

**ГОУ “ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО”**

УДК: 616.61-036.12

на правах рукописи

ЮСУПОВА МАНЗУРА ХАМЗААЛИЕВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ПОЧЕК ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ**

Диссертация

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Ю.А. Шокиров

Душанбе-2020

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика работы.....	8
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Хроническая болезнь почек: определение, клиника, диагностика, факторы риска.....	12
1.2. Цереброваскулярная недостаточность при хронической болезни почек.....	20
Глава 2. Материал и методы исследования.....	28
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	28
2.2. Методы исследования.....	31
Глава 3. Клинико-функциональные особенности больных с додиализными стадиями и терминальной хронической почечной недостаточностью.....	35
3.1. Клинико-функциональная характеристика больных с различными стадиями (с3 А, с3 Б, 4, 5) хронической болезни почек.....	35
Глава 4. Инструментальная диагностика энцефалопатии и когнитивные нарушения при различных стадиях хронической болезни почек.....	48
4.1. Частота развития и факторы риска развития энцефалопатии.....	48
4.2. Клинические проявления энцефалопатии.....	55
4.4. Глазное дно при различных стадиях хронической болезни почек.....	58

4.5. Электро-энцефалографическое исследование при различных стадиях хронической болезни почек.....	60
4.6. Ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга при различных стадиях хронической болезни почек.....	63
Обсуждение результатов.....	68
Заключение.....	75
Список литературы.....	77

Список сокращений и условных обозначений

АГ	-	Артериальная гипертензия
АД	-	Артериальное давление
ВСА	-	Внутренняя сонная артерия
ГБ	-	Гипертоническая болезнь
ДЭ	-	Дисциркуляторная энцефалопатия
ИР	-	Индекс резистентности
КН	-	Когнитивные нарушения
КОС	-	Кислотно-основное состояние
КР	-	Канальцевая реабсорбция
КФ	-	Клубочковая фильтрация
МД	-	Минутный диурез
ОСА	-	Общая сонная артерия
ПА	-	Позвоночная артерия
ПИ	-	Индекс пульсации
ПТГ	-	Паратгормон
СКФ	-	Скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	-	Сердечно-сосудистые заболевания
ТИА	-	Транзиторная ишемическая атака
УЗДГ	-	Ультразвуковая доплерография
ФР	-	Фактор риска
ХБП	-	Хроническая болезнь почек
ХПН	-	Хроническая почечная недостаточность

Введение

Актуальность и необходимость проведения исследований по теме диссертации.

Хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространенная нозология, способствующая необратимому угасанию почечной функции, или ранним жизнеугрожающим осложнениям. Распространённость ХБП I-V стадии в общей популяции в разных странах мира колеблется от 10 до 16% [Ермоленко, В.М., 2000; Асеева Ю.Ю., 2011; Захаров В.В., 2017; Diez С., 2010], что позволило включить ХБП в группу заболеваний, которые стали причиной эпидемии неинфекционных болезней среди взрослого населения в конце 20 и в начале 21 века [Мухин Н.А., 2016].

При ХБП в патологический процесс вовлекаются все органы и ткани, неизбежно вызывая различного рода осложнения.

По данным Фрамингемского исследования сердечно-сосудистые заболевания диагностированы у 64% больных со сниженной функцией почек при сравнении с лицами без почечной патологии [Мартынов С.А., 2006; Смирнов Н.О., 2010]. Формирование ХБП ассоциируется с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии в виде нарастания артериальной гипертензии, развития гипертрофии и снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), увеличения частоты острых и хронических форм ИБС, инсульта, когнитивных нарушений, а также ряда метаболических сдвигов - снижение концентрации альбумина сыворотки крови, увеличение концентрации мочевой кислоты, дислипидемии. Взаимосвязь между изменениями почек и сердечно-сосудистой системы, привели к заключению о наличии своеобразной клинико-патогенетической общности - кардиоренального континуума [Кутырина И.М., 2000; Дядык А.И., 2019; Alzouebi. М., 2014].

Ведущим звеном поражения сердечно-сосудистой и цереброваскулярной системы при ХБП является ремоделирование сосудов – изменение их

структуры и функции в ответ на воздействие патологических факторов. Ремоделирование сосудистой стенки при ХБП возникает под действием многочисленных сердечно-сосудистых ФР, как традиционных (артериальная гипертензия – АГ, в том числе изолированная систолическая АГ, метаболический синдром, курение), так и обусловленных непосредственно поражением почек (протеинурия, анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, гипергомоцистеинемия) [Базаров О.А., 2017; Chue C.D., 2010]. Ремоделирование сосудов головного мозга при ХБП способствует формированию цереброваскулярной недостаточности, приводящей к острым и хроническим нарушениям мозгового кровообращения [Шишкова В.Н., 2014; Яхно Н.Н., 2005; Vajaj J.S., 2014]. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность сопровождается развитием когнитивных нарушений (КН), выраженность которых варьирует от минимальной дисфункции до степени деменции. Кроме того, КН у пациентов с ХБП развиваются раньше и выражены значительно, чем в общей популяции, что сопровождается заметным увеличением инвалидизации и смертности этих пациентов [Burn. D.J., 2014; Campese VM., 2000]. Причиной КН бывают не только структурное поражение головного мозга, но и метаболические расстройства или возможно сочетание нескольких патологических факторов (сосудистый и метаболический).

Степень изученности научной проблемы, теоритическая и методологическая основы исследований.

Распространенность в мире, и в частности в РТ, ХБП, особенно додиализных стадий, а также ее сердечно-сосудистых и церебральных осложнений оценить сложно, так как используются разные критерии и методики ее оценки. Для Республики Таджикистан с ее климато-географическими особенностями, особым укладом жизни населения и ростом урологических болезней и паренхиматозного поражения почек, сахарного диабета у лиц работоспособного возраста, данная проблема приобретает особую актуальность [Шокиров Ю.А., 2010; Томилина Н.А., 2015; Шутов

А.М., 2017]. Артериальная гипертензия или цереброваскулярные осложнения при ХБП могут быть первым признаком болезни и причиной стойкой утраты трудоспособности и смерти [Камчатнов П.Р., 2018]. Частота распространенности и особенности течения цереброваскулярных нарушений у больных додиализных стадий ХБП в таджикской популяции в литературе не освещены.

В этой связи нами обследованы пациенты и изучены клиничко-лабораторные изменения у больных с различными стадиями ХБП, что позволит совершенствовать методы прогнозирования, раннюю диагностику возможных осложнений и будет способствовать подбору эффективных методов лечения.

Теоретические и методологические основы исследования

Данная работа была основана на научных статьях, больших клинических исследованиях, монографиях. Основу методологических исследований составляли клиническое обследование больных, лабораторные и инструментальные методы исследования, анкетирование пациентов.

Общая характеристика работы.

Цель исследования: Установить клинические особенности и лабораторно-функциональные критерии формирования энцефалопатий у больных на додиализных стадиях ХБП.

Объект исследования

Объектом исследования служили 110 пациентов с подтвержденным диагнозом хроническая болезнь почек не получающие программный гемодиализ.

Предмет исследования

Предметом исследования было изучение неврологических нарушений у больных с различными стадиями ХБП.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту и клинические проявления додиализных стадий ХБП проявляющиеся энцефалопатиями.
2. Изучить состояния кровообращения головного мозга у больных с различными стадиями ХБП.
3. На основании клинико-лабораторных показателей ХБП и функциональной способности почек установить факторы риска возникновения энцефалопатий.

Методы исследования

В работе применялись клинико-анкетный метод (общеклинический и неврологический осмотры с заполнением унифицированной анкеты), лабораторные (клинические и биохимические показатели крови, мочи) и инструментальные методы исследования (УЗДГ МАГ, ЭЭГ, исследования глазного дна).

Отрасль исследования

Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни: подпункт 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больных, так и у

здорового взрослого человека; 3.8. Клинические проявления заболеваниями внутренних органов; 3.9. Сочетанная патология внутренних органов кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата, и соединительной ткани, эндокринной системы во всём многообразии их проявлений.

Этапы исследования

Написание диссертации проводилось поэтапно согласно установленному плану. На первом этапе нами была изучена научная литература по данной проблеме, затем была сформирована тема, цель диссертации. На втором этапе происходил набор пациентов, анализ полученных результатов, составление таблиц, статистическая обработка данных. На следующем этапе была написана диссертация.

Основная информационная и экспериментальная база

В данной работе была изучена информация (диссертации, защищённые в Республике Таджикистан, Российской Федерации, научные статьи журналов, конференций) по вопросам неврологических осложнений при хронической болезни почек. Исследования проводились на базе Городского медицинского центра №2 имени академика К.Т. Таджиева г. Душанбе.

Достоверность диссертационных результатов

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования.

Научная новизна исследования:

Проведенные исследования позволили адекватно оценить состояние пациентов с ХБП в плане формирования возможных осложнений, в том числе энцефалопатий. Впервые подробно изучены частота развития энцефалопатий у больных с разными стадиями ХБП и проведена оценка

тяжести неврологической патологии в зависимости от выраженности уремической интоксикации.

Установлены факторы риска развития энцефалопатий, такие как повышение АД, уменьшение СКФ, анемический синдром, повышение креатинина у больных с ХБП

Было доказано, что на ранних стадиях ХБП выявляются гемодинамические нарушения экстракраниального отдела.

Теоретическая ценность исследования

Заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Практическая ценность исследования

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости ранней диагностики неврологических осложнений у больных с различными стадиями ХБП.

Выявлены факторы риска церебральных нарушений.

Доказана роль гемодинамических нарушений при ХБП, таких как снижение величины и скорости пульсового кровенаполнения и затруднение венозного оттока в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов.

Положения, выносимые на защиту:

Неврологическая симптоматика у больных ХБП отличается многообразием клинических проявлений и зависит от стадии ХБП. Ранними ее проявлениями являются когнитивные нарушения, вегетативная дисфункция и нарушение церебральной гемодинамики в виде снижения величины и скорости пульсового кровенаполнения и затруднение венозного оттока в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов.

ХБП III-V стадий являются независимым предиктором развития КН. Выраженность КН увеличивается по мере роста стадии ХБП. Выявление параллели между прогрессированием ХБП и развитием энцефалопатии

свидетельствует о важности проведения профилактических мероприятий для предотвращения развития осложнений.

Личный вклад соискателя. Автором в полном объёме самостоятельно были выполнены все запланированные виды клинико-инструментальных исследований, включая их организацию, сбор первичных данных, обобщение, статистическую обработку и анализ с последующей оценкой. При личном участии автора разработан дизайн исследования, подготовлены и апробированы аналитические таблицы, а также систематизированы и обобщены результаты лабораторных исследований. По материалам диссертации лично подготовлены публикации, доклады для выступлений.

Апробация диссертации и информация об исследовании её результатов. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 60-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ «Теоретические и практические аспекты развития современной медицинской науки» (Душанбе, 2012), на годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ «Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки» (Душанбе, 2013), также на 62-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ (2014); на X годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ (2015), на научно-практ.конф молодых учёных (2017).

Опубликование результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах входящих в реестр рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объём диссертации. Работа изложена на 101 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, 4 основных глав, обсуждения результатов, заключения, списка литературы. Работа содержит 13 таблиц, 6 рисунков. Библиографический указатель включает 226 источников, из них 129 на русском и 97 на иностранных языках.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Хроническая болезнь почек: определение, клиника, диагностика, факторы риска.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – остается одной из мировых проблем области медицины который имеет неблагоприятный исход для здоровья человека [18,145,160]. Впервые в 2002 г. экспертами Национального почечного фонда США, как назология было дано определение –«хроническая почечная болезнь», который подразумевает объединение всех пациентов с повреждением или снижением функции почек на протяжении 3 и более месяцев. Даже если функция почек сохраняется или повышенной скорости клубочковой фильтрации, в том числе у пациентов с умеренным снижением СКФ ($60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73м²) нужно присутствие других признаков поражения структуры паренхимы почек (наличие альбумина в моче ≥ 30 мг/сут или соотношение Ал/Крв моче ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/моль), присутствие осадка в моче, дисбаланс электролитного состава, морфологические и структурные изменения, для постановки диагноза ХБП. При СКФ ниже 60 мл/мин, диагноз ХБП ставится независимо от присутствия других признаков почечного повреждения [21,54].

Медико-социальная значимость ХБП обуславливается нарастающим прогрессом с развитием декомпенсации функции почек, появлением сердечно-сосудистыми, церебральными осложнениями и высоким риском летальности [1]. В 2007 г. в МКБ 10 термин «хроническая почечная недостаточность» была заменена на ХБП [11]. В новой редакции МКБ 10-го пересмотра с целью обозначения ХБП применяется код N18. Для 1-5 стадий ХБП присвоены новые коды N18.1-N18.5, а для ХБП без уточненной стадии присвоен код N18.9 [110]. Следуя из определения этой нозологии в 2013 г. почечная глава была изменена в рекомендациях европейских стран по АГ [17].

Распространенность ХБП, на ранних стадиях, превысила в несколько раз показатели ранних лет, при регистрации только последней стадии ХПН, и в

среднем среди взрослого населения США, Японии, государств Западной и Восточной Европы составила 12 – 18 %, эквивалентные показателям гипертонической болезни, СД и ожирения [89]. Общеизвестно, что ХБП встречается чаще, чем ранее предполагалось и осложняет течение многих заболеваний церебральными и кардиальными нарушениями. ХБП в 2, 3 раза повышает условный риск развития сердечно-сосудистой патологии, который формируется независимо от воздействия классических сердечно-сосудистых ФР. При снижении СКФ менее 75мл/мин риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает экспоненциально по мере утраты функции почек [21,84]. Главным фактором смерти этих пациентов стали осложнения сердечно-сосудистой системы [67].

Исходя из нынешних рекомендаций для постановки диагноза ХБП нужно определить уровень СКФ методами клиренса или с помощью специальных формул на основе уровня креатинина и субстанций выделяющихся почками. Для измерения СКФ в практической медицине используется наиболее легкий и доступный метод. Преимущественно обобщённым методом является формула СКD-EPI, где рассматривается возраст, раса, пол пациента а также уровень креатинина крови. В зависимости от формул Кокрофта-Голта и MDRD, расчет по данной формуле более неукоснительно сравним с результатами полученными при оценке клиренса ^{99m}Tc -DTPA, даже при сохраненной СКФ [28]. Методика MDRD имеет значительное несовершенство: этот метод недостаточно достоверен при высоких значениях СКФ. В связи с этим, для оценки СКФ в медицинской практике была применена новая методика по формуле СКD-EPI. Полученные данные СКФ по этой методике сравнимы с данными MDRD при минимальных значениях, однако дает наиболее истинную оценку при больших значениях СКФ. Значимость данной методики в том, что на основе некоторых параметров можно дать оценку функции почек в широком спектре значений СКФ [12-24,145,174,198].

Исследования Shafi и соавт. NHANES III [131,150,187], на 16010 участников о взаимосвязи сердечно-сосудистой летальности и СКФ указывают, что у более чем 26,9 % обследованных показатели выше, если рассчитать по формуле СКД-ЕРІ, нежели чем по формуле MDRD. При применении данной методики количество больных с 3–5 стадиями ХБП снизилось с 45,6 до 28,8 %. Кроме того, исследователи отметили превосходящую стратификацию вероятности летальности пациентов при расчете СКФ формулой СКД-ЕРІ, чем формулой MDRD.

При определенных случаях, таких как, беременность, неординарное телосложение, сильной белково-энергетической недостаточности, заболевания мышечной системы, параличи, безбелковая пища, прогрессирующим изменениям почечной функциональности, не применяются формулы расчета СКФ. В подобных ситуациях оценка СКФ необходимо применять клиренсовый метод с использованием суточной пробы Реберга-Тареева. Помимо этого, данная методика применяется когда необходимо использование нефротоксичных препаратов пациентам с нарушенной клубочковой фильтрацией с целью установки оптимальной дозы лекарств и решении вопроса по заместительной терапии, следует точно оценить функциональное состояние почек. Для точного определения скорости КФ используют ЭДТА. При односторонних повреждениях паренхимы почек, огромную значимость играет радиоизотопное обследование пациента, которое способно отдельно оценить функциональное состояние каждой почки в отдельности. На сегодняшний день, для определения фильтрационной способности почек [158,161] и вероятности развития осложнений со стороны ССС [139,162,175] применяется цистатин С, в отличие от креатинина содержание данного вещества не находится в зависимости от пола, массы скелетной мускулатуры, что предоставляет вероятность наиболее четко определять СКФ у пациентов с нестандартным телосложением, детей, пожилых, больных сахарным диабетом, ожирением, беременных. Цистатин С представляет собой ингибитор из

семейств цистеиновых протеиназ, одинаково содержится во всех ядродержащих клетках организма, принимает участие во всех клеточных протеолизах. Концентрация цистатина С в крови непрямо пропорционально уровню креатинина при остром нарушении фильтрации почек, что представляет собой немаловажным компонентом преждевременной диагностики ОПН. Тем не менее, из за его высокой стоимости, широкое применение данного метода ограничена. [18,47,122].

Риски формирования и усугубления ХБП бывают, не модифицируемые (старческий возраст, мужской пол, малое количества нефронов, расовые специфики, наследственность и т.д.) и модифицируемые (диабет, АГ, аутоиммунные болезни, хронические инфекционные и неинфекционные заболевания, мочекаменная болезнь, обструкция мочевыводящих путей, токсичность медикаментов, белковая диета, дислипотеинемия, табакокурение, ожирение/метаболический синдром, гипергомоцистеинемия, беременность). Классические факторы риска и есть триггеры и преобладают в первоначальных стадиях формирования кардиоренального синдрома при ХБП, однако при усугублении почечной фильтрации наиболее важными становятся факторы риска, связанные с уреимией [22,68,71]. В формировании кардиоренального синдрома при ХБП предполагают влияние мочевых токсинов, анемию, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, гиперволемию, хроническое системное воспаление, оксидативный стресс [18].

При ХБП процесс формирования сердечно-сосудистых осложнений тесно связан с уменьшением количества действующих нефронов, сопровождаемое нарушением депурационных функций почек с последующим накоплением метаболических продуктов [4]. По данным изучения NHANES III, который проводилось с 1999 по 2004 год, совокупность различных двух сердечно-сосудистого факторов риска может привести к вероятному уменьшению СКФ < 60 мл/мин в 3,7 раза больше, чем при нормальном функционировании почек. В том числе у людей с АД в диапазоне 130–139/85–89 мм рт. ст. шанс

возникновения микроальбуминурии (МАУ) возрастает в 2,13 раза по сравнению с людьми с нормальным АД. Даже умеренное уменьшение клубочковой фильтрации почек сопровождается повышением риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, вне зависимости от присутствия или отсутствия других отягчающих причин. Результаты исследования RUMA [145-148] показывают, что даже у больных с эссенциальной гипертензией у которых наблюдается умеренное уменьшение почечной фильтрации, приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [6].

Наряду с антигипертензивной и гиполипидемической терапией, во избежания осложнений со стороны ССС и замедление ухудшения почечной фильтрации, контроль АД и уровня глюкозы является частью комплексной терапии стратегии. С целью предотвращения, а также сдерживания ухудшения макро и микрососудистых осложнений сахарного диабета, включая диабетическую нефропатию, рекомендовано поддерживать концентрацию гликированного гемоглобина (HbA1c) на одном уровне в зависимости от возраста, наличия тяжелых осложнений и возможности развития гипогликемической комы[52].

До настоящего времени задача о целевом уровне АД у людей с ХБП не решена. Эпидемиологические исследования утверждают о наличии прямой связи АГ и ХБП. По итогам исследования MRFIT (332544 мужчины, находились под наблюдением 16 лет) можно утверждать, что группа людей с АД 130-139/80-89 мм.рт.ст. более склонны к развитию декомпенсации функции почек почти в 2 раза больше по сравнению с людьми уровень артериального давления у которых ниже 120/80 мм рт.ст. Учитывая эти показатели, в 1990-х гг. была выдвинута теория: “чем ниже АД, тем меньше риск развития ХБП”. С точки зрения доказательной медицины людям с ХБП различной этиологии важно держать уровень САД ниже 140 мм рт.ст. (IaB). При альбуминурии

и/или протеинурии необходимо сдерживать уровень САД ниже 130 мм рт.ст. учитывая динамику СКФ (IbB) [17].

