Курапова, И.Л. Давыдкин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2014. - Том 16. - №5 4). - С.1312-1316.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Кv – коэффициент вариации  
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста  
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия  
M – средняя перфузия за время обследования  
MT – миогенный тонус  
НТ – нейрогенный тонус  
ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции  
ПШ – показатель шунтирования  
ПМ – показатель микроциркуляции  
РКК – резерв капиллярного кровотока  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 $\sigma$  – среднее колебание перфузии относительно среднего значения M  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЭД – эндотелиальная дисфункция  
ЭТ-1 – эндотелин-1  
A<sub>cmax</sub> – максимальная амплитуда сосудистых колебаний  
A<sub>эмaк</sub> – максимальная амплитуда эндотелиальных колебаний  
СРБ – С-реактивный белок

Курапова Марина Владимировна

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

**14.01.04 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Формат 60x80/16. Объем 1 усл. печ. л. Тираж 100 экз.

Бумага офсетная. Печать оперативная.

Отпечатано в ООО «Типография ЦПР»

443013, г. Самара, Московское шоссе, 3.