Несмотря на достижения в медицине, все еще нету точных данных об оптимальном уровне ДАД у людей с ХБП, некоторые ученые применяли данные САД как показатель уровня АД. На данный момент полагается, что целевой уровень ДАД у людей с ХБП равна <90 мм рт.ст., а у людей с СД уровень ДАД - = 80 и 85 мм рт. ст. (IA), не представляющая опасность жизни больных и хорошо переносится [85, 221, 224].

В развитии и прогрессировании ХБП большое значение придается дисфункциям сосудистого эндотелия как в почке так и в системном русле [6,14].

Подтверждено, что активизированный слой эндотелия считается структурно-функциональной единицей, сопрягающая воспалительные процессы с интраваскулярной коагуляцией, фибринолизом и расстройствами гемореологии в почках [11,48,54].

Сосудистый эндотелий –это как активный инкреторный аппарат, располагающийся во всех тканях, синтезирующий вещества, необходимые для контроля гемокоагуляции, регуляции сосудистого тонуса и АД, функции клубочковой фильтрации, активности сердечного сокращения, метаболического снабжения головного мозга. Он регулирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма. Реагирует на механическое влияние протекающей жидкости, давление крови и ответное сокращение сосудистого мышечного слоя. Легко подвержен к любым повреждениям, которые могут привести к местной гиперкоагуляции и аккумуляции липидов. Клетки эндотелия сосудов самыми первыми встречаются со свободными радикалами, с окисленными ЛПНП, с холестерином, с внутрисосудистым давлением (при артериальной гипертонии), с глюкозой (при сахарном диабете). Все это способствует повреждению сосудистого эндотелия, приводящий к дисфункции эндотелия, как эндокринного органа и к быстрому формированию ангиопатий и атеросклероза.

Повреждение эндотелиальных клеток или травмы неизменно ассоциируется с такими клиническими состояниями, как тромбоз, гипертония, почечная недостаточность и атеросклероз, и могут быть также ответственны за ускоренное развитие атеросклероза у больных с ХБП. Эндотелиальные клетки играют решающую роль в контроле гомеостаза и сосудистого тонуса [120-125]. При физических и химических изменениях в кровеносных сосудах эндотелиальные клетки с целью поддержания гомеостаза выделяют различные факторы, противостоящие этим изменениям. Маркёрами нарушения функции эндотелия сосудов принято считать уменьшение секреции клетками эндотелия NO, повышением содержания эндотелина-1, антигемофильного глобулина, ингибитора активатора плазминогена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурию и др. [18,45,52]. При хронической дисфункции сердца и почек кровеносные сосуды секретируют эндотелина-1, который определяется в плазме крови в повышенном содержании. Этот фактор может стимулировать рост культивированных фибробластов сердца, способствует синтезу коллагена, участвует в гипертрофии сердца. Кроме того, эндотелина-1 может активировать локально ренин-ангиотензин-альдостероновую (РАА) систему, способствуют пролиферации клеток миокарда, приводящей к гипертрофии сердца и синтезированию и освобождению тромбоцитарного фактора роста (PDGF)[132,150,174] вместе с тем, концентрация этого фактора не зависит от повышенного АД [140,163,151,182].

Peng T. и др. [152,173] у 73 больных с ХБП измеряли концентрацию эндотелина-1 и оксида азота. Результаты исследования показали, что уровни этих факторов в сыворотке крови больных с ХБП значительно выше, чем у здоровых лиц; обнаружена взаимосвязь эндотелина-1 с индексом массы и толщиной межжелудочковой перегородки ЛЖ.

При многих заболеваниях роль уменьшению оксида азота (NO) и увеличение эндотелина-1 (ET-1) считаются одним из важных механизмов и проявлений

эндотелиальной дисфункции [147,158,191], в том числе и при ХБП [142,183]. Среди всех факторов, которые вырабатывают эндотелиоциты, роль “модератора” отводится оксиду азота(NO), являющийся релаксирующим фактором. Собственно оксид азот регулирует и запускает в действие все другие факторы вырабатываемые эндотелием. Функция оксида азота не только расслабление гладких мышц сосудов, но и блокировка пролиферации мышечного слоя сосудов, предотвращает прилипание клеток крови и располагает антиагрегантными качествами. Следовательно, NO является основным фактором против атерогенеза. Сывороточные уровни оксида азота увеличивается с ухудшением функции почек и является компенсаторным механизмом у пациентов с ХБП [162,169,193]. Уменьшение выработки NO напрямую связано со степенью повреждения нефронов. Снижение выработки NO в почках приводит к расстройству кровообращения в клубочках которое сопровождается гипертонусом клубочковых артериол; уменьшением клубочковой фильтрации; уменьшению выработки ренина и утилизации натрия; повышению АД и усугублению почечной функции; образованию активных форм O₂ и др. [48,150].

Одним из наиболее важных и достоверных маркеров нарушении эндотелия сосудов является микроальбуминурия, которая отражает высокую вероятность как дисфункции почек и формирования развития ССО [35,125,180].

Следовательно, общепризнанным стали понятие о ХБП как о модели быстрого «старения» сосудистой стенки. Предполагается вероятность одинаковых изменений в структуре базальной мембраны и в стенке клубочков [191-193].

Согласно современным данным, присутствие белка в моче свидетельствует о диссеминированном нарушении деятельности сосудов [134-139]. Скопление альбумина и атерогенных липопротеидов в стенке сосудов приводят к дисфункции запускающий атеросклероз. Прогностически неблагоприятными

последствиями ремоделирования сосудов являются развитие когнитивных расстройств и деменции, а также развитие кардиоренального синдрома.

В большинстве всемирных исследованиях были показаны тесная взаимосвязь расчетной скорости фильтрации клубочков и альбуминурии с общей смертностью ССЗ. Учитывая это, данная взаимосвязь может стать основой для разработки модернизированных методов в лечении ХБП.

1.2 Цереброваскулярная недостаточность при хронической болезни почек

На сегодняшний день одним из проблем области медицины является диагностика и лечение хронической болезни почек. В развитых странах ХБП среди общей заболеваемости составляет около 25% [91].

ХБП характеризуется патологическим состоянием со снижением почечной функции на протяжении более трех месяцев. Исходя из уменьшения СКФ, ХБП подразделяется на 5 стадий, включительно терминальной стадией ХПН [23].

Этиологическими факторами ХБП могут служить как почечные, так и внепочечные. Существуют много заболеваний приводящие к ХБП, одним из которых является СД. Вне зависимости от причин приводящих к ХБП, у таких больных могут развиваться различные неврологические осложнения. От формирования таких осложнений зависит как течение, так и смертность. Полагают, что появление таких осложнений со стороны нервной системы зависят от многих факторов. Доказано, что на последних 3-5 стадиях ХБП, независимо от сосудисто-эндотелиального фактора, одновременно с прогрессированием недостаточности фильтрации клубочков, регистрируются ухудшение когнитивных функций. Тяжелое развитие когнитивных расстройств отмечается только при снижении почечной фильтрации < 30 мл/ мин/ $1,73$ м². На сегодняшний день доказано, что вероятность возникновения осложнений со стороны сосудов мозга у людей с патологией почек превышает в 10 раз, нежели чем у людей без почечной патологии. Вероятнее всего, это связано с

комплексным морфо-изменениям стенки сосудов, изменение механизмов сосудистой регуляции и двусторонних дисбалансов гуморальных путей взаимодействия между ЦНС и почками, приводящие к процессу развития дегенеративных нарушений как в головном мозге, так и в почках [32].

Среди больных с ХБП наблюдаются очень много сбоев в системе управления нормального функционирования различных систем, в том числе мочевыделительной, которая приводит к осложнениям со стороны нервной системы. Необходимо принимать во внимание и другие факторы поражающие НС у людей с ХБП. У таких больных существует 2 механизма приводящие к осложнениям со стороны нервной системы: это - сосудистый и нейродегенеративный.

Существует, так называемый болезнь малых сосудов (БМС) при котором идет совместное поражение сосудов ЦНС и почек из за их идентичности в структуре, что в свою очередь часто приводит к развитию тромбозов и геморрагий в этих органах. [7-10].

У больных с ХБП при повреждении головного мозга наблюдается усиленная аккумуляция дегенеративных клеток, что может свидетельствовать о высоком риске развития неврологических осложнений вплоть до смерти [19]. Результаты исследования показывают, что у 33% больных ХБП, отмечается поражение головного мозга, что значительно выше чем у здоровых людей [42]. Ученым доказано, что сосудистая нефропатия может быть самостоятельным фактором прогноза возможного поражения головного мозга. Данные исследования показывают, что у больных ХБП (исключены больные с сахарным диабетом и гипертонией) поражение головного мозга тесно связано альбинурией и клубочковой фильтрацией[113-134]. Этот механизм объясняется тем, что не только степень ишемии, но и степень повреждения сосудов при ХБП двояко приводят к поражению головного мозга. К остальным факторам риска повреждения ЦНС относят, ГБ, СД, анемию и сердечно-сосудистые заболевания[10,13,116].

Инсульт, когнитивные расстройства, уремическая энцефалопатия, периферическая невропатия, нарушение функции АНС являются основными осложнениями вследствие поражения НС у больных ХБП. Чаще всего у таких больных развивается ишемический инсульт. Диагноз, как правило ставится неврологом с учетом динамики повреждающего действия уремических токсинов на ЦНС используя классические и модернизированные методы объективной оценки ЦНС. У диализных больных частота развития инсульта равняется 17%, у лиц без диализа — 10% а у здоровых людей данный показатель равняется 4% [17,118]. У первых, по сравнению со здоровыми людьми смертность в 3-5 раза выше [76,88]. Впрочем, у лиц с ХБП на гемодиализе, при использовании активаторов плазминогена вероятность возникновения инсульта высока, так как у данных лиц имеется более выраженная дисфункция эндотелия и изменения тромбоцитов. [59-61]. Таким образом, у таких лиц механические методы тромбэктомии являются альтернативой тромболитической терапии [43].

Установлено, что гипертония является одним из главных факторов вероятности проявления инсульта у лиц с ХБП. У лиц со СКФ <60 мл/мин, риск развития инсульта ниже при пониженном артериальном давлении. Несмотря на это, при проведении диализа у данной категории больных сохраняется риск повышения артериального давления. Следовательно, для данной категории больных в таких эпизодах оптимальный уровень АД находится на разработке [19].

Применение препаратов с целью снижения уровня липидов крови у больных ХБП сводит к минимуму вероятность развития ишемического инсульта [17]. Однако, данная тактика не может быть применена у больных ХБП 4 стадии, где до сих пор нету эффективной терапии. [165]. Несмотря на это, учитывая безвредность приема препаратов снижающих уровень липидов крови, важно их использование при лечении больных с ХБП в качестве профилактики.

У 20% пациентов с ХБП, не находящихся на гемодиализе отмечается фибрилляция предсердий, что может послужить возникновению тромбоэмболического инсульта. Все еще не получилось сделать выбор в пользу эффективных превентивных мер у таких категорий больных. Имеются сведения, что применение варфарина снижает риск развития инсульта у лиц с ХБП при 3 стадии. Тем не менее, это не относится к категории больных находящихся на гемодиализе, где антикоагулянтная терапия никак не повлияет на снижение вероятности возникновения [127].

Наиболее часто у лиц с ХБП отмечается гипергомоцистеинемия. Уже давно установлено взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и риском развития инсульта. Тем не менее, имеются данные клинических наблюдений, что применение фолиевой кислоты с целью снижения концентрации данного вещества никаким образом не способствует уменьшению вероятности возникновения инсульта. [86].

Применение препаратов эритропоетина при анемии у лиц с ХБП терминальной стадии усиливает вероятность возникновения инсульта. Доказано, что при лечении анемии у данных лиц, необходимо сдерживать концентрацию гемоглобина в пределах 110-120 г/л. Если концентрация гемоглобина держится на более высоких уровнях, то это может привести к усугублению состояния больного с последующим увеличением вероятности развития инсульта и летальности [17].

У больных ХБП, механизмы развития когнитивных функций до сих пор полностью не изучены. Имеются доказательства, что процесс нарушения когнитивных функций тесно связан с возрастной нейродегенерацией и гомотеинемией. У лиц с ХБП часто наблюдается гипергомоцистеинемия (увеличение уровня гомотеина в крови больше 15 мкмоль/л). Увеличение концентрации гомотеина в крови может привести к непосредственному формированию тромбов и способствует воспалительному процессу на

эндотелии сосудов, что повышает вероятность формирования когнитивных расстройств.

В последние годы при наличии когнитивных расстройств у больных ХБП особое внимание уделяется изучению роли трансмембранного белка Klotho. Связанный вид данного белка, соединяясь с фактором роста фибробластов 23 (FGF-23) принимает участие в контроле обмена кальция и фосфора. Содержание белка Klotho уменьшается у больных ХБП. Причиной этому служит уменьшение почечной ткани, увеличение фосфата в крови, недостатком витамина D, активностью PАС, нарушением липидов крови, повышением содержания в крови ФНО-а, интерферона а также индоксила сульфата. Ученые предполагают, что снижение содержания данного белка связано как из за системной, так и из за почечной нехватки. У свободного вида белка Klotho есть и другая функция, это эндокринная, которая подавляет процесс старения. Данный механизм осуществляется путем инактивации сигналов факторов роста и оксидативного стресса [37]. По результатам исследования как у животных моделей с ХБП так и у больных с ХБП, повышение содержания белка Klotho приводило к восстановлению когнитивных нарушений, которое происходит с помощью а-глутаматных рецепторов [138,154].

Фактор роста фибробластов-23 представляет собой фосфатурический гормоном и его повышенный уровень при ХБП можно определить в костной и тканях головного мозга. У группы лиц, находящихся на гемодиализе, высокий уровень фактора роста фибробластов-23 приводит к развитию когнитивных нарушений по общей оценки памяти [39].

Во время проведения гемодиализа могут внезапно проявляться когнитивные нарушения, как делирий. Вероятнее всего, данный феномен происходит из-за скачков давления, развитием синдрома гипоперфузии, нарушением метаболизма и гипонатриемией [188]. У больных ХБП, через сутки после проведённого диализа отмечается улучшение когнитивных функций,

который постепенно начинает усугубляться до повторного гемодиализа. С развитием технологий в области нефрологии появились диализные растворы с сукцинатом, который приводит к улучшению когнитивных функций диализных больных [148].

Исследования показывают, что если сравнить данные когнитивных функций до и после гемодиализа, то через сутки отмечаются повышенная внимательность, зрительная реакция и быстрота психомоторной ответной реакции. Другие же исследователи говорят об обратном, т.е. через сутки после проведенного гемодиализа отмечается прогрессирование когнитивных нарушений [4].

Уремическая энцефалопатия развивается в результате неадекватного лечения ХБП. Данное осложнение и есть один из видов когнитивных расстройств. Главными проявлениями при данной патологии остаются хроническая усталость, судороги и кома [29]. Патофизиология данной патологии имеет полифакторную основу и тесно связана с аккумуляцией нейротоксичных продуктов в организме, дисфункцией гематоэнцефалического барьера нарушением транспортировки воды в клетки. Также, расстройство эндокринной системы, в виде увеличения концентрации паратиреоидного гормона и других медиаторов, участвующих при проведении нервных импульсов могут стать причиной развития энцефалопатии из за уремии [50]. Экспериментальные исследования на животных показывают, что развитие уремической энцефалопатии связано с повышением сосудистой проницаемости [151].

Энцефалопатия при гипертензии у лиц с ХБП — это комбинация повышенного АД и симптомов энцефалопатии проходящих после нормализации АД. Внезапный скачок АД у лиц с ХБП терминальной стадии приводит к формированию излечимого синдрома задней лейкоэнцефалопатии (PRES) который характеризуется головной болью, судорогами и помутнением сознания, У данных больных на МРТ отмечают нарушения дорсальной части

коры головного мозга. Использование препаратов циклоспорина и такролимуса после трансплантации почек у больных ХБП, тоже может служить основанием для развития данной патологии [154].

Реакция отторжения после трансплантации почек тоже может привести к развитию особого вида энцефалопатии, которая связана с освобождением цитокинов, так как блокировка названной реакции приводит к восстановлению головного мозга [29].

У лиц с ХБП отмечается усиление симпатического и уменьшение парасимпатического нервных систем, что приводит к вегетативным нарушениям. Такое явление отмечается у 50% пациентов, получавших диализ [201, 223]. Усиление симпатического тонуса сопровождается нарушенной хемосенсорной функцией пораженной почки, что в свою очередь приводит к увеличению уровня ангиотензина 2, некоторых факторов метаболизма, ремоделированию сердечно-сосудистой деятельности. Результаты исследований последних лет показывают, что расстройство функции АНС развиваются уже на начальном этапе ХБП и зависят от степени тяжести этой болезни [6,18,203]. Очень важным являются результаты недавних исследований, которые демонстрируют, что скопление уремических токсинов никак не влияют на регуляцию работы ССС автономной нервной системой. Пересадка почек приводит к уравниванию работы отделов АНС. Лечение расстройств сердечно-сосудистого функционирования при вегетативной нейропатии проводится комбинированием гипотензивных средств кроме ингибиторов АПФ. [56,159].

Следовательно, у лиц с ХБП очень часто регистрируются осложнения со стороны нервной системы, с присоединением многих механизмов патофизиологической реакции. Данные осложнения развиваются из за схожести строения сосудов мозга и почек, регуляции и двухстороннего гуморального и не гуморального взаимодействия, что обоюдно отражается на их функций [58].

Оказывается, что развитие осложнений головного мозга возникшие из за сосудистых проблем, имеют тесную связь с почечной фильтрацией и протеинурией. При усилении почечной фильтрации и уменьшением белка в моче, вероятность возникновения инсульта сводится к минимуму. На сегодняшний день имеются много факторов развития когнитивных нарушений, в том числе содержания 25-ОН, вит. D, фактора роста фибробластов-23, гена Klotho, высокого уровня гомоцистеина в крови и других, что подлежат изучению [77,86,112].

Учеными доказано, что у лиц с ХБП отмечается нарушение функции АНС, что характеризуется преобладанием симпатического над парасимпатическим тонусом. Однако предполагают, что уремические токсины никак не повлияют на тонус симпатической нервной системы. [113-117].

Следовательно, можно уверенно заявить, что основой взаимодействия головного мозга и почек служит единый физиологический процесс, изменяющийся при присутствии других факторов и сопутствующих заболеваний. Принимая во внимание все эти механизмы, мы можем принимать эффективную и правильную тактику ведения больных во избегания развития данных заболеваний.

Конечно же, применение стандартного протокола лечения у больных ХБП на начальных стадиях заболевания приводит к снижению вероятности развития любых неврологических осложнений.

Таким образом, исходя из литературных данных, можно встретить информацию о новых патогенетических течениях ХБП. В этом плане с практической точки зрения нефрологии, возникает необходимость изучения основных аспектов ХБП у жителей Таджикистана, так как в последние десятилетия похожие работы не проводились.

Глава 2. Материал и методы исследований

2.1. Клиническая характеристика больных

Нами были исследованы 90 пациентов с ХБП, с различной выраженностью и стадийностью патологического процесса, госпитализированные в нефрологическое отделение Городского медицинского центра №2 города Душанбе. Во избежание допущения статистических ошибок, для сравнения результатов с нормальными показателями, была создана контрольная группа, включавшая 20 здоровых людей.

Критерием включения больных в основную группу исследования являлось наличие повреждений почечной ткани различного генеза, с сопутствующей патологией, длящейся трёх месяцев более.

В работе принимались во внимание рекомендации клинической классификации Национального почечного фонда США (NKF K/DOQI, 2002). СКФ рассчитывали по сокращенной формуле MDRD (Modification of Dietin Renal Disease Study). Пациенты были разделены на 4 группы:

- 1-я группа- эту группу составили 30 пациентов, с3А-15 человек. (скорость клубочковой фильтрации 59-45мл/мин), и 15 больных – с3Б (СКФ 44-30 мл/мин) стадиями ХБП;
- 2-я группа - 30 пациентов с тяжелой стадией ХБП – с 4 (СКФ 29-15 мл/мин);
- 3-я группа – 30 больных с с5, ХБП – терминальной хронической почечной недостаточностью (СКФ<15 мл/мин).

Диагноз ХБП подтверждался на основе обнаружения специальных признаков повреждения, к которым относились следующие показатели: снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м²; альбуминурия – незначительное: А1(А/Кр<30мг/г., <3мг/28Г28с), умеренно повышенное: А2 (А/Кр30-300 мг/г., <3-30 мг/28Г28с), значительное: А3(А/Кр>300мг/г., >30мг/28Г28с).

Критерии исключения:

- ХБП, являющаяся следствием диабетического поражения почек, хронического повышения артериального давления, атеросклероза, метаболических и аутоиммунных гломерулонефропатий, а также в результате ишемической болезни сердца.

- Пациенты с ХПН, находящиеся на программном гемодиализе

Возраст обследованных пациентов лежал в пределах 20-55 лет, средние значения данного параметра составили $39,1 \pm 9,2$ лет. Из 90 включённых в основную группу пациентов с разнообразными стадиями ХБП более 50% относились к лицам в возрасте до 40 лет (65,7%). Гендерное распределение отмечалось с явным смещением в пользу представителей сильного пола: 56 (62,2%) против 34 (37,8%).

Данные распределения больных по возрасту и полу предоставлены в рисунок 2.1.

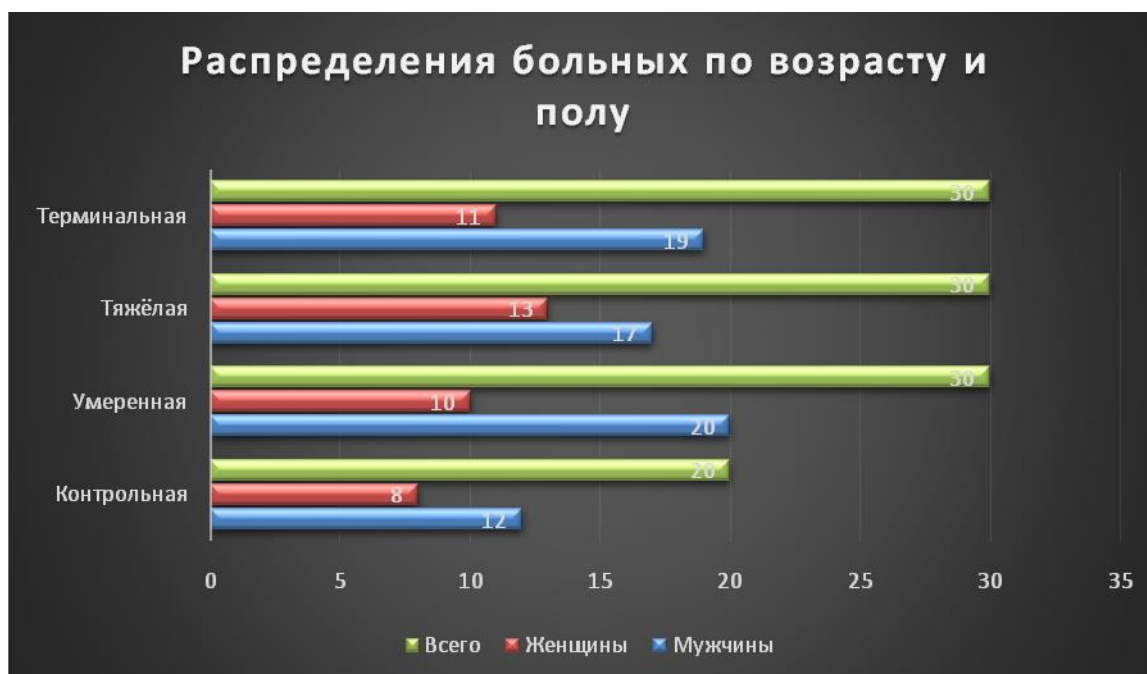


Рисунок 2.1. - Распределение больных по возрасту и полу

Судя по данным, полученным в ходе анкетного опроса, а также сбора анамнеза и клинико-лабораторных исследований, следующие факторы являлись наиболее частыми в плане этиологии: хронический гломерулонефрит

в 58 (64,4%) случаях, хронический латентно протекающий пиелонефрит у 21(23,3%) больных и поликистозная болезнь почек выявлено у 11(12,2%) больных (рисунок 2.2.).



Рисунок 2.2. - Распределение обследованных больных по этиологии ХБП

Среди 58 случаев заболеваемости хроническим гломерулонефритом, исключительно 18 пациентов описывали в анамнезе на наличие остро гломерулонефрита. Во всех оставшихся случаях обратившиеся указывали лишь на периодические проявления отечного и гипертензивного синдромов, сопровождавшихся повышенным содержанием белка в моче. В группе больных с хроническим пиелонефритом чаще встречались пациентки, которые начало заболевания чаще связывали с инфекцией во время беременности и в послеродовом периоде(54%). 14% больных лечились по поводу дизурических расстройств, 13% однократно обращались в связи с почечной коликой и 19% - впервые обратились в связи с подъемом АД. Примечателен тот факт, что при сборе анамнеза, большая часть опрошенных отмечали продолжительность заболевания приблизительно в промежутке от пяти до пятнадцати лет, с периодическими обострениями в виде отёчности и гипертензии. 18% больных

ухудшение состояния относили к отёчности, повышению артериального давления, патологии в анализах мочи на протяжении последних двенадцати месяцев.

В группе здоровых лиц были 12 мужчин и 8 женщин в возрасте от 20 до 54 лет (средний возраст 37 ± 9 лет), родившиеся и адаптированные природно-экологическим условиям данного региона. Лица, проживающие в других городах и регионах из контрольной группы исключались.

2.2. Методы исследования

Применялся метод изучения клинических симптомов и данных акетирования, лабораторные (клинические и биохимические показатели крови, мочи) и инструментальные методы исследования (УЗДГ МАГ, ЭЭГ, исследования глазного дна).

Лабораторные методы проводили всем исследуемым больным в лаборатории ГМЦ №2. С целью оценки параметров повышения уровня белка в моче в течение суток, использовались методы оценки отношения уровня альбумина к креатинину (Ал/Кр). Преимущество отдавалось определению протеинэмию по утру, так как забор мочи в это время суток более целесообразен с точки зрения экскреции белка. При определении категории протеинурии (альбуминурии) применяли классификацию НОНР (2007, 2013г.) разделив их на норму или незначительное повышение – А₁, А/Кр < 30 мг/г (< 3 мг/31Т31с), умеренное повышение – А₂, А/Кр 30-300 мг/г (3-30 мг/31Т31с) и значительное повышение – А₃, А/Кр > 300 мг/г (> 30 мг/31Т31с).

Кроме этого, исследовались некоторые биохимические показатели (общий белок, креатинин, жиры крови).

СКФ и клиренс креатинина считывали по формуле СКД-ЕРІ, в которых используются элементарные демографические показатели (пол, возраст, раса, Кр сыворотки). Необходимую вариацию подбирают исходя из расовой и половой принадлежности больного и уровня Кр. Использование данной

методики позволило исключить влияние таких факторов, как различие в мышечной массе, и связанные с ним различия в уровне креатинина на поздних стадиях ХБП, ввиду активации канальцевой секреции у таких пациентов. Для установления параметров клубочковой фильтрации в исследовании, применялись методы установления СКФ, с учётом различных факторов, и расчётом показателей по формуле Кокрофт и Гоулт (Рекомендации НОНФР, 2008г.).

С целью определения осморегулирующую функции почек, применялись две методики: проба Земницкого и оценка посредством определения плотности мочи в однократном анализе.

Диагностика артериальной гипертензии (АГ) проводилась по рекомендациям ESH/ESC (2013) [46]. Для измерения уровня АД использовали ртутный сфигмоманометр с применением метода Рива-Роччи-Короткова. Критерием для постановки диагноза АГ служили: систолическое артериальное давление (САД) > 140 мм.рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) > 90 мм.рт.ст. Проводилось определение уровня АД в соответствии с положениями ВНОК от 2004 года: после 5-10 минутного нахождения пациента в покое, на обеих верхних конечностях, дважды с промежутков времени в 15 минут. С этой целью применялся нертутный сфигмометр, манжетка которого имела размер в 13x35 см. ДАД измеряли по 5 фазе Короткова. Конечным показателем АД брали среднее значение двух измерений на верхних конечностях.

Ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга проводили в экстракраниальных отделах в области следующих сосудов — общая сонная (ОСА), подключичная и позвоночная (ПА) артерии, а также экстракраниальные отделы внутренней сонной артерии (ВСА). В исследования были включены 50 пациентов. Диагностика проводилась на аппаратах «ATL HDI 1500» и «Fillips HDI 4000». Определения показателей кровотока выполнялись с помощью секторного датчика с магистральной частотой 1–2,5 МГц. Строгим правилом перед

проведением ультразвукового исследования было нахождение больного в покое в течении пятнадцати минут, с целью стабилизации кровотока.

В подавляющем большинстве случаев использовались количественные методы диагностики. При изучении артерий учитывались такие параметры как импульсные вариации, амплитуда, частота сокращений. Также замерялись такие параметры артериального функционирования как максимальная систолическая скорость (пик.ск.), конечная диастолическая (кон. Диаст. Ск.), средняя скорость кровотока (ср. ск.), единица измерения которых исчислялась в сантиметрах в секунду (см/с); индекс пульсации (индекс Гослинга — ПИ), индекс резистентности (ИР).

Критерием к определению ремоделирование сосудистой стенки являлось утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий до показателей в 0,9мм и выше в ходе выполнения УЗДС. При выявлении местного утолщения стенки артерии в области просвета в показателях 1,5 миллиметра и более. Нейропсихологические тесты проводились всем больным, с уделением внимания следующим факторам и проведением тестов: 1) краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental state examination — MMSE); 2) тестирование по зазубриванию десяти заданных слов по методике А.Р. Лурии на кратковременную память; 3) отсроченную память (воспроизведение слов через 30 мин после их предъявления); 4) тест для оценки регуляторных функций (последовательное соединение букв и цифр, Trail-making test B), отражающих процессы планирования, формирования цели, поэтапной реализации действий, способность к переключению и контроль достижения запланированного результата. Математическая обработка полученных результатов проводилась с помощью общепринятых методов вариационной статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения. Описание выборки производилось с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25–C75) с указанием максимальных и минимальных значений. Достоверность различий между

показателями независимых выборок оценивалась по непараметрическому критерию U (Манна –Уитни) и по χ^2 . Статистический анализ осуществляли при помощи пакета прикладных лицензионных программ «Statistica 6.0.», «Microsoft Office 2007». Относительный шанс (вероятность) и относительный риск развития той или иной патологии рассчитывался в программе «OpenEpi» с определением доверительного интервала и достоверности различий.

Глава 3. Клинико-функциональные особенности больных с додиализными стадиями и терминальной хронической почечной недостаточностью

3.1 Клинико-функциональная характеристика больных с различными стадиями (с3 А, с3 Б, 4, 5) хронической болезни почек.

В ходе изучения клинической симптоматиологии изучаемой патологии с3, с4 и терминальной хронической почечной недостаточности определялась интенсивность и выраженность почечных, сердечных и неврологических жалоб.

Как видно из представленных данных таблицы 3.1. у больных ХБП с3А, с3Б, с4 и терминальной хронической почечной недостаточностью помимо «ренальных», присутствуют церебральные, кардиальные и гастроэнтеральные жалобы. Чаще всего лица, включённые в исследование, жаловались на головную боль (88,8%), которая определялась одинаково часто при умеренных – 3А, 3Б стадиях (87,8%), увеличиваясь по интенсивности боли в случаях тяжёлой(90,0%) и терминальной ХПН (93,3%). Головная боль как правило проявлялась на протяжении всего времени, и определялась главным образом в лобно-височной и теменно-затылочной областях. На втором месте была жалоба на повышение АД 74(82.2%). Повышение уровня артериального давления различной степени выраженности и частоты, отмечалось в 3А, 3Б, 4 и 5 стадиях болезни. Была отмечена закономерность между выраженностью повышения АД и тяжестью течения ХБП. В то же время отмечались некоторые особенности, которые стоит выделить.

Так, артериальная гипертония I степени отмечалась более часто в 3А (66.6%) и 3Б (53.8%) стадиях патологии почек, менее часто, но относительно с той же частотой, в тяжёлой (24.0%) и в терминальной стадиях (22.2%).

Повышение артериального давления в промежутке между 22 – 33% отмечалась в умеренной и тяжёлой почечной недостаточности.

Практически в трети случаев у пациентов в группе исследования отмечалась артериальная гипертония II степени, в умеренной и тяжёлой формах. Намного более отягощённая форма почечной артериальной гипертония III степени отмечалась при обследовании при 4 и 5 стадиях ХБП.

Таблица 3.1. - Частота клинической симптоматики у больных с3А,3Б, 4стадией хронической болезни почек и терминальной хронической почечной недостаточностью(с5).

Клинический симптом	Стадия ХБП				Всего n=90
	Умеренная		Тяжелая С4 n=30	Терминальная хроническая почечная недостаточность n=30	
	С3А n=15	С3Б n=15			
Головные боли	10(66.6%)	15(100.0%) $p_1 > 0,05$	27(90.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	28(93.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	80(88.8%)
Артериальная гипертония (всего)	9(60.0%)	13(86.6%) $p_1 > 0,05$	25(83.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	27(90.0%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	74(82.2%)
1 степени	6(66.6%)	7(53.8%) $p_1 > 0,05$	6(24.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	6(22.2%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	25(27.7%)
2 степени	2(22.2%)	4(30.7%) $p_1 > 0,05$	8(32.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	8(29.6%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	22(24.4%)
3 степени	1(11.1%)	2(15.3%) $p_1 > 0,05$	11(44.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	13(48.1%) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	27(30.0%)

Продолжение таблицы 3.1

Головокружение	9(60.6%)	12(80.0%) $p_1 > 0,05$	23(76.6%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	26(86.6%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	70(77.7%)
Шум в ушах	9(60.6%)	12(80.0%) $p_1 > 0,05$	22(73.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	26(86.6%) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	69(76.6%)
Отеки	8(53.3%)	9(60.0%) $p_1 > 0,05$	25(83.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	19(63.3%) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	61(67.7%)
Повышенная утомляемость	6(40.0%)	11(73.3%) $p_1 > 0,05$	18(60.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	25(83.3%) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	60(66.6%)
Нарушение сна	5(33.3%)	8(53.3%) $p_1 > 0,05$	17(56.6%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	24(80.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	54(60.0%)
Нарушение памяти и внимания	5(33.3%)	6(40.0%) $p_1 > 0,05$	16(53.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	23(76.6%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	50(55.5%)
Нарушение фона настроения	4(26.6%)	5(33.3%) $p_1 > 0,05$	13(43.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	21(70.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	43(47.7%)
Раздражительность	4(26.6%)	4(26.6%) $p_1 > 0,05$	13(43.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	21(70.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	42(46.6%)

Продолжение таблицы 3.1

Тошнота и рвота	2(13.3%)	3(20.0%) $p_1 > 0,05$	11(36.6%) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	19(63.3%) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	35(38.8%)
Жажда	1(6.6%)	2(13.3%) $p_1 > 0,05$	9(30.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	13(43.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	25(27.7%)
Повышение температуры тела	1(6.6%)	1(6.6%) $p_1 > 0,05$	7(27.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	11(36.6%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	20(22.2%)
Боли нающие в области поясницы	6(40.0%)	8(53.3%) $p_1 > 0,05$	17(56.6%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	13(43.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	44(48.8%)
Анорексия	1(6.6%)	1(6.6%) $p_1 > 0,05$	5(16.5%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	12(40.0%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	19(21.1%)
Дизурические расстройства	4(26.6%)	5(33.3%) $p_1 > 0,05$	16(53.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	19(63.3%) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	44(48.8%)

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с группой С3А; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с группой С3Б; p_3 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с группой С4; статистическая значимость определялась по ϕ -критерию Фишера.

Уровень АД в умеренной стадии ХБП составлял от 140 до 180 мм.рт.ст.(среднее значение 168+10,4 мм 39Т.ст.), а диастолического от 100 до 110 мм.рт.ст.(в среднем 97+8,6 мм 39Т.ст.). У больных с тяжёлой степенью ХБП была артериальная гипертония, САД в диапазоне от 150 до 200 мм.рт.ст и диастолическое –от 100 до 120 мм.рт.ст. В терминальной стадии уровень САД находилось в пределах от 140 до 210 мм.рт.ст.(среднее значение 178+19,5мм рт.ст.) и ДАД –от 95 до 120 мм.рт.ст.(среднее значение 109+18,9мм рт.ст.). Следует отметить, что у данной категории обследованных больных чаще встречается натрий-зависимая гипертония, причем с низкой степенью эффективности к гипотензивным препаратам. Стойкая и резистентная к терапии артериальная гипертония в сочетании с достоверно повышенными показателями креатинина крови и снижения СКФ сопровождалась признаками недостаточности кровообращения и кардиомиопатии: одышкой у 22 (73,3%), кардиалгией–у 24 (68,5%), выраженной тахикардией при незначительной физической нагрузке –18(51,4%), перебоями в работе сердца-15 (42,8%), периферическими отеками и асцитом – у 9(26%). Всем обследованным больным выполнялось суточное измерение показателей АД. При этом основным методом оценки показателей артериального давления являлась СМАД. Использование данной методики помогало определить уровень артериального давления как в обычной жизни, так и установить продолжительность и стабильность артериальной гипертензии, уровень артериального давления при нагрузке, а также общую вариабельность колебаний показателей.

Применяя существующие на данный момент национальные рекомендации ВНОК (РМОАГ, 2010), рекомендации европейских специалистов из методички ESH, 2013, учитывались в основном следующие параметры: среднесуточные соответственно САД ≤ 130 и ДАД ≤ 80 мм рт ст., среднедневные САД и ДАД ≤ 135 и 85 мм рт.ст. и средненочные ≤ 120 и 70 мм рт.ст. [20, 31, 63, 91]. Кроме того, учитывали, что пульсовое АД (ПАД) не должно превышать более 53 мм рт.ст., так как это имеет худший прогноз у больных с АГ различной этиологии [31, 63].

Изучение особенностей суточных показателей артериального давления у лиц в исследуемых группах обнаружил некоторые особенности СМАД (таблица 3.2.).

Таблица 3.2. - Среднесуточные показатели АД по данным СМАД

Показатель СМАД	Группа пациентов			
	ЭГ (n=25)	ХБП С3 СКФ>60 мл/мин (n=30)	ХБП С4 СКФ 59-45 мл/мин (n=30)	ХБП С5 СКФ 44-15 мл/мин (n=30)
САД, мм рт.ст.	139,9±13,2	151,3±14,5	174,0±16,3	193,3±12,8
ДАД, мм рт.ст.	91,0±9,4	105,6±10,1	110,8±10,7	125,5±9,9
ПАД, мм рт.ст.	49,2±6,4	59,3±12,4	56,4±10,1	50,2±6,4
ВСАД, мм рт.ст.	9,2±3,4	8,2±1,9	10,6±1,8	11,7±2,4
ВДАД, мм рт.ст.	7,3±2,1	7,9±1,3	8,6±1,4	9,4±1,9

Примечание: среднесуточные показатели АД: САД - систолическое, ДАД - диастолическое, ПАД - пульсовое, ВСАД - вариабельность систолического АД, ВДАД - вариабельность диастолического АД.

*достоверность различий показателей больных в сравниваемых группах: ** - $p < 0,001$ - ЭГ и ХПН IIS; # - $p < 0,01$; ## - $p < 0,001$ - ХПН 0 и ХПН IIB.*

Как показывают данные, приведённые в таблице 3.2., практически в каждом случае наличия АГ и в группе сравнения с ЭГ обнаруживалось присутствие систоло-диастолической гипертензии на протяжении 24 часов. Практическое отсутствие различий в степени тяжести артериальной гипертензии в клинической группе исследования, может являться причиной отсутствия статистически значимой разницы между группами относительно показателей вариабельности давления, а также относительно пульсового, диастолического и систолического давлений. В то же время при ХБП С4 стадии отмечалось развитие более серьёзных нарушений АД, что являлось признаком более тяжёлой степени

изменений со стороны СМАД у лиц с РАГ на фоне повышенных цифр содержания мочевины в крови.

Несмотря на то, что статистически значимых различий между сравниваемыми группами по показателям пульсового давления выявлено не было, отмечалась некоторая тенденция к его увеличению среди лиц с РАГ.

Всё вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что при наличии РАГ чаще отмечается увеличение нагрузки артериального давления на протяжении 24 часов, на фоне повышенного содержания мочевины в крови и сильного снижения СКФ.

Отмечалась некоторая связь между показателями артериальной гипертонии и степенью тяжести состояния больных, не редко на фоне церебральной и кардиальной клиники. Причём последние два параметра определённо усиливались с усилением тяжести общего состояния. Следующей жалобой по частоте (77.7%) являлось головокружение несистемного характера с ощущением проваливания, которая также носила возрастающий характер в зависимости от стадии болезни. Также наблюдались шум в ушах и голове (76.6%), отечный синдром (67.7%) чаще наблюдался у больных с хроническим гломерулонефритом. Размещение и выраженность отличались от таковой при между случаями, начиная от отёчности и пастозности лица, и заканчивая асцитического синдрома. Не последнее место среди жалоб имели повышенная утомляемость (66.6%), нарушение сна (60.0%), нарушение памяти и внимания (55.5%), раздражительность (46.6%).

Желудочно-кишечный синдром проявлялся тошнотой и рвотой (38.8%), жаждой (27.7%), анорексией (21,1%), сухостью и горечью во рту (у некоторых с металлическим вкусом) – (40.0%), диареей (34.2%), кровоточивостью десен (11.4%), спастическими болями в кишечнике и желудке (14.2%).

Основными проблемами со стороны мочевыводящей системы являлись жалобы на продолжительные боли и тяжесть в пояснице (48.8%), помутнение мочи (50.0%), уменьшение диуреза и выделения мочи за 24 часа (60.0%),

дизурические расстройства в виде расстройств мочеиспускания и никтурии (43.3%). Со временем, в ходе нарастания выраженности ХБП, боли и дизурические расстройства постепенно стихали, что по видимому связано с выходом на первый план уремических расстройств.

Основными параметрами оценки функции почек являлись осмолярность мочи и крови, величине скорости клубочковой фильтрации, уровень креатинина в сыворотке крови и моче, показатели канальцевой фильтрации, осмолярности крови и мочи (таблица 3.3.).

Таблица 3.3. - Показатели функциональной способности почек у больных с 3А, 3Б, 4, 5 стадиями хронической болезни почек, n=110 (M± m)

Функциональный показатель почек	Стадия ХБП				Контрольная группа n=20
	Умеренная		тяжелая	ТХПН	
	3А n=15	3Б n=15	С4 n=30	С5 n=30	
СКФ (мл/мин) (1,73м ²)	53,6±6,4 (1,73м ²)	38,6±5,8 (1,73м ²)	23,4±5,6 (1,73м ²)	12,6±2,1 (1,73м ²)	106±12,0 (1,73м ²)
KR%	98,6±0,6	97,3±1,8	96,2±1,2	95,2±1,8	99,0%
Креатинин в сыворотке крови (мл/мол)	165,6±6,1	226,6±8,4	448,4±19,6	726,4±28,6	79,1±17,9
Осмолярность крови (мосм/л)	286,6±1,8	252,4±2,4	306,2±3,6	318,4±4,2	279,6±2,4
Осмолярность мочи (мосм/л)	681,3±13,7	692,2±14,8	698,4±16,6	721,1±14,9	659,1±16,3

* Статистические достоверные изменения (P<0,01)

Из представленных данных видно, что у больных с 3А стадией ХБП отмечается начальное снижение функциональных показателей почек, по выраженности значительно превышающие показатели среди лиц в группе контроля. На данном этапе развития патологического процесса показатели клубочковой фильтрации, креатинина и осмолярности в крови и моче, а также канальцевой реабсорбции умеренно снижались. В то же время отмечалось существенное различие между этими показателями при 3А и при 3Б стадиях. При этом в самой тяжёлой, 4 стадии, наблюдалось значительное снижение всех показателей почечной активности, что, в свою очередь, способствовало развитию полиорганной симптоматики и нарушению функций всех систем организма.

При определении утренней мочи и суточной протеинурии у больных с умеренной стадией ХБП выявили незначительную (А1) суточную протеинурию определили 19 (63,3%) больных, умеренную (А2)– у 7 (23,3%) и значительную (А3) –у 4 (13,3%) больных с 3А, 3Б стадиями ХБП. Степень суточной протеинурии зависела от первоначального этиологического фактора приведшего к ХБП. Так, незначительная (А1) и умеренная (А2) протеинурия наблюдалась у больных с хроническим пиелонефритом и поликистозной болезнью почек, тогда как значительная (А3) протеинурия наблюдалась только у больных с хроническим гломерулонефритом. Вместе с тем, по мере прогрессирования ХБП уровень протеинурии имел тенденцию к увеличению при хроническом пиелонефрите, нередко достигая значительной степени.

При тяжёлой стадии (А1) протеинурия отмечалась у 7 (23,3%) лиц, умеренная (А2)- у 11 (36,6%) и значительная (А3) –у 9 (30,0%) пациентов. Значительная альбуминурия достоверно чаще встречается у больных с тяжелой стадией, нежели – умеренной. Кроме того, у 5(16,6%) диагностирован нефротический синдром, который чаще выявлялся у больных с хроническим гломерулонефритом.

Забор и изучение утренней мочи, а также количества белка в ней на протяжении суток показало факт того, что в конечной стадии ХБП отмечалось большее количество пациентов с умеренной, значительной протеинурией во всех группах

(таблица 3.4.). При хроническом гломерулонефрите чаще, чем при хроническом пиелонефрите и поликистозной болезни почек выявлялась значительная протеинурия и нефротический синдром. Таким образом, суточная протеинурия не связана с стадией ХБП, а зависима от этиологии почечной болезни.

Таблица 3.4. - Уровень суточной протеинурии (альбуминурии) у больных с3А, с3Б, с4 и с5 стадиями хронической болезни почек

Уровень протеинурии M±m	Стадия ХБП			
	ХБП с 3А 15	ХБП с 3А 15	ХБП с 4 30	ХБП с 5 30
Незначительная альбуминурия A ₁ суточная экскреция 16,4±8,6 мг/г А/Кр<30 мг/г	8(53.3%)	11 (73.3%)	7 (23.3%)	6(20.0%)
Умеренная альбуминурия A ₂ суточная экскреция 217,3±32,6 мг/г А/Кр 30-300 мг/г	3(20.0%)	4(26.6%)	11(36.6%)	13(43.3%)
Значительная альбуминурия A ₃ суточная экскреция 412,6±92,8 мг/г А/Кр>300 мг/г	1(6.6%)	2(13.3%)	9(30.0%)	6(20.0%)
Нефротический синдром A ₃ суточная экскреция 2462,4±146,4 мг/г	-	-	5(16.6%)	5(16.6%)

* Статистические достоверные изменения (P<0,01)

Изучение показателей гемограммы при умеренной стадии ХБП с незначительным снижением СКФ указывают на снижение уровня гемоглобина до $107,0 \pm 2,5$ г/л, при количестве эритроцитов в среднем $4,0 \pm 0,3 \times 10^{12}$

При тяжёлой степени ХБП показатели периферической крови были статистически значимо изменены ($P < 0,01$) при сравнении с больными умеренной стадией: снижение гемоглобина регистрировалось от 80 до < 100 г/л, а количество эритроцитов снизилось от 3,2 до $< 4 \times 10^{12}$.

Показатели гемограммы при терминальной стадии ХБП, подтвердило анемический синдром. Чаще встречалась нормохромная анемия, если при тяжёлой стадии ХБП наблюдалось снижение гемоглобина от 80 до < 100 г/л, а количество эритроцитов снизилось от 3,2 до $< 4 \times 10^{12}$ то в терминальной стадии мы наблюдали прогрессирование анемического синдрома со снижением гемоглобина до $63,5 \pm 2,5$ г/л и эритроцитов $2,8 \pm 0,4$ соответственно (таблица 3.5.). Анемия можно рассматривать как результат снижения выработки эритроцитов, снижения продолжительности существования красных кровяных телец.

Также показатели лейкоцитов и тромбоцитов крови были достоверно отличимые от контрольной группы.

Таблица 3.5. - Основные показатели периферической крови у больных с различными стадиями хронической болезни почек

Показатель	Контроль	Умеренная стадия	Тяжёлая стадия	Терминальная стадия
Общий анализ крови				
Гемоглобин г/л	$138 \pm 2,8$	$107,0 \pm 2,5$	$80 \pm 2,7$	$63,5 \pm 2,5^*$
Эритроциты	$4,2 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,4^*$
Лейкоциты	$5,5 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,3$	$8,0 \pm 0,32$	$8,2 \pm 0,26^*$
Палочкоядерные	2	4	8	9
Сегментоядерные	66	69	72	79

Продолжение таблицы 3.5

Гемотакрит	42	40	38	38
Цветовой показатель	1,0	1,0	0,8±0,1	0,8±0,1
Тромбоциты	273,5±1,5	252,6±1,2	160±1,5	136±1,5*
Эозинофилы %	2,0±1	2,1±1	2,2±1	2,2±1
Базофилы	1	1	2	2
Лимфоциты	28±3	27±1	26±2	26±2
Моноциты	4	6	7	9
СОЭ мм/ч	4,0±2,0	20±1,8	21±1,8	22±2*

* Статистические достоверные изменения ($P < 0,01$)

Таким образом, изучение показателей клиники и лабораторных данных служит доказательством того, что патология почек и их плохая работоспособность отрицательно сказывается на всех остальных функциях организма, а также на качестве жизни больных. У таких больных сильно страдает качество жизни, для улучшения которого необходимо своевременно оказывать адекватное консервативное лечение.

При этом начальным толчком для развития неврологических расстройств являются артериальная гипертония и уремические токсины, и их взаимного усиления патологического влияния друг на друга.

Симптомы артериальной гипертонии обнаруживались у 74 (82,2%) включённых в группу исследования больных и вызваны, скорее всего, патологическими сдвигами в почках (отёчный синдром, нарушение ионного обмена). В дальнейшем, при прогрессировании почечной недостаточности увеличивается неврологическая симптоматика у таких пациентов. Выручает то, что уже в самом начале патологии организм компенсирует нарушения за счёт компенсаторных механизмов. Однако стоит отметить, что быстрое снижение

общего числа функционирующих нейронов приводит к перегрузке оставшихся, в результате компенсаторная гипертрофия нефронов приводит к развитию гиперфльтрации, вызванной высоким давлением в капиллярах почечных клубочков. Всё это со временем вызывает склероз клубочков, к повышению функциональной нагрузки, и окончательной деструкции, с переходом в декомпенсацию.

Начиная уже с начальных стадий ХБП, начинает развиваться патология всех органов и систем, влияние на развитие которых оказывает нарушение функций почек.

Глава 4. Инструментальная диагностика энцефалопатии и когнитивные нарушения при различных стадиях хронической болезни почек

4.1. Частота развития и факторы риска развития энцефалопатии

Развитие сопутствующей патологии головного мозга при ХБП возникает в качестве ответа на ремоделирование сосудистой стенки, что является последствием влияния возрастных изменений, повышенного уровня артериального давления, избыточной массы тела, влиянием почечной анемии и уремии. Совокупность перечисленных факторов, а в особенности ремоделирование стенки сосудов мозга в конечном этапе, без соответствующего лечения, приводит к слабоумию.

Из общего числа больных энцефалопатия была выявлена у 71 пациента с различными стадиями ХБП (таблица 4.1.). Всех больных с энцефалопатиями мы предположительно разделили на 3 группы: с гипертонической энцефалопатией, с токсической энцефалопатией и энцефалопатией смешанного генеза. Из них у 19 больных наблюдалась гипертоническая энцефалопатия, которая чаще встречалась при умеренной стадии ХБП, так как в этой стадии превалировал симптом АГ (73,3%). Токсическая энцефалопатия наблюдалась у 23 пациентов из общего числа больных с ХБП. При выраженной стадии ХБП на первый план выступали симптомы интоксикации, такие как повышение креатинина на $448,4 \pm 19,6$ ммоль/л, снижение СКФ на $23,4 \pm 5,6$ ммоль/л, поэтому в этой стадии можно говорить о возможном развитии уремической энцефалопатии. Терминальная стадия ХБП характеризовалась не только стойким и высоким повышением АД, но и выраженной анемией, повышением креатинина в 6 раз от показателя нормы и снижения СКФ в 4 раза. В этой стадии ХБП можно говорить о энцефалопатии смешанного генеза, которая наблюдалась у 29 больных с ХБП.

Таблица 4.1. - Частота форм энцефалопатии при 3-5 стадиях хронической болезни почек

Вид энцефалопатии	Группа пациентов		
	ХБП С-3а,б СКФ>60 мл\мин (n=19)	ХБП С-4 СКФ 59-45 мл\мин (n=23)	ХБП С5 СКФ 44- 15 мл\мин (n=29)
Гипертоническая энцефалопатия	70.8%	18.5%	13.3%
Токсическая энцефалопатия	16.6%	48.1%	30.0%
Энцефалопатия смешанного генеза	12.5%	33.3%	56.6%

Нами с целью выявления кардиоренальных и цереброваскулярных взаимоотношений сопоставлены функциональные изменения с церебральными расстройствами.

Клинико-функциональная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 4.2. Больные с различными формами энцефалопатии достоверно различались по уровню, креатинина, СКФ. Значимых различий в средних показателях длительности заболевания АД и стадиями АД у пациентов этих групп не выявлено.

Таблица 4.2. - Клинико-функциональная характеристика показателей почек согласно формам энцефалопатии

Показатель	Гипертоническая энцефалопатия n-19	Токсическая энцефалопатия n-23	Энцефалопатия смешанного генеза n-29
Длительность артериальной гипертензии, n(%)	4	7	10
Креатинин	226,6±8,4	568,8±19,2	726,4±28,6
СКФ, мл/мин	38,6±3,9	23,4±5,6	12,6±2,1
Анемия, n(%)	95,2±3,2	74,5±2,5	63,5±2,5
АД	2(6,6%)	8(26,6%)	24(80%)
ТИМ	1,1(2,0±2,0)	1,3(4,0±3,0)	1,8(4,3±3,0)
Наличие атеросклеротических бляжек	2(10)*	17 (54,8)	21(45,9)

*Примечание: *- (P<0,05); **-(P<0,01); ***-(P<0,001)- статистическая значимость показателей по сравнению с видами ЭНЦ*

Случаи энцефалопатии отмечались во всех клинических группах, при этом они преобладали у лиц с терминальной ХБП ($p \geq 0,001$).

При оценке выраженности энцефалопатии с функциональными изменениями происходящими во время прогрессирования ХБП была выявлена взаимосвязь наличия сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ХБП с уровнем креатинина крови ($r = -0,59$; $p < 0,001$), и с уровнем гемоглобина ($r = 0,30$; $p < 0,05$). Гиперпанкреатинемия, при этом, чаще всего сопутствовала энцефалопатии ($p < 0,05$), как и анемия ($p < 0,01$).

В ходе сравнения статистических показателей связи между частотой встречаемости признаков реподелирования сосудистой стенки и энцефалопатии у лиц с додиализными стадиями ХБП отмечена корреляция между клиническими проявлениями энцефалопатии и толщиной ТИМ ($r=-0,29$; $p<0,05$).

Больные с атеросклеротическими изменениями в общих сонных артериях, в особенности стадиях крайней выраженности ХБП, отмечали выраженные клинические проявления энцефалопатии ($p<0,01$). В группе пациентов с утолщением ТИМ общих сонных артерий по сравнению с больными с ХБП с нормальной толщиной сосудистой стенки наблюдалось более частое проявление признаков энцефалопатии ($p<0,05$).

Как показал сравнительный анализ, утолщение ТИМ общих сонных артерий чаще встречалось у пациентов с ХБП с АГ, чем без АГ ($p<0,05$), абдоминальным ожирением, чем без такового ($p<0,01$), и гиперкреатининемией, чем при ее отсутствии ($p<0,05$). Также атеросклеротические изменения в сосудах данной области чаще выявлялись обнаруживались в случаях гиперкреатининемии при 4-5 стадиях ХБП, чем у больных с их нормальным уровнем ($p<0,01$).

Данные встречаемости и выраженности энцефалопатии по большей части совпадают с более ранними исследованиями, в которых было обнаружено независимое развитие когнитивных дисфункций при ХПН.

Было выявлено, что лица с ХПН (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) имеют снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² сопровождающееся повышением частоты развития энцефалопатии на 11—27%. Наблюдается взаимосвязь при изучении уровня сывороточного креатинина и КН, что не входит в противоречие с современными данными литературы [28].

Наблюдалась взаимосвязь между развитием сердечно-сосудистых заболеваний, в частности избыточной массы тела, возрастных изменений, а также высокими цифрами артериального давления.

Всё вышперечисленное позволяет сделать вывод о том, что поиск признаков ремоделирования в будущем может быть критерием оценки риска развития осложнений при додиализных стадиях ХБП.

У больных с ХБП гиперкреатининемия является независимым фактором риска развития энцефалопатий, увеличивающим риск развития сосудистой деменции.

Важную роль в развитии сопутствующих патологических изменений со стороны головного мозга при ХБП играет анемия, вызывающая недостаток кислорода и полезных веществ в тканях мозга, что несомненно приводит к патологии нервной ткани.

Определение у лиц с ХБП энцефалопатии на начальных стадиях даёт возможность начать своевременное лечение, целью которого является оптимизация мозгового кровотока, предотвратить патологическое влияние факторов риска, и замедления ремоделирования. Всё вышперечисленное помогает достичь лучших результатов от лечения.

Таким образом, всё это показывает насколько повышение частоты КН ухудшает общее состояние больных при ХБП. Основным фактором ухудшения общего состояния является ремоделирование стенки сосудов головного мозга и ухудшение кровоснабжения тканей головного мозга под влиянием факторов сердечно—сосудистого генеза, в частности вызванных патологией почек, таких как анемия и увеличение уровня креатинина в крови.

4.2. Клинические проявления энцефалопатии

Также все больные с энцефалопатией были разделены на группы по степени тяжести течения энцефалопатии.

Одной из основных жалоб у больных является головная боль (таблица 4.3.). Головная боль у пациентов с энцефалопатией I стадии имела двухстороннюю локализацию, с преимущественным поражением теменно-затылочной (48.0%) или лобно-височной (36.0%) областей. В 28.0% случаев

болевым синдромом отграничивался в определённом месте, а уж затем переходил в разлитую форму. В более чем двух третях случаев (72.7%) болевой синдром был постоянным. При этом характер боли был различен у пациентов в группе исследования, принимая характер от болей в виде сжимающих (30.0%), распирающих (25.0%), давящих (20.0%) или пульсирующих (15.0%) болей.

Таблица 4.3. - Частота основных неврологических жалоб больных с энцефалопатиями

Жалоба	Стадия энцефалопатии					
	I (n=19)		II (n=27)		III (n=25)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Головная боль	15	78.9	21	77.7	23	92.0
Головокружение	9	47.3	19	70.3	21	84.0
Шум в ушах	4	21.0	13	68.4	19	76.0
Повышенная утомляемость	9	47.3	17	89.4	21	84.0
Нарушение памяти	5	26.3	17	89.4	17	68.0
Нарушение сна	7	36.8	9	47.3	23	92.0
Слезливость	3	15.7	3	15.7	12	48.0
Снижение фона настроения	10	52.6	9	47.3	25	100.0
Шаткость при ходьбе	3	15.7	17	89.4	18	72.0
Ощущение скованности	6	31.5	11	58.0	11	44.0
Отёчность лица, век	7	36.8	16	84.2	13	52.0

* Статистические достоверные изменения ($P < 0,01$)

Наиболее часто характер головной боли зависел от уровня АД, а также состояния беспокойства у данных пациентов, связанное со стрессом из за здоровья. При энцефалопатии I стадии в основном отмечалась дневная головная боль.

Во II и III стадиях энцефалопатии односторонняя головная боль отмечалась у 51.0% пациентов, а двусторонняя – у 45.0%, с преимущественной локализацией в затылочной области. Вторым важным жалобом у данной категории больных являлось головокружение.

Не менее важным являлся жалоб в виде шума в ушах, который увеличивался при усугублении состояния здоровья. Вместе с этим, шум сопровождался заложенностью в ушах со снижением слуха вплоть до полной потери слуха на время.

Среди других жалоб, у некоторых пациентов имелись места нарушение координации при ходьбе из за имевшего места патологии вестибулярного аппарата. Данное нарушение больше всего имел место у пациентов с энцефалопатией II и III стадии.

Нарушение памяти, в частности кратковременной, больше всего наблюдалось у лиц с энцефалопатией I стадии. А при ухудшении заболевания, пациенты указывали на необходимость записывать все действия, что им необходимо совершать. На более поздних стадиях заболевания пациенты жалоб уже больше не предъявляли, что связано со снижением критического отношения к своему состоянию.

У 91% пациентов с энцефалопатией I стадии наблюдался сниженный фон настроения, появлялась эмоциональная лабильность и слезливость, нарушался сон.

Также, у 82% пациентов с энцефалопатией I стадии на фоне усугубления общего самочувствия отмечались повышенная утомляемость, вялость, снижение активности, преимущественно во второй половине дня.

4.3. Когнитивные нарушения у больных с различными стадиями хронической болезни почек

Важным моментом в диагностике неврологических расстройств является правильная трактовка имеющихся когнитивных нарушений. Само по себе наличие жалоб больных на снижение памяти не является достоверным индикатором наличия деменции, большее значение имеет нарушение активности в повседневной жизни, связанное с когнитивными расстройствами. Также, на результаты нейропсихологического обследования могут влиять множества факторов, в том числе низкий уровень образования, наличие зрительных, слуховых или чувствительных расстройств, слабая мотивация испытуемого, его усталость, а также наличие эмоционально-личностных нарушений и психических расстройств.

Как видно из представленных данных (таблица 4.4.) группы больных сопоставимы по возрасту, полу, образованию и клинико-инструментальным показателям. Когнитивные расстройства (КР) выявлены во всех группах. У больных с умеренной стадией ХБП выявлены начальные признаки КР у двух чел. с неполным средним образованием. Частота выявления КР у больных с терминальной ХБП была статистически выше, чем в других группах ($p \geq 0,001$).

Таблица 4.4. - Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Показатель	Умеренная стадия(n=30)	Тяжелая стадия (n=30)	Терминальная стадия(n=30)
Средний возраст, лет,n(%)	30±7	39±9	38±9
Мужчины,n(%)	14	23	19
Образованиеn(%):			
высшее	9	13	4
среднее специальное	15	8	11

среднее	14	9	13
неполное среднее	2	0	2
Курение, n(%)	3	1	4
Ожирение, n(%)	4	1	2
Длительность ХБП, n(%)	2	5	8
Длительность артериальной гипертензии, n(%)	4	7	10
Фибрилляция предсердий, n(%)	1	2	2
Инфаркт миокарда, n(%)	0	0	0
Транзиторная ишемическая атака, n(%)	0	1	2
СКФ, мл/мин	38,6±3,9	23,4±5,6	12,6±2,1
Анемия, n(%)	95,2±3,2	74,5±2,5	63,5±2,5
Частота когнитивных расстройств, n(%)	2(6,6%)	8(26,6%)	24(80%)

Абсолютно во всех случаях наличия КН отмечались затруднения в запоминании новой информации, а также нарушения сна. Однако абсолютно все пациенты были самостоятельны, и могли обслуживать себя сами, во всех отношениях повседневной жизни.

При умеренной выраженности ХПН КН отмечали в 7 (35,0%) случаях, при тяжёлой выраженности (n=31) — уже в 24 (90,3%) случаях. В то же время при терминальной стадии КН отмечался уже у 28 пациентов. В ходе статистической обработки данных, была обнаружена статистически значимое большинство в группе с терминальной стадией по значению КН, в сравнении с умеренной

стадией ($p < 0,001$). Достоверным результатом было повышение частоты развития КН по результатам теста MMSE ($p < 0,001$), теста на заучивание 10 слов по методике А.Р. Лурии на кратковременную память (непосредственное воспроизведение 10 слов, сразу за их предъявлением) ($p = 0,001$); отсроченную память (воспроизведение слов через 30 мин после их предъявления); тест для оценки регуляторных функций (последовательное соединение букв и цифр, Trail-making test B), отражающих процессы планирования, формирования цели, поэтапной реализации действий, способность к переключению и контроль достижения запланированного результата ($p < 0,001$).

Что касается нарушений памяти, то они встречались во всех группах, вне зависимости от временного фактора нарушений. При этом статистически значимых различий между группами по этому показателю обнаружено не было.

В ходе изучения показателей КН в трёх группах пациентов с было выявлено что показатели выполнения теста MMSE были тем хуже, чем более запущенной была стадия ХБП (таблица 4.5.).

Таблица 4.5. - Показатели когнитивных функции у тестирования пациентов по данным нейропсихологического исследования

Показатель	ХБП III стадии (n=21)	ХБП IV стадии (n=27)	ХБП V стадии (n=38)
КШОПС, баллы	28,70±1,390*** »	27,35±1,387**	25,55±1,368
Тест «10 слов», баллы: кратковременная память	9.15± 1,309	9,05±0.945	8.73± 1,009
отсроченная память	7.60± 1,698	7,20± 1.576	7,09±2,023

Последовательное соединение цифр и букв	95,80±34,225*	125,75±45,254*	167,00±49,382
---	---------------	----------------	---------------

Примечание. * - $p < 0,05$. ** - $p < 0,01$ в сравнении с группой с ХБП III стадии; ♦ - $p < 0,05$, " - $p < 0,01$, *ⁿ - $p < 0,001$ в сравнении с группой с ХБП IV и V стадии.

Депрессия выявлена у 6(20%) с тяжелой стадией ХБП и у 20(67%) больных с терминальной стадией. При терминальной стадии у 17 (85%) выявлена легкая степень и у 3 (15%) –выраженная. Не выявлены статистически значимые различия по выраженности КР в группе пациентов с депрессии и без нее.

4.4. Глазное дно при различных стадиях хронической болезни почек

Офтальмоскопия позволила выявить изменения происходящие на глазном дне больных хронической болезнью почек. Осмотр глазного дна общего количества больных выявил, что у 7(7.7%) больных нет изменений происходящих на глазном дне. У 19(21.1%) имеются признаки гипертонической ангиопатии проявляющуюся в расширении и извитости вен глазного дна. У таких больных отмечались мелкие сосуды, которые в норме либо отсутствуют в поле зрения, либо практически не видны. Диаметр артерий сужен неравномерно. Обнаруживается симптом Гвиста - штопорообразная извилистость мелких венозных стволиков в макулярной области. При тщательном изучении можно отметить незначительную гиперэмию диска зрительного нерва у таких больных. Данная картина обнаруживалась чаще у больных в фазе неустойчивого повышения артериального давления и в начальных стадиях гипертонической болезни, включая IIБ стадию. В случаях коррекции повышенного давления, глазное дно возвращалось к нормальным показателям.

У 24 (26.6%) больных наблюдается склерозирования сосудов за счет гипертонии, что характеризуется утолщением стенок артерий, определением

симптомов серебряной и медной проволок, а также неравномерностью светового рефлекса. Это вызвано скоплением жиров и обтурацией маленьких артерий данной области. У таких пациентов регистрируется симптом артериовенозного перекрестка (Салюс - Гунн). Первая степень (Салюс - Гунн I) у 4(16.6%) больных включённых в материал исследования проявлялась небольшим перекрёстом артерии в вену, которую она пересекает, в результате чего отмечается коническое сужение вены, как следствие истончения её стенок. У 11(45.8%) больных (II степень) (Салюс - Гунн II) вена перед перекрестом изгибается, выполняя дугообразное искривление, и сразу же истончается после сдавления артерией. При третьей степени (Салюс - Гунн III) у 9 (37.5%) больных, сдавленный сосуд как бы прерванной на некотором протяжении по обе стороны от перекреста. Гипертонический ангиосклероз сетчатки чаще соответствовал фазе устойчивого повышения систолического и диастолического артериального давления и наблюдается обычно при IIА и IIБ стадиях.

У 14(15.5%) пациентов регистрировалась гипертоническая ретинопатия, характеризующая повреждением самой сетчатки в виде помутнения и кровоизлияния. По большей части в месте расположения пятен отмечалось наличие беловатых и желтоватых по цвету очагов, а также плазморрагии звёздчатой формы. Иногда отмечались дисковидные отёки сетчатки. Чаще всего зрение у исследуемых лиц было снижено, в той или иной мере. Данная картина наблюдалась чаще при IIIА - IIIБ стадии гипертонической болезни.

У 26 (28.8%) пациентов обнаружена нейроретинопатия за счет гипертонии на поздних стадиях. Данная ситуация сопровождалась патологией диска зрительного нерва, которая проявлялась в его чрезмерной отёчности, увеличением площади, а также распространением на сетчатку. Вокруг и на зрительном диске отмечались кровоподтёки. Пациенты данной группы жаловались на нарушения восприятия цветов, а также на снижение параметров центрального зрения, и резкое сужение его поля.

4.5. Электро-энцефалографическое исследование при различных стадиях хронической болезни почек

Сравнение показателей ЭЭГ между пациентами с цереброваскулярной недостаточностью и без нее, во всех возрастных группах показало преобладание признаков «уплощения», дезорганизации и десинхронизации в первом случае.

У таких больных, на фоне наличия тенденции к понижению основных ритмов, наблюдалась медленная волновая активность.

Анализ и интерпретация записей ЭЭГ позволили выявить электроэнцефалографические изменения, происходящие у больных с ХБП.

Из общего числа обследованных больных с умеренной стадией ХБП у 9 пациентов с ХБП, ЭЭГ значительных отклонений не выявило. Патологические изменения наиболее часто регистрировались в полосе альфа-ритма и проявлялись в виде снижения амплитуды на записи, появлением веретенообразного альфа-ритма, в которых веретена выражены недостаточно (рисунок 4.1.). У 12 больных с умеренной стадией ХБП в фоновой записи преобладает бета-ритм частотой от 14-16 колебаний в секунду, распространение которого характеризовалось охватом всего конвекса. Ритмическая фотостимуляция частотой от 2 до 20 Гц, ориентировочная реакция – длительная. В ходе выполнения гипервентиляции таким лицам (на протяжении пяти мин) характер биоэлектрической активности сильных изменений не показывал.

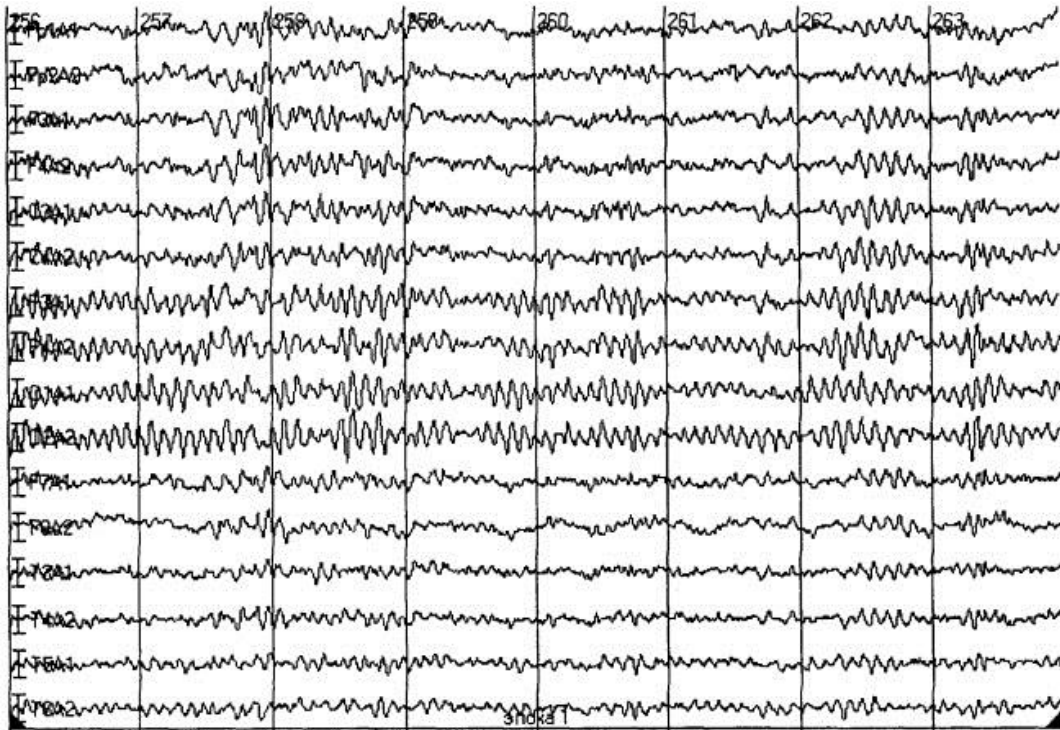


Рисунок 4.1. - Изменениями в полосе альфа-ритма при умеренной стадии ХБП.

По результатам ЭЭГ у 22 больных с тяжёлой стадией ХБП отмечается регистрация альфа-ритма с частотой от 8-9,5 колебаний в секунду со сглаженностью зональных различий по амплитуде билатерально-синхронные вспышки тета-волн в лобно-центральных отведениях (рисунок 4.2.). В ходе проведения фотостимуляции реакция усвоения ритма только при частоте стимуляции 8 Гц. При проведении ориентировочной реакции у 6 больных затягивание или отсутствие угашение ориентировочной реакции, у 3 больных отмечается быстрое угашение её. При гипервентиляции (5 мин) происходит возбуждение медленноволновой активности с плавным замедлением её частоты и с плавным увеличением амплитуды.

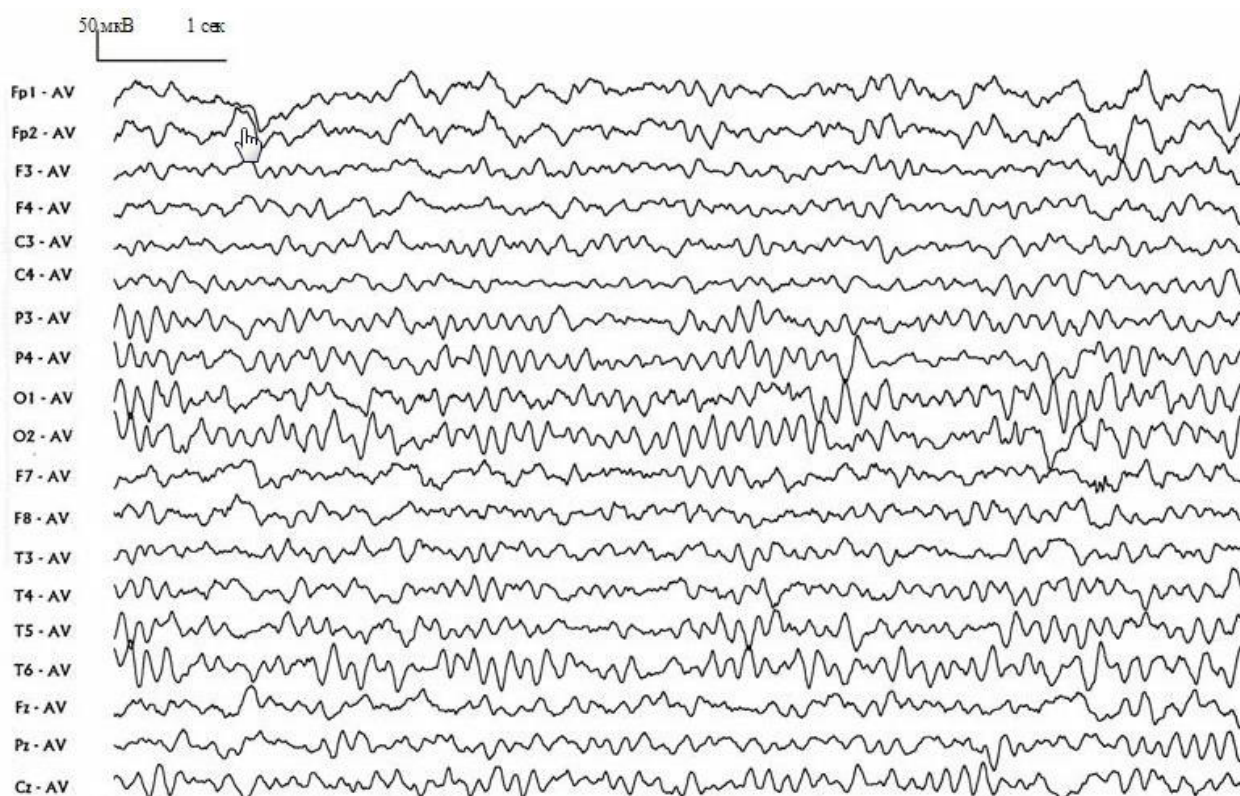


Рисунок 4.2. - Альфа-активность сочетается с тета- и дельта-колебаниями, имеющими наибольшую амплитуду в темено-затылочных и задне-височных областях, бета-активность

У 24 больных в терминальной стадии ХБП при проведении фоновой ЭЭГ доминирует генерализованная медленная активность тета-диапозона. У 21 больного при проведении ЭЭГ отмечали дельта- и тета-ритмы с уменьшением позитивного действия ствола головного мозга. Характеристика альфа-ритма в сторону медленных волн и даже появление тета-ритма (рисунок 4.3.).

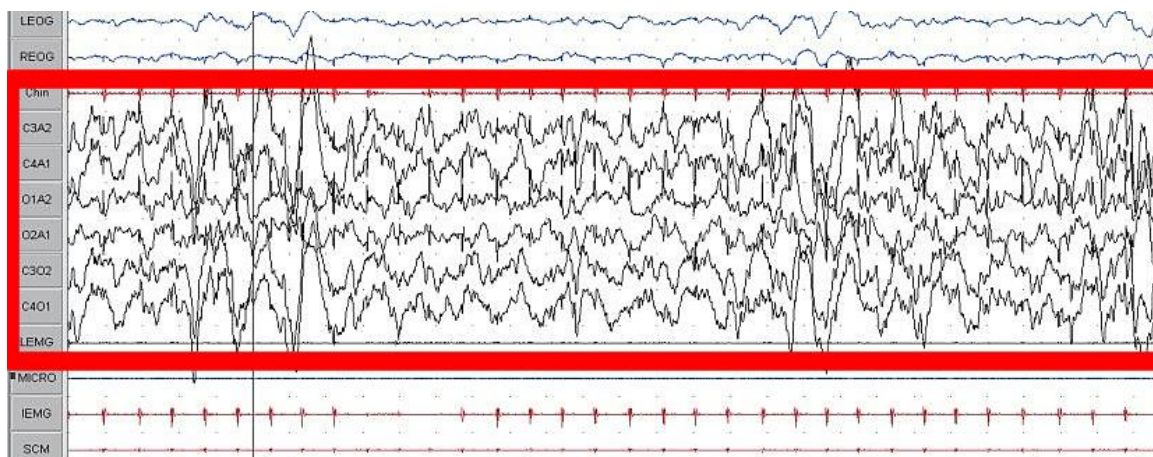


Рисунок 4.3. - Смещение частоты альфа-ритма в сторону медленных волн и появление тета-ритма.

Также наблюдается снижение реактивности, в особенности при ориентировочной нагрузке пациента, проявляющаяся в быстром угасании реакции, что является признаком уменьшения степени активации головного мозга. Скорее всего это является следствием замедления проводимости и возбудимости в коре головного мозга, и нижележащих структур, под воздействием повышенного содержания в крови азота и токсичных веществ. При этом корково-стволовые взаимоотношения остаются на прежнем уровне. Постепенно постоянная интоксикация становится причиной ирритативно-дистрофических нарушений. В дальнейшем, с возрастанием степени интоксикации, угнетается медленная активность, переходящей от вспышек тета- и дельта-активностей к их доминированию (рисунок 4.4.).

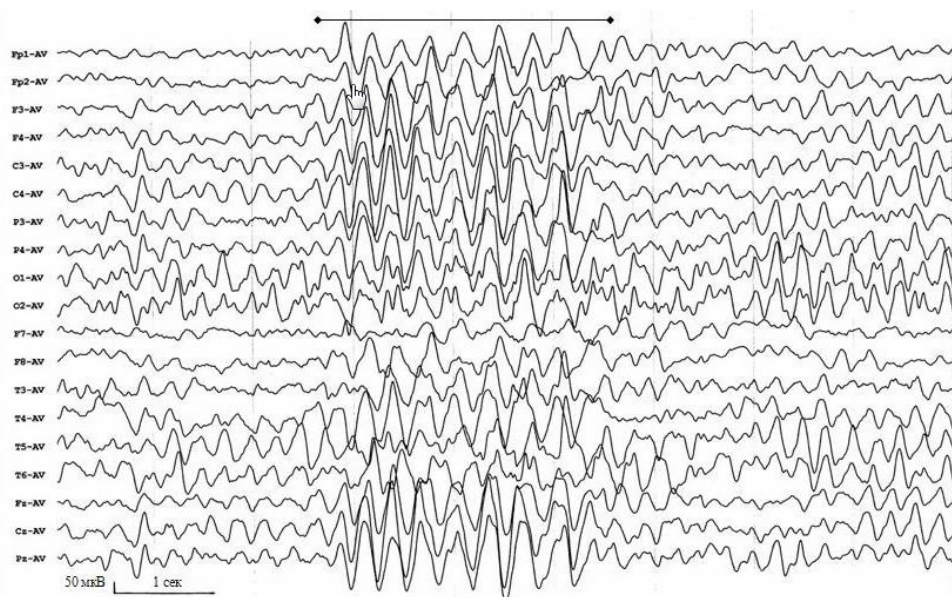


Рисунок 4.4. - Генерализованная билатерально-синхронная вспышка дельта-волн

4.6. Ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга при различных стадиях хронической болезни почек

При ультразвуковой доплерографии, отмечается магистральный тип кровотока головного мозга с отсутствием функционирования коллатералей. Никаких признаков характеризующих наличие врожденных аномалий развития

сосудов головного мозга и перетоков по коллатеральным артериям не обнаружено нет.

При анализ данных, отмечается значительное отличие сосудов головного мозга среди пациентов с умеренной, тяжёлой и терминальной стадиями ХБП. Сравнительный анализ линейной скорости кровотока (ЛСК) у больных в умеренной и тяжёлой стадиях ХБП показал, что кровоток в среднем у первой группы выше на 30%, а асимметрия кровотока между умеренной и терминальной стадиями ХБП составляет 42%. Гемодинамические показатели диастолической скорости в общей сонной артерии (ОСА) (таблица 4.6.) у пациентов с тяжёлой стадией ХБП достоверно ниже соответствующих показателей у пациентов с умеренной стадией ХБП. Скоростные показатели у пациентов с терминальной стадией ХБП ниже, чем у пациентов первой группы. Достоверных изменений индексов, относящихся к показателям степени целостности сосудистой стенки выявлено не было.

Таблица 4.6. - Основные показатели кровотока в общих сонных артериях у пациентов с умеренной, тяжёлой и терминальной стадиями ХБП, $M \pm m$

Показатель	Правая ОСА			Левая ОСА		
	Умеренная стадия n=10	Тяжёлая стадия n=16	Терминал. Стадия n=25	Умеренная стадия n=10	Тяжёлая стадия n=16	Терминал. Стадия n=25
ИР	0,755±0,002	0,759±0,001	0,770±0,009	0,759±0,005	0,756±0,002	0,786±0,004
ПИ	1,543±0,007	1,588±0,005	1,614±0,005	1,544±0,004	1,641±0,016	1,676±0,034
Кон. Диаст. Скор., см/с	26,4±0,7	21,6±0,1	20,46±0,03	27,8±0,1	26,6±0,2	20,66±0,07
Пик.ск.,см/с	109,7±0,1	87,6±0,2	90,23±0,05	115,0±0,1	113,6±0,1	97,47±0,10
Ср. ск.,см/с	52,93±0,03	44,53±0,12	40,81±0,07	54,35±0,22	49,23±0,29	42,51±0,09
Диаметр.мм	6,40±0,02	7,15±0,02	6,41±0,03	6,36±0,05	6,43±0,01	7,14±0,01

Статистическая значимость ($p < 0,05$)

Средние значения показателей конечной диастолической скорости, средней скорости, диаметра правой и левой ВСА (таблица 4.7.), а также индекса резистентности, пульсаторного индекса левой ВСА группы лиц с терминальной

стадией ХБП значительно отличаются от группы пациентов с умеренной стадией ХБП. В случаях терминальной стадии ХБП индекс резистентности и пульсаторный индекс был значительно выше, чем обычно, а скоростные показатели наоборот были сильно занижены.

Таблица 4.7. - Основные показатели кровотока во внутренних сонных артериях у пациентов с умеренной, тяжёлой и терминальной стадиями ХБП, М±m

Показатель	Правая ВСА			Левая ВСА		
	Умеренная стадия n=10	Тяжёлая стадия n=16	Терминал. Стадия n=25	Умеренная стадия n=10	Тяжёлая стадия n=16	Терминал. Стадия n=25
ИР	0,621±0,001	0,650±0,002	0,678±0,001	0,586±0,003	0,620±0,009	0,634±0,003
ПИ	1,063±0,007	1,182±0,007	1,324±0,005	1,032±0,008	1,111±0,004	1,242±0,006
Кон. Диаст. Скор., см/с	29,93±0,03	22,04±0,14	20,35±0,04	32,86±0,07	32,43±0,14	20,55±0,04
Пик.ск.,см/с	77,77±0,21	74,76±0,17	65,31±0,05	77,46±0,19	74,68±0,15	69,79±0,10
Ср. ск.,см/с	46,20±0,20	40,52±0,13	34,90±0,07	49,71±0,10	47,69±0,16	37,29±0,06
Диаметр.мм	4,11±0,01	4,20±0,11	5,29±0,01	4,12±0,31	4,19±0,01	5,28±0,03

Статистическая значимость (p < 0,05)

В случаях умеренной стадии ХБП (таблица 4.8.) скорость кровотока по правой и левой позвоночным артериям значительно различалась в сравнении с показателями II и III клинических групп. Наибольшая разница отмечалась по сравнению с третьей клинической группой. Скоростные показатели у пациентов с умеренной стадией ХБП значительно выше, чем у пациентов с терминальной стадией ХБП.

В ходе проведения сравнительного анализа данных ультразвуковой доплерографии было отмечено уменьшение эластичности стенок вен и артерий, замедление кровотока, повышение пульсаторного индекса, индекса

резистентности. При этом наиболее выражены изменения были в случае терминальной стадии ХБП.

Таблица 4.8. - Основные показатели кровотока по позвоночным артериям у пациентов с умеренной, тяжёлой и терминальной стадиями ХБП, $M \pm m$

Показатель	Правая ПА			Левая ПА		
	Умеренная стадия n=10	Тяжёлая стадия n=16	Терминал. Стадия n=25	Умеренная стадия n=10	Тяжёлая стадия n=16	Терминал. Стадия n=25
ИР	0,677±0,002	0,703±0,002	0,684±0,003	0,649±0,002	0,660±0,002	0,652±0,002
ПИ	1,236±0,009	1,324±0,004	1,298±0,005	1,170±0,008	1,193±0,004	1,086±0,003
Кон. Диаст. Скор., см/с	17,34±0,06	17,08±0,10	12,39±0,25	19,70±0,01	19,17±0,11	18,68±0,08
Пик.ск.,см/с	54,61±0,14	43,64±0,21	32,77±0,11	56,46±1,01	47,62±0,20	46,68±0,16
Ср. ск.,см/с	33,22±0,02	27,14±0,16	18,66±0,06	34,58±0,13	28,78±0,14	26,83±0,10
Диаметр.мм	3,22±0,01	2,86±0,02	2,36±0,03	3,23±0,27	2,89±0,02	2,38±0,01

Статистическая значимость ($p < 0,05$)

Нарастание симптомов энцефалопатии при ХБП обусловлено не только изменениями показателей кровотока по магистральным артериям головы, но и углублением процесса в мелких сосудах, локальным поражением подкорковых структур и корково-подкорковых путей.

Таким образом, для больных с почечной энцефалопатией можно выделить следующие звенья патологического процесса: увеличение показателей всех индексов, как следствие уменьшения скорости кровообращения, а также увеличение сопротивления в сосудах, прогрессирующее с нарастанием клиники энцефалопатии.

В связи со всем вышесказанным, можно предположить что нарушения мозгового кровообращения являются одними из самых важных в патогенезе и клиники ХБП. Любопытно, что в современной научной литературе, посвящённой данной проблематике, ПЭ рассматривается как результат

преимущественно дисметаболического и токсического влияния на клетки головного мозга. Однако, как показывают результаты данной работы, большую роль в этом также играют снижение скоростных показателей, а также изменение состояния сосудистой стенки. Таким образом, почечная энцефалопатия у больных ХБП имеет в себе не только токсический и дисметаболический компоненты, но и элемент, связанный с нарушением циркуляции, что немаловажно при ведении данной категории пациентов.

Утолщение комплекса «интима-медия» (КИМ) и изменения в структуре периферических артерий обнаружены у пятой части лиц на самых ранних стадиях ХБП. С нарастанием клиники учащались признаки структурных нарушений сосудистой стенки артерий, общий процент которых достигал 62%. При этом гендерные и возрастные особенности никак не влияли на данный показатель. Всё это подтверждает, хотя и косвенно, предположение о прямом влиянии нарастания ХБП на выраженность развития атеросклероза. Так, доклиническая стадия обнаружена в ходе УЗИ общих сонных артерий в более трети случаев. В то же время в ходе статистической обработки выявлена отрицательная корреляция между показателями СКФ и КИМ($r=-0,54$, $p<0,0001$).

Обсуждение результатов

ХБП рассматривается в качестве независимого предиктора формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Взаимосвязь дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой и церебральной систем выстраиваются по типу обратной связи. С одной стороны почка выступает как орган-мишень для действия большинства ФР, с другой – активно вмешивается в формирование метаболических и сосудистых процессов, являясь генератором традиционных и нетрадиционных ФР [113,128,156,197]. Концепция межорганной функциональной взаимосвязи («cross-talk») дала толчок дальнейшему изучению общности механизмов, в том числе клеточно-молекулярных взаимодействий (внутриорганная функциональная взаимосвязь), ведущих к структурно-функциональной перестройке – ремоделированию почек, сердца и сосудов при ХБП. Это необходимо прежде всего для определения новых подходов к нефрокардиопротективной терапии. В основе поражения сердечно-сосудистой и церебральной систем при ХБП лежит ремоделирование сосудистой стенки [17,36].

Для Республики Таджикистан характерно наиболее тяжёлое течение ХБП, которое можно связать с нашими климато-географическими условиями. Высокая частота заболеваемости ХБП регистрируются в отдалённых регионах республики, где население не имеет достаточного доступа к специализированной врачебной помощи, как в финансовом, так и практическом отношении, в результате чего занимается самолечением. Всё это приводит к переходу болезни запущенную форму и обращению в стационар лишь с ХБП уже в тяжёлой стадии [105].

В этом плане формируются основные пути решения данных проблем в Республике Таджикистан. Практически неизученным продолжает оставаться вопрос неврологических осложнений, в том числе энцефалопатий. По нашим

данным у больных ХБП IV-V стадии почти в 3 раза возрастает частота КР, регистрируемых при использовании шкал MMSE. На ранних стадиях ХБП выявляются так называемые умеренные КР, не достигшие степени деменции. Они проявляются жалобами связанными с нарушениями памяти, существенными, но в то же время не столь сильными, для того чтобы вызвать у больного социальную дезадаптацию. По мере прогрессирования стадии ХБП выраженность КР увеличивается.

В связи с чем представляется актуальным проведение исследований по изучению клинических проявлений и факторов риска развития энцефалопатий у больных ХБП. Ранняя диагностика церебральных и кардиальных нарушений предопределяет дальнейшую тактику лечения, диагностики и профилактики.

При проведении лабораторных исследований нами установлены наиболее важные изменения функциональных способностей почек, которые несомненно играют важную роль в развитии энцефалопатии при ХБП, к ним относятся, в первую очередь снижение СКФ.

Ранние стадии ХБП плохо распознаются и остаются недолеченными и также увеличивают частоту неврологических осложнений. При ХБП протекают два процесса: атеросклероз и артериосклероз, способствующей фиброзу и утолщению медиального артериального слоя. Это приводит к увеличению жесткости артерий, повреждению мелких сосудов, вызывает ГЛЖ и уязвимость сосудистого ложа мозга и почек к колебаниям АД. Эти патофизиологические особенности проявляются высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий, инфаркта миокарда, инсульта и застойной сердечной недостаточности [147,163,181]. Ремоделирование сосудов головного мозга приводит к развитию цереброваскулярной недостаточности и когнитивным нарушениям [51,81,99,101]. В половине случаев при начальных КР деменция отмечалась в ходе пятилетнего наблюдения [192-198].

Многочисленные работы выполненные по данному направлению, показывают что все нарушения почек, в том числе и субклинические, относятся к независимым ФР развития ССО и смерти [174,179,190].

В случаях развития дисбаланса фосфорно-кальциевого обмена кальций располагается в больших количествах в среднем части стенки артерий, и в атеросклеротических бляшках [127,146]. При ХБП кальций располагается в больших количествах в гладкомышечном слое сосудов и в кардиомиоцитах, что благоприятствует повышению артериального давления, кальцификации сосудов и клапанов сердца, гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности [67,85,89,102]. Эти нарушения могут приводить к развитию недостаточности мозгового кровообращения [12,22,65].

Даже субклинические нарушения в работе почек, таких как регресс других органных поражений и повышение артериального давления, вполне способно плохо отразиться на результатах лечения. Если частота развития ССО при СКФ более 60мл/мин/1,73м² составляет 5,3%, то при снижении этого показателя менее 60мл/мин/1,73м² она достигает 10,1%; частота развития инсульта -2,8 и 7,5%, соответственно, смертность -8,1 и 23%, частота развития всех осложнений (смерть и сердечно-сосудистые катастрофы) -13,2 и 30,1%, соответственно [196].

Одной из причин взаимосвязи является высокая гиперлипидемия, свойственная практически всем больным с ХБП. Выраженность ГлП зависит от активности нефропатии, тяжести АГ и степени снижения клубочковой фильтрации. В метанализе показано, что ГлП ухудшает прогноз заболевания почек [162,184] и низкие ЛПВП являются независимым предиктором снижения функции почек [178-184].

Развитие энцефалопатии с формированием КР объясняются изменениями сосудистой стенки. Увеличение размеров комплекса «интима-медиа» представляет собой предвестник КР вне зависимости от влияния других факторов [171,173,190]. Результаты нашего исследования показали, что у

больных с разными стадиями выявлены признаки дисфункции эндотелия в виде утолщения комплекса интима-медиа и атеросклеротических бляшек. Изменение в сосудистой стенке выявлены у 20% больных на ранних стадиях ХБП и по мере нарастания дисфункции почек структурные нарушения увеличились до 62%. Полученные данные, а также тот факт, что ХБП резко увеличивает частоту развития атеросклероза у лиц молодого возраста, показывает роль данной патологии на развитие атеросклеротических бляшек в сосуде . Состояние сосудистой стенки является эффективным методом оценки развития и прогрессирования цереброваскулярной недостаточности и КР. Данные УЗДГ сосудов головного мозга у больных с ХБП позволила выявить различные нарушения со стороны кровообращения в экстракраниальных отделах головного мозга, т.е. в общих сонных артериях, во внутренних сонных артериях и в позвоночных артериях. Целый ряд ультразвуковых признаков, таких как снижение эластичности стенок сосудов, снижение скорости кровотока, увеличение пульсаторного индекса, индекса резистентности у лиц с терминальной стадией почечной недостаточности, показывает важность доплерографии .

Таким образом, для больных с энцефалопатией при ХБП характерны такие сдвиги гемодинамики как снижение скорости кровотока на фоне увеличения индексов. Важно помнить о том, что в магистральных сосудах колебания значений резистентности менее выражены, что является причиной того, что скорость кровотока снижается в них незначительно. Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов о независимом влиянии ХБП на когнитивные функции. У больных с тяжелой и терминальной стадиями ХБП частота КР возрастает по мере снижения СКФ и прогрессивно возрастает. В ходе оценки параметров КН в трёх клинических группах больных с различными стадиями ХБП установлено снижение показателей выполнения теста MMSE, тестов на функцию лобных долей мозга и регуляторные функции по мере увеличения стадии ХБП.

На начальных стадиях додиализной ХБП развитие патологии мозга объясняется влиянием ФР - возраста, уровня артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка. В дальнейшем, при прогрессировании заболевания, отмечается присоединение так называемых нетрадиционных факторов риска - анемии, гипо-альбуминемии, гиперкреатининемия.

Не последнее место в патогенетических механизмах формирования неврологических осложнений имеет место тяжелая форма гипо- или нормохромной анемии. У больных с ХБП наряду с традиционными ФР особое значение придается анемии. В нашем исследовании анемический синдром преимущественно выявлен у больных с тяжелой и терминальной стадиями ХБП. Именно в этих группах чаще выявлялись КР и была независимо связана с анемией в терминальной стадии ХБП. Анемия является независимым фактором риска деменции. Анемия вызывает недостаточность обеспечения тканей мозга кислородом, что приводит к нарушению метаболизма, к недостаточной выработке эритропоэтина, который имеет выраженное нейропротективное и нейротрофическое действие.

Как показывают исследования, уже с тяжелой стадии начинают проявляться анемические симптомы. Умеренная нормохромная анемия с прогрессированием токсического уремического синдрома становится всё более выраженной и является следствием угнетения эритропоэза, укорочением времени жизни эритроцитов. В терминальной стадии она также усугубляется эпизодами желудочно-кишечных кровотечений. Последствия её неоднозначно сказываются на состоянии нервной системы и других органов, обуславливая гипоксический фактор и нарушения процессов метаболизма в головном мозге.

Из выше изложенного следует, что в терминальной стадии ХБП анемия является одним из главных звеньев патогенеза, влияющим на другие звенья.

Таким образом, в формировании цереброваскулярной недостаточности у больных ХБП тяжелой и терминальной стадий лежит дисфункция эндотелия и

как следствие ремоделирование сердца и сосудов экстракраниального отдела. Свой вклад вносят и метаболические факторы, нарушение в системе гемостаза.

В ходе комплексного изучения нарушений и всех звеньев патогенеза, можно с уверенностью утверждать, что в терминальной стадии ХБП неизбежны неврологические нарушения в виде энцефалопатий.

В терминальной стадии ХБП у больных развились острые формы цереброваскулярной и коронарной болезни, признаки недостаточности кровообращения. Именно в терминальной стадии выявлена клиническая связь почек с церебральной патологией, но и формирование цереброкардиальных связей. То есть, вслед за цереброваскулярной недостаточностью развивались острые формы коронарной болезни (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), которые являлись главными факторами неблагоприятного прогноза.

Суммируя всё выше изложенное можно сказать, что при ХПН отмечаются изменения со стороны всех органов и систем: нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, желудочно-кишечного тракта, костно-суставного аппарата, органов кроветворения. Однако одно из основных мест в клинической картине у больных с ХБП занимают неврологические нарушения, которые носят многообразный характер и являются одним из важных факторов, определяющим во многом исход заболевания у данных больных. Одним из наиболее распространенных причин смерти больных, являются нарушения мозгового кровообращения. Патология нервной системы является ведущей причиной смерти во всех возрастных группах больных с терминальной стадией ХБП. Уровень летальности у больных с ХБП в 5-20 раз выше, чем в общей популяции. Этим обусловлено большое внимание, которое уделяется изучению состояния нервной системы у больных ХБП. Наиболее частыми неврологическими нарушениями, приводящими к летальным исходам у данных больных, являются энцефалопатии, инсульты.

Данные, полученные в ходе проведения исследования, показывают полиэтиологичность развития цереброваскулярной недостаточности при ХПН.

Последовательность появления выше перечисленных факторов позволяет предполагать их изменяющееся преобладающее влияние на головной мозг по мере прогрессирования ХПН. Можно предположить, что если на самых ранних стадиях ХПН несомненную роль в патогенезе энцефлопатии играет АГ и возраст, то при прогрессировании ХПН, когда закономерно возникают анемия, прогрессирует уремическая интоксикация, последние могут выступать как дополнительные патогенетические механизмы цереброваскулярной недостаточности.

Таким образом, у больных в терминальной стадии ХПН значительно чаще, чем у больных предыдущих стадий выявляются энцефалопатии, причем энцефалопатия носит смешанный генез, т.е. его причиной могут являться, как уремический фактор, так и гипертонический и анемический. Полученные нами данные коррелируют с результатами исследования deLimaJ.J. с соавт. (2003), которые обнаружили, что у больных в терминальной стадии неврологические нарушения встречаются в два раза чаще, чем у больных с умеренной и тяжёлой стадиями ХБП. Увеличение количественного и качественного соотношения энцефалопатий в терминальной стадии связано с комплексом сформировавшихся осложнений со стороны нервной системы.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Хроническая болезнь почек не редко сопровождается клиническими проявлениями в разной степени выраженности энцефалопатии. Определяется относительная корреляционная взаимосвязь стадии ХБП с разновидностями энцефалопатии. При 3 А,Б стадии чаще выявляется гипертоническая энцефалопатия (70,8%), так как в этой стадии более выражен гипертонический синдром, при 4 и 5 стадии увеличивается частота токсической и смешанной (56,6%) энцефалопатии [1-2А, 14-А].

2. Клиническая симптоматология гипертонической энцефалопатии главным образом представлена головными болями, головокружением и когнитивными нарушениями. Патогенетически связано в основном воздействием артериальной гипертонии и нарушением церебральной гемодинамики. Токсическая и смешанная энцефалопатия связаны с воздействием комплекса факторов [3-А, 5-А, 7-А].

3. Состояние церебральной гемодинамики главным образом характеризуется снижением величины и скорости пульсового кровенаполнения и затруднением венозного оттока в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов. Изменения показателей церебрального кровотока коррелируют со стадией ХБП [3-А, 7-А].

4. Выявлена связь ремоделирования сосудистой стенки с сердечно-сосудистыми факторами риска, как с традиционными (АД, атеросклеротические бляжки, так и обусловленными поражением почек (гиперкреатининемия, анемия). Ремоделирование сосудов мозга во многом объясняет развитие и прогрессирование ЭНЦ у пациентов с ХБП [8-А].

5. Сопоставление клинико-лабораторных и инструментальных данных позволяет своевременно выявить ведущие факторы риска развития и прогрессирования ХБП, осложненной энцефалопатиями. Тяжесть

неврологических осложнений находится в прямой корреляционной зависимости от степени АД, снижения СКФ и уровня альбуминурии, синдрома анемии развивающихся при ХБП. Коррекция этих патологических изменений позволит снизить частоту и тяжесть патологии нервной системы при хронической болезни почек [11-А, 13-А, 14-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При выявлении ХБП, осложненной энцефалопатиями следует проводить комплекс клинико-инструментальных исследований. В план обследования необходимо включить наблюдение невролога и кардиолога.

2. Для ранней диагностики энцефалопатий у больных хронической болезнью почек необходимо исследование неврологического статуса, когнитивных функций.

3. Объем инструментальных методов обследования дополнить ЭхоКГ и ультразвуковой доплерографией сосудов головного мозга.

4. Пациенты с додиализными стадиями ХБП нуждаются в тщательном контроле АД, снижением СКФ, степени альбуминурии, азотемии, достижении уровня гемоглобина не менее 110 г/л, что служит основой ранней первичной профилактики патологии нервной системы.

Список литературы

[1] Алмазов Э.К. Хроническая почечная недостаточность / Э.К. Алмазов.- М.: Медицина, 1993. - 536 с.

[2] Андрусев А.М. Перитонеальный диализ: отдаленные результаты лечения, факторы, их определяющие, и клиническая патофизиология метода /А.М. Андрусев // Нефрология и диализ. -2015.- Т. 7, -№ 2.- С. 110–129.

[3] Артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа: современное состояние проблемы /В.А. Визир [и др.] // Артериальная гипертензия.- 2011. -Т. 3,- № 17.- С. 12–21.

[4] Артериальная податливость у больных с хронической почечной недостаточностью и гипертонической болезнью с сохранной функцией почек / А.М. Шутов [и др.] // Нефрология. — 2002. — № 1. — С. 35-39.

[5] Асеева Ю.Ю. Динамика показателей памяти и внимания в процессе комплексного лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Ю.Ю. Асеева, В.С. Гойденко //Клиническая геронтология.-2011.- №8.- С.40.

[6] Бадаева С.В. Факторы риска гипертрофии миокарда при хронической болезни почек /С.В. Бадаева // Нефрология и диализ.- 2018.- № 2. С. 94–104.

[7] Барбас И.М. Реногенные неврологические расстройства / И.М. Барбас //Журнал невропатологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. - 2017.- Т. 85 .- № 11 .-С.-1621-1625.

[8] Белялов Ф.И. Нарушение функции почек и ишемическая болезнь сердца /Ф.И. Белялов // 2010. URL: <http://www.hd13.ru/article/1403>.

[9] Бикбов Б.Т. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. /Б.Т. Бикбов, В.И. Томилина // Нефрология и диализ. -2017. -Т. 9.-№ 1.- С. 6–85.

[10] Бобров А.С. Интегративная оценка депрессии, тревоги и соматоформных расстройств / А.С. Бобров, О.В. Петрунько, Л.А. Иванова // Журнал невропатологии и психиатрии .- 2017. - Т.107.- №4.- С.-24-32.

[11] Борисов И.А. Пиелонефрит / И.А. Борисов. - М.:Медицина.-2010.- 383-399 с.

[12] Бибков Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2005 гг. / Б.Т. Бибков // Нефрология и диализ. - 2007. – Т. 9. - № 1. – С. 42-43.

[13] Бугрова С.Г. Когнитивные нарушения и функция нейромедиаторных систем при дисциркуляторной энцефалопатии с учетом результатов лечения пронораном / С.Г. Бугрова, А.Е. Новикова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2016.- Т. 107.- №8.- С.63-66.

[14] Варакип Ю. Я. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга / Ю. Я. Варакип. - М.: Атмосфера, 2015. - 66-83 с.

[15] Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / С.А. Котельников [и др.] // Физиология человека. -2002. -Т. 28, -№ 1.- С. 130–143.

[16] Васильев И.А. Качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью / И.А. Васильев // Нефрология. - 2003. - №1. - С. 26-40

[17] Вегетативные расстройства/ А.М.Вейна [и др.]// Клиническая медицина. - 2013.- С. 265.

[18] Веснина Ж.В. Кардиоренальный синдром: Современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы / Ж.В. Веснина, Ю.А. Арсеньева // Клиническая медицина. -2012. - № 7. - С. 8-13.

[19] Внутренние болезни: пер. с англ. / Ю. Браунвальда[и др.]. - М.: Практика – Мак-Гроу – Хилл. 2018. – 1120 с.

[20] Ганнушкина И.В. Гипертоническая энцефалопатия / И.В. Ганушкина. - М: Медицина, 2008. - 236 с.

[21] Гипертоническая энцефалопатия / А.И. Федин [и др.]. - М: РГМУ, 2010. – 52 с.

[22] Гипокалиемия у взрослых /Л.В. Козловская [и др.] // Consiliummedicum. Справочник поликлинического врача.- 2005.- Т. 4, -№ 3.- С. 128-140.

[23] Глориозова Т.Г.Состояние нервной системы при хронических заболеваниях почек / Т.Г. Глориозова. - М.:Медицина, 2018. – 224 с.

[24] Голубев В.Л. Головокружение в неврологической и терапевтической практике / В.Л. Голубев // Терапевтический архив.- 2014.- №10.-С.43-49.

[25] Гордеев С.А. Когнитивные функции и состояние неспецифических систем мозга при панических расстройствах / С.А. Гордеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-2017.- Т. 107.-№6.-С.54-61.

[26] Гусев Е.И. Общие принципы проведения фармако-экономических исследований в неврологии: метод. рекомендации / Е.И. Гусев, Ю.Б. Белоусов, А.Н. Бойко. - М.; Издатель Е. Разумова, 2013. – 56 с.

[27] Гусев Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова // МЕД пресс-информ. – 2013.- 180 с.

[28] Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М: Медицина, 2001. – 328 с.

[29] Дамулин И.В. Лёгкие когнитивные нарушения / И.В. Дамулин. – ConsiliumMedicum. – 2014.- № 2. – 138-141с.

[30] Дисфункция диэнцефальных структур при уремической энцефалопатии: электрофизиологические критерии в оценке степени нарушений / Л.Ю. Виноградова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6. - № 4. – С. 305-310.

[31] Дуничева О.В. Эпидемиологические особенности хронической почечной недостаточности / О.В. Дуничева, Н.Л. Тов, М.Ф. Валентик // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 3. - № 5. - С. 272.

[32] Дядык А.И.Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы /А.И. Дядык//Сердечная недостаточность. -2019.- № 2.- С. 10–19.

[33] Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ / В.М. Ермоленко. – М. Медицина. – 2002. – 174-199 с.

[34] Ермоленко, В.М. Хроническая почечная недостаточность / В.М. Ермоленко // Нефрология. Руководство для врачей, под ред. ПН. Тареевой. – М.: Медицина. – 2-е изд., перераб, и доп. – 2000. - 596-657 с.

[35] Захаров В.В. Нарушения памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. М.: ГеотарМед. - 2013. – 150 с.

[36] Захаров В.В. Хроническая болезнь почек / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Русский медицинский журнал.-2017.-№10.-С.573-576.

[37] Захаров В.В. Нарушение памяти и внимания: роль дегенеративного и сосудистого поражения мозга / В.В. Захаров // Врач.-2016.-№3.-С.26-31.

[38] Зверева З.Ф. Клинические и нейрофизиологические показатели у больных дисциркуляторной энцефалопатией / З.Ф. Зверева, Н.П. Ванчакова, Н.Н. Золотарёва // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. - № 2. – С. 15-18.

[39] Зелвеян П.А. Микроальбуминурия как ранний показатель поражения почек у больных с артериальной гипертензией / П.А. Зелвеян, Л.Г. Дгерян // Клиническая медицина. – 2014. - № 5. – С. 11-15.

[40] Земченков А.Ю.«К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек) /А.Ю. Земченков, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. -2004.-Т. 6, -№ 3. -С. 204–220.

[41] Земченков А.Ю.Классификация хронической болезни почек: не настало ли время для ее пересмотра /А.Ю. Земченков, И.Н. Конакова// Врач. - 2009.-№ 7.- С. 2–7.

[42] Зозуля Т.В. Динамика и прогноз заболеваемости психическими расстройствами лиц старшего возраста / Т.В. Зозуля, Т.В. Грачева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - Т. 101. - № 3. С. 37–41.

[43] Изменения нервной системы при заболеваниях почек/ Ю.С. Мартынов [и др.] //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.-2012.- Т.77.- С. 1621-1628.

[44] Камчатнов П.Р. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга / П.Р. Камчатнов, О.В. Воробьева, А.П. Рачин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2014. - № 4. – С. 52-56.

[45] Кардиоренальное взаимодействие: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А. Мухин [и др.] // Тер.архив. – 2017. - № 6. – С. 39-46.

[46] Кардиоренальные синдромы / Ж.Д. Кобалова [и.др.] // Клиническая нефрология. -2011.- № 6. -С. 9–15.

[47] Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора / А.В. Смирнов [и др.] // Тер.архив. – 2014. - № 6. – С. 11-16.

[48] Киршина Н.С.Факторы риска хронической болезни почек в формировании почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью /Н.С. Киршина, Л.Т. Пименов// Клиническая нефрология.- 2016. -№ 3.- С. 61–64.

[49] Кладова И.В. Неврологические аспекты уремии / И.В. Кладова, В.Н. Кивва, И.В. Черникова // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 8. - №3. – С. 25-31.

[50] Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: в-2 т. / В. В. Митькова. - М.:Видар, 2016. - Т. 2. - 89-117 с.

[51] Клинические и генетические маркёры дисциркуляторной энцефалопатии / И.В. Зверева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. - № 6. – С. 8-13.

[52] Кобалава, Ж. Д. Цереброваскулярные осложнения артериальной гипертонии / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева, Ю. В. Котовская // Качество жизни. - 2018. - № 3. - С. 15-21.

[53] Колбасников С.В. Выраженность когнитивных расстройств и связанные с ними психовегетативные и гемодинамические нарушения у больных артериальной гипертонией / С.В. Колбасников, Е.С. Кононова// Тер.архив. - 2009. - № 11. – С. 41-44.

[54] Комиссаров К.С. Влияние методов диализотерапии на состояние левого желудочка сердца у больных с терминальной почечной недостаточностью / К.С. Комиссаров // Белорус. мед. журн. -2014. -№ 3. -С. 56–58.

[55] Конева О.П. О природе аффективных нарушений у больных хроническими заболеваниями печени и почек / О.П. Конёва //Материалы Российской конференции «Аффективные и шизоаффективные расстройства».- Москва.- 2003.- С.56-57.

[56] Котанко Петер. Причины и последствия гиперактивности симпатической нервной системы при хронических заболеваниях почек / Котанко Петер // Обзоры клинической кардиологии. — 2018. — № 16. – С. 6-9.

[57] Кутлубаев М.А. Выявление когнитивного дефицита в практике терапевта: обзор скрининговых шкал / М.А. Кутлубаев // Тер.архив. – 2014. -№ 11. – С. 135-138.

[58] Кутырина И.А. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности / И.А. Кутырина. - М: ГЕОТАР-Медиа.-2009. –608-66 с.

[59] Кутырина И.М. Почка и артериальная гипертензия / И.М. Кутырина, А.А. Михайлов. — М.: Медицина, 2000. —164-88 с.

[60] Кучер А.Г. Некоторые проблемы диагностики хронического пиелонефрита / А.Г. Кучер, И.Г. Каюков // Нефрология. - 2005.-№4.- С. 108-110.

[61] Левин О.С. Диагностика и лечение умеренно выраженных когнитивных нарушений в пожилом возрасте/ О.С. Левин // Журнал невропатологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. - 2016.- Т. 106.- №8.-С.-42-50.

[62] Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения / О.С. Левин // ConsMed. - 2017. - № 8. – С. 72-79.

[63] Липова К.С. Хроническая почечная недостаточность. Особенности клиники и профилактики неврологических осложнений: дис. канд. мед. наук / К.С. Липова. – Нижний Новгород, 2016. – 168 с.

[64] Мартынов Ю.С. Нервная система и внутренние органы. (Нейросоматические и соматоневрологические нарушения) / Ю.С. Мартынов. - М.: Знание, 2011. - 39 с.

[65] Мартынов С.А. Нарушение суточного ритма артериального давления у больных хроническим нефритом / С.А. Мартынов, М.Ю. Швецов, И.М. Кутырина // Тер.архив. – 2006. - № 2. – С. 23-28.

[66] Мартынов Ю.С. Изменения нервной системы при заболеваниях внутренних органов / Ю.С. Мартынов, Е.В. Малкова, Н.С. Чекнева. - М.:«Медицина». - 2011.-224с.

[67] Милованов Ю.С. Нефропротективная стратегия у больных ХБП на додиализном этапе / Ю.С. Милованов // Berlin: LambertAcademicPublishing, 2011. – С. 12-18.

[68] Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек / Л.Ю. Милованова [и др.] // Тер.архив. – 2010. - № 6. – С. 66-72.

[69] Морозов Ю.А. Пероральные антикоагулянты и хроническая болезнь почек / Ю.А. Морозов, М.А.Чарная, А.М. Исаева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. - № 6. – С. 92-95.

[70] Мусина Н.С. Радионуклидная оценка функционального состояния почек у пациентов с артериальной гипертензией при хронической болезни почек / Н.С. Мусина, Р.И. Семёнова// Тер.архив. – 2012. - № 9. – С. 80-81.

[71] Мухин Н.А. Принципы диагностики и лечения нефрологических больных в амбулаторных условиях / Н.А. Мухин, И.Е. Тареева, Е.М. Шипов //Терапевтический архив.-2012.-№ 1 .-Т.74.-С.24-28.

[72] Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // Тер.архив. – 2007. - № 6. – С. 5-10.

[73] Мухин Н.А. Образ жизни и хронические заболевания почек / Н.А. Мухин, В.В. Фомин // Нефрология: Учеб. пособие для послевузовского образования. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 613-615 с.

[74] Мухин Н.А. Медицина, основанная на доказательствах, в нефрологии / Н.А. Мухин // Тер. архив. – 2010. - №6. - С. 5-8.

[75] Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В.Смирнов [и др.] // Издательство «Левша. Санкт-Петербург». -2016. – С. 51.

[76] Нефрология: Руководство для врачей: В 2т. Под ред. И.Е.Тареевой. М.:Медицина. – 2009. - 688с.

[77] Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений магистральных артерий головы и основания мозга / Ю.М. Никитин. -М.: Спектрмед. – 2011 - 46с.

[78] Николаев А.Ю. Особенности диализной гипертензии / А.Ю. Николаев// Нефрология. — 2009. — № 4(1). — С. 96-98.

[79] Николаев А.Ю. Фармакопротективная стратегия при наиболее распространенных формах хронической болезни почек / А.Ю. Николаев// Тер.архив. – 2012. - №6. - С. 77-80.

[80] Новикова М.С. Гиперфильтрация – ранний признак хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом / М.С. Новикова, Е.М. Шилов, В.В. Борисов // Тер.архив. – 2010. - № 4. – С. 52-56.

[81] О факторах прогрессирования патологии почек и принципиальных возможностях воздействия на них / В.В. Сура [и др.] //Терапевтический архив.- 2018.- №12.-С.5-8.

[82] Овсянникова Н.А. Клиническая и неврологическая характеристика больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализной терапии: дис. ...канд. мед. наук / Н.А. Овсянникова. – Санкт Петербург, 2015. – 168 с.

[83] Особенности динамики артериальной гипертензии у больных с ХПН в возрасте старше 55 лет, находящихся на программном гемодиализе / А.П. Ильин, В.Ф. [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8. - № 5. – С. 608.

[84] Особенности когнитивных нарушений у больных хронической болезнью почек на додиализных стадиях / М.В. Рогова [и др.] // Тер.архив. - 2013. - № 6. – С. 25-29.

[85] Оценка альбуминурии методом тест-полосок с целью раннего выявления хронической болезни почек у лиц с разной степенью риска / С.С. Нагайцева [и др.] // Тер.архив. – 2013. - № 6. – С. 38-43.

[86] Патогенетические аспекты формирования поражения головного мозга у больных с хронической почечной недостаточностью / И.В. Кладова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 3. - №2. – С. 30-35.

[87] Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза / С.С. Паунова. -Нефрология и диализ.-2015.- Т.7.-№2.- С.130-135.

[88] Паунова С.С. Системы цитокинов и гуморальных факторов роста при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей / С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов //Нефрология и диализ.-2005.- Т.7.-№4.-С.435-439

[89] Показатели вариабельности ритма и аритмии сердца у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе / Х.Х. Шугушев [и др.] // Рос. кардиол. журн. - 2013. -Т. 4,- № 42.- С. 32–35.

[90] Поражение нервной системы при соматических заболеваниях / В.В. Алферова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова-2018.- №1.-С.56-60.

[91] Преображенская И.С. Лёгкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии / И.С. Преображенская // Фармотека 2013; Спецвыпуск: Психиатрия/ Неврология: С. 14-18

[92] Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения / М.В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. - № 9. – С. 124-128.

[93] Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. <http://journal.nefrolog.ru/ckd>.

[94] Радченко С.М. Сосудистая патология вертебро-базиллярного бассейна в сравнительном аспекте по данным ультразвуковой доплерографии / С.М. Радченко, В.Л. Чудайкин // Психосоматические расстройства. Актуальные проблемы реабилитации / под ред. В.Н. Казакова и В.М. Лобаса. — Донецк: Лебедь, 2011. — С. 110.

[95] Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определения, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2008. - № 2. – С. 75-93.

[96] Роль аритмий сердца в прогнозе внезапной смерти у больных терминальной хронической почечной недостаточностью / А.В. Суворов [и др.] // СТМ. -2015.- № 1. -С. 88–91.

[97] Роль эмоционального напряжения в развитии начальных проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности /

В.Н. Григорьева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2012.- №5.- С.14-18.

[98] Рябов С.И. Нефрология / С.И. Рябов. Руководство для врачей.- СПб.:СпецЛит. - 2013. - 762 с.

[99] Связь уровней Витамина D, паратгормана, кальция, фосфатов крови у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих терапию, замещающую функцию почек / А.В. Смирнов [и др.] // Тер.архив. – 2009. - № 8. – С. 49-52.

[100]Скоромец А.А. Неврологические осложнения хронической почечной недостаточности / А.А. Скоромец, Б.Б. Бондаренко // В книге: «Хроническая почечная недостаточность» под редакцией С.И. Рябова. Л.: Медицина, 2006. – 283 с.

[101] Скоромец А.А. Дисциркуляторная энцефалопатия (диагностика и лечение) / А.А. Скоромец. — СПб.: Медицина, 2014. — 265 с.

[102] Смирнов А.М. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек / А.М. Смирнов, Н.Н. Петрищев, М.М. Мнускина // Тер.архив. – 2012. - №6. - С. 9-15.

[103] Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей / М.Ю. Швецов [и др.] // под.ред. Е.М. Шилова. Саратов. – 2017. – С. 123-148.

[104] Состояние церебральной гемодинамики у больных с синдромом вертебро-базиллярной недостаточности / Н.С. Алексеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.-2010.- №6.- С.46-50.

[105] Состояние церебральной гемодинамики у больных дисциркуляторной энцефалопатией / П.В. Волошин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова.-2006.-т.86.-№1.-С.15-19.

[106] Сравнительная характеристика системы гемостаза у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, экстренно и планомерно начинающих лечение гемодиализом / Г.В. Котлярова [и др.] // Тер.архив. – 2011. - № 6. – С. 36-41.

[107] Статинова Е.А. Неврологические осложнения у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом (обзор литературы) / Е.А. Статинов // Международный неврологический журнал. – 2018. – Т. 18, № 2. - С. 34-45.

[108] Сулейманова З.А. Клинические особенности волчаночного нефрита с нефротическим синдромом у жителей республики Таджикистан /З.А.Сулейманова, Ю.А. Шоикров, С.Б. Джобирова // Мат 58-ой годичной науч. практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино, Душанбе. - 2010. - С. 340

[109] Тареева И.Е. Нефрология / И.Е. Тареева - М.:Медицина, 2000. - 688с.

[110] Терещук М.А. Клиника и патогенетические особенности поражения центральной нервной системы у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью / М.А. Терещук, Л.И. Волкова, В.Б. Злоказов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. - № 1. – С. 47-50.

[111] Томилина Н.А. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек / Н.А. Томилина, Б.Т. Бикбов // Тер.архив. – 2015. - № 6. – С. 87-92.

[112] Фомин В.В. Хроническая болезнь почек / В.В. Фомин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 599-600 с.

[113] Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек / А.В. Смирнов [и др.] // Тер.архив. – 2010. - № 6. – С. 25-28.

[114] Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска/А.О.Базаров. - М.,- 2017.- 557–584 с.

[115] Характеристика суточного ритма артериального давления у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на перитонеальном диализе / Н.О. Ветчинникова [и др.] // Тер. архив. - 2009. - № 8.- С. 57-61.

[116] Хронические цереброваскулярные расстройства – современные подходы к лечению / П. Р. Камчатнов [и др.] // Русс. мед. журнал. – 2018. – Т. 16. - № 5. – С. 358–361.

[117] Хроническая болезнь почек и сосудистая деменция / Н.А. Мухин [и др.]// Тер.архив. – 2016. - № 6. – С. 7-10.

[118] Хроническая почечная недостаточность / Н.О. Смирнов[и др.]// Тер.архив. -2010. -№2. – С. 18-21.

[119] Шариков Н.М. Проблема связей психической и соматической патологии / Н.М. Шариков, И.Л. Перожок // Клиническая медицина.- 2016.-№7.- С.19.

[120] Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта / В.Н. Шишкова // Тер.архив. – 2014. - № 11. – С. 128-134.

[121] Шокиров Ю.А. Лечение анемии у больных с хронической почечной недостаточностью парентеральным препаратом железа/ Ю.А. Шоикров, З.А.Сулейманова, // Мат 58-ой годичной науч. практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино, Душанбе. - 2010. - С. 376.

[122] Шокиров Ю.А. Клинико-морфологические особенности острого гломерулонефрита у жителей Республики Таджикистан / Ю.А. Шоикров, С.Б. Джобирова // Мат 58-ой годичной науч. практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино, Душанбе. - 2010. - С. 375.

[123] Штульман Д.Р.Неврологические расстройства при интоксикациях. Неврология: справочник практ. врача / Д.Р. Штульман. – М.: МЕДпресс-информ, 2012.- 1024 с.

[124] Шутов А.М. Хроническая болезнь почек - глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов // Клиническая медицина. - 2017. - №5. – С. 5-10.

[125] Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. - 2016. - № 1. – С. 7-13.

[126] Явелов И.С. Гомоцистеин и атеротромбоз / И.С. Явелов // РМЖ. - 2009. -Т. 7.-С. 3.

[127] Яхно Н.Н. Когнитивные и эмоционально–аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В.Захаров // Русский медицинский журнал. –2002. –Т.10. - № 12–13. – С.539–542.

[128] Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина //Журнал неврол. и психиатр.им. С.С.Корсакова. – 2005. –Т.105. – № 2. – С.13–17.

[129] Яхно Н.Н. Болезни нервной системы: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. - М: Медицина, 2005. - 302 с.

[130] A Case of Chronic Renal Failure and recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome / J.M. Jarosz [et al.] // Archives of Neuropsychiatry. – 2011. - № 48. – P. 270.

[131] A case of Gitelman’s syndrome presenting with extreme hypokalemia and paralysis / B. Akinci [et al.] // Exp Clin Endocrinol Diabetes. - 2019. - № 117(2). P. 69–71.

[132] Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain / M. Liu [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.– 2008. - № 7. – P. 1360-1370.

[133] *Agarwal R.* Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients —past lessons and future opportunities /*R.Agarwal* // *Kidney Int.* -2015. -Т. 67. -№ 1.-P.100

[134] *Agarwal R.* Intradialytic hypertension is a marker volum excess / *R. Agarwal, R.P.Light* // *NDT-plus.* – 2010.-P. 26-32.

[135] *Alzouebi. M.* Acute polyradiculoneuropathy with renal failure: mind the anion gap / *M. Alzouebi, P G Sarrigiannis, M. Hadjivassiliou* // *Short report.* - 2014. – P. 842-844.

[136] Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences / *C.D. Chue* [et al.] // *Heart.* --2010. № 96.-P. 817–823.

- [137] Bajaj J.S. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy / J.S. Bajaj, J.B. Wade, A.J. Sanyal // *Hepatology*. – 2018. - № 50(6). – P. 2014–2021.
- [138] Becker A. Obstructive uropathy / A. Becker, M. Baum // *Early Hum Dev*. – 2012. - 82 (1). – P. 15-22.
- [139] Burn. D.J. Neurology and the kidney / D.J. Burn, D Bates // *Neurology*. - 2014. –P. 810-821
- [140] Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in renal disease / V.M.Campese // *Kidney Int*. – 2000. - 57 (Supp 75). – P.22-36.
- [141] Carballido J.A. Inflammatory pathology in urology. Standardization / J.A. Carballido, Alvares-Mon, C. Oliver // *Actas.Urol.Esp.*-2013. - 27(3). – P. 173-179.
- [142] Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients / K. Kimura [et al.] // *Nephron*. -1989. -№ 53.-P. 201–207.
- [143] Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 2011. <http://www.kidneyinternational.org>. 2011.-P. 58-70.
- [144] Cardiovascular problems in peritoneal dialysis patients: short overview / H. Hoeben [et al.] // *Perit. Dial. Int*. -2009. -№ 19 (Suppl. 2). -P. 150–158.
- [145] Cardiovascular implications of proteinuria: an indicator of chronic kidney disease / V. Agrawal [et al.] // *NatRev.Cardiol*. -2017. - Vol.6. - №4. - P.301-311.
- [146] Cazzullo C.L. Research on psychoimmunology / J.A. Carballido // *Psychiatry*.- 2013.-Vol.4.-No 3.- P. 119-123.
- [147] Cepase P.M. Hypertension in renal disease / P.M. Cepase // *Kidney Int*. – 2011. - № 57 (Suppl 78). P. 112-126.
- [148] Cerebral blood flow decreases during intermittent hemodialysis in patients with acute kidney injury, but not in patients with end-stage renal disease / G. Regolisti [et al.] // *Dial Transplant*. – 2013. - № 28(1). – P. 79–85.

[149] Chang T. Posterior reversible encephalopathy syndrome as the first manifestation of chronic kidney disease / T. Chang, R.D. Lanerolle // *Ceylon Med J.* – 2012. - № 57. – P. 1-40.

[150] Chorea induced by thiamine deficiency in hemodialysis patients / S.C. Hung [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2001.- № 37. – P. 427-430.

[151] Christensen J.H. Fish consumption, n-3 PUFAs in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction / J.H. Christensen // *Am. J. Cardiol.* -2017. -№ 79. -P. 1670–1673.

[152] Chronic kidney disease / F. Courtois [et al.] // *Indian J Nephrol.* – 2014.- № 24(1). – P. 48–50.

[153] Clinical and echocardiographic disease in patients starting and stage renal disease therapy: prevalence, associations and prognosis /R.N. Foley [et al.] // *Kidney Int.* -2004.- P.117-154.

[154] Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16-year retrospective study of 202 cases / C. Vital [et al.] // *J Peripher Nerv Syst.* – 2016. - № 11. P. 20–29.

[155] Description, nomenclature and mapping of a novel cerebello-renal syndrome with the molar tooth malformation / E.M. Valente [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2013. - 73. – P. 663–670.

[156] Determinants of ventricular arrhythmias in hemodialysis patients.Evaluation of the effect of arrhythmogenic substrate and autonomicimbalance / K. Tamura [et al] // *Am. J. Nephrol.* -1998. -Vol. 18, -№ 4. - P. 280–284.

[157] Diez C. Impact of Preoperative Renal Dysfunction on In-hospital Mortality After Solitary Valve and Combined Valve and Coronary Procedures / C. Diez [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2010. -Vol. 87.-P. 731-736.

[158] Effect of NaCN on currents evoked by uremic retention solutes in dissociated mouse neurons / A. Torremans [et al.] // *Brain Res.* – 2014. - № 1008(1). – P. 107–112.

[159] Evaluation of spectrum of peripheral neuropathy in predialysis patients with chronic kidney disease / K. Hari [et al.] // *Renal failure*. - 2013. – P. 1323-1329.

[160] Evidence based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders / H.S. Patwa [et al.] // *Neurology*. – 2012. - № 78. – P. 1009-1015.

[161] Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinsons disease / K. Suzuki [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2018. - № 271. P. 47–52.

[162] Genovesi S. Anticoagulants, renal failure and atrial fibrillation / S. Genovesi, A. Santoro // *Expert Opin Drug Saf*. – 2013. - № 12. – P. 1–3.

[163] Guanidino compounds as uremic (neuro)toxins / De Deyn [et al.] // *Semin. Dial*. – 2018. - № 22. – P. 340-345.

[164] Gurgoz M.K. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis / M. K. Gurgoz // *PediatrNephrol*. – 2013. - 20 (10). – P. 445-448.

[165] Halperin M.L. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach / M.L. Halperin, M.B. Goldstein // Philadelphia. Saunders, 2014. – P. 184-228.

[166] Has potassium been prematurely discarded as a contributing factor to the development of uraemic neuropathy? / H. Bostock [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2004. - № 19. – P.1054.

[167] Heart Rate Variability Predicts ESRD and CKD-Related Hospitalization / D.J. Brotman. [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol*. -2010.-Vol. 21, -№ 9. -P. 1560–1570.

[168] Herzog C.A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 2011. <http://www.kidneyinternational.org>

[169] Horcajada J.P. Evaluation of inflammatory and renal-injury markers in women treated with antibiotics for acute pyelonephritis caused by *Escherichia coli* / J.P. Horcajada // *Clin.Diagn.Lab.Immunol*.- 2010. - 11(1). – P. 142-146.

[170] Hypokalemic paralysis precipitated by distal renal tubular acidosis secondary to Sjögren's syndrome / D.M. Comer [et al.] // Case report. *Ann Clin Biochem.* - 2018. - № 45. – P. 5-221.

[171] Increased plasma S-nitrosothiol levels in chronic haemodialysis patients / Z.A.Massy [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003.- № 18(8). – P.153–157.

[172] Inhibition of mitochondrial respiratory chain in the brain of rats after renal ischemia is prevented by N-acetylcysteine and deferoxamine / P. R. Barbosa [et al.] // *Metab Brain Dis.* – 2010. - № 25. – P. 219-225.

[173] Interval prolongation in patients receiving maintenance hemodialysis / R. Suzuki [et al] // *Clin. Nephrol.* --2008. № 49.-P. 240–244.

[174] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl).* – 2013. - № 3. – P. 150.

[175] KDOQI. KDOQI Clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis.* – 2007. - № 50. – P. 471–530. [PubMed: 17720528]

[176] Krishnan AV. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights / A.V. Krishnan, M.C. Kiernan // *Muscle Nerve.* – 2017. - № 35. – P. 273–290.

[177] Kurella M. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / M. Kurella, D.L. Mapes // *J Nephrol Dial Transplant.* - 2016.- № 21(9). – P. .2543-2548.

[178] Kurella M. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study /M. Kurella, M. Tamura // *Am J Kidney Dis.* - 2008 Aug. - № 52(2). – P.227-234.

[179] Lee J.E. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels Predict Left Ventricular Systolic Function in Patients with Chronic Kidney Disease / J.E. Lee [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* - 2017. - Vol.24. - №1. - P.S63-S68.

[180] Lee S.H. Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Circ J.* – 2018. – Vol.72. – P. 1410–1418.

[181] *Levin A.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis / *A. Levin* // *Semin. Dial.* -2013. -Vol. 16, -№ 2. -P. 101–105.

[182] Moe S. M. Uremic encephalopathy / *S.M. Moe, S.M. Sprague* // *Clin. Nephrol.* – 1994. - № 42. – P. 251–256.

[183] Moore P.M. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases / *P.M. Moore, B. Richardson* // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* –2018. - № 65. – P. 10–22.

[184] Nakabou M. Hypertensive encephalopathy in patients with chronic renal failure caused by stopping antihypertensive agents: a report of two cases / *M. Nakabou [et al.]* // *Clin Exp Nephrol.* – 2010. - № 14(3). – P. 256–262.

[185] National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* – 2000. - № 35 (suppl 2). – P. 130-140.

[186] National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline CG73. London: NICE, 2008.

[187] Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome / *K. Ishikura [et al.]* // *Nephrol Dial Transplant.* – 2018. - № 23. – P. 2531–2536. [PubMed: 18258739]

[188] Neuronal activation in the CNS during different forms of acute renal failure in rats / *M. Palkovits [et al.]* // *Neuroscience.* – 2009. - № 159. – P. 862-882.

[189] Petersen R.S. Mild cognitive impairment (an evidence-based review) / *R.S. Petersen [et al.]* // *Neurology.* - 2011. - V.56. - P. 1131 -1142.

[190] Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease starting on dialysis therapy / M.E. Suliman [et al.] // *JAm Soc Nephrol.* – 2013. - № 14. – P. 1614-1622.

[191] Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with lupus nephritis / H. Kadikoy [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2012. - № 23(3). P. 572–576.

[192] Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood cancer / de Laat P [et al.] // *Ann Oncol.* – 2011. - № 22. – P. 8-472. [PubMed: 20699277]

[193] Potassium level changes —arrhythmia contributing factor in chronic kidney disease patients / I.A. Checheriță [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* - 2017. -Vol. 52 (3 Suppl).-P. 1047–1050.

[194] Perception of Indications for Nephrology Referral among Internal Medicine Residents: A National Online Survey / V. Agrawal [et al.] // *CJASN.* - 2009. - Vol. 4. - P. 323-328.

[195] Predominant gray matter volume loss in patients with end-stage renal disease: a voxel-based morphometry study / L.J.Zhang [et al.] // *Metab Brain Dis.* – 2016. - № 28(4). – P. 647–654.

[196] Prevalence and treatment of carpal tunnel syndrome in renal haemodialysis / M. Teli [et al.] // *Chir Organi Mov.* – 2015. - № 90. – P. 287–296.

[197] Progressive dialytic encephalopathy / S. Chokroverty [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2006. - № 39. – P. 411.

[198] Qunibi W.Y. Cardiovascular disease in patients with chronic and end stage renal disease / W.Y. Qunibi // *Chir Organi Mov.* – 2014. - № 70. – P. 102–122.

[199] Rapamycin-induced reversible posterior encephalopathy in a kidney transplant patient / W. Qin [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2011. - № 43. – P. 913–916.

[200] Recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome in mitochondrial disorder / J. Finsterer [et al.] // *Blood Pressure.* – 2018. - № 18. – P. 126-129.

[201] Reduced ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) volume and impaired vmPFC-default mode network integration in codeine-containing cough syrups users / Y.W. Qiu [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2014. - № 134. – P. 314–321.

[202] Relationship between uric acid and subtle cognitive dysfunction in chronic kidney disease / B. Afsar [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2011. - № 34. – P. 49–54.

[203] Renal dysfunction increases the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in the general population / M.J. Holzmann [et al.] // *Ann Med.* – 2012. - № 44. – P. 607–615.

[204] Restless legs syndrome diagnostic criteria, special considerations and epidemiology workshop at the National Institute of Health / A. Allen [et al.] // *Sleep Med.* – 2017. - № 4. – P. 101–119.

[205] Restless legs syndrome in end-stage renal disease: clinical characteristics and associated comorbidities / S. M. Araujo [et al.] // *Sleep Med.* – 2010.- № 11. – P. 785–790.

[206] Schleifer S.J. Panic disorder and immunity: few effects on circulating lymphocytes, mitogen responses, and NK cell activity / S.J. Schleifer, S.E. Keller, J.A. Barlett // *Brain Behav Immun.* 2014.- Vol. 16 (6).- P.698 - 705.

[207] Seikaly M.G. Patterns and time of initiation of dialysis in US children / M.G. Seikaly, N. Salhab, R. Browne // *Pediatr Nephrol.* - 2015. - № 20. – P. 982-988.

[208] Shamseddin K. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention *Nature Reviews* / K. Shamseddin., P.S. Parfrey // *Nephrology.*-2011. -№ 7. -P. 145–154.

[209] Sleep disturbance in patients on maintenance hemodialysis: role of dialysis shift / J. P. Bastos [et al.] // *Rev Assoc Med Bras.*–2017.- № 53.–P. 492–496.

[210] Strandgaard S. Hypertension and human cerebrovascular disease, in Swales / S. Strandgaard, O.B. Paulson // *Textbook of Hypertension.*- 2004. – P. 690-697.

[211] Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease / J.B. Olesen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. - № 367. – P. 625–635.

[212] Successful management of pulmonary tuberculosis in renal allograft recipients in a single center / V. Jha [et al.] // *Kidney Int.* – 2018. - № 56. – P. 1944–1950.

[213] Svanborg C. The "innate" host response protects and damages the infected urinary tract / C. Svanborg [et.al.] // *Ann. Med.*- 2011. - 33(9). – P. 563-570.

[214] The kynurenines are associated with oxidative stress, inflammation and the prevalence of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease / K. Pawlak [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. - № 204(1). – P. 309-314.

[215] The incidence and prognostic significance of cardiac arrhythmias and conduction abnormalities in patients with acute coronary syndromes and renal dysfunction / A. Lisowska [et al.] // *Kardiol Pol.* -2016. -Vol. 69, -№ 12. -P. 1242–1247.

[216] The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease/ D.E. Weiner [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* -2007. -Vol. 50, -№ 3. -P. 217–224.

[217] Transient contrast encephalopathy after carotid angiography mimicking diffuse subarachnoid haemorrhage / S. Potsi [et al.] // *Neurol Sci.* – 2017. - № 33. – P. 445–448.

[218] Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating endstagerenal disease care in the United States of America / M.E. Ferris [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2006. - № 21. – P.1020–1026.

[219] Tryptophan metabolism via kynurenine pathway in experimental chronic renal failure / D. Pawlak [et al.] // *Nephron.* – 2012. - № 90. – P. 328–335.

[220] United States Renal Data System. Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Reports: Atlas of End Stage Renal Disease in the UnitedStates. *Am J Kidney dis* 2000. № 36. – P. 1-279

[221] Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights / V. Arun [et al.] // *Muscle and nerve.* - 2017. P. 273-290.

[222] Voxel-Based Morphometry and Arterial Spin Labeling MRI Reveal Neuropathic and Neuroplastic Features of Brain Processing of Itch in End-Stage-

Renal-Disease / D.P. Alexandru [et al.] // Articles in PresS. J Neurophysiol. - 2013. P. 1-28.

[223] Wang J. Clinical significans of urinary interleukin 6 in children with reflux nephropathy/J. Wang [et al.] // Urology. – 2011. - 165 (1). – P. 210-214.

[224] Wenzel R. Antihypertensive drugs and the sympathetic nervous system/R. Wenzel//Cardiovasc. Pharmacol. - 2016. - 35 (7 Suppl 4). – P. 43-52.

[225] WHO-FIC Network at the annual meeting in Trieste, October 2007. <http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10.20Updates202007/pdf>

[226] Wood B. Presentation of acute Wernicke’s encephalopathy and treatment with thiamine /B.Wood, J.Currie // Metab Brain Dis. – 2015. - № 10. P. 57–72.

Список публикаций соискателя учёной степен кандидата наук

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Юсупова М.Х. Клинические особенности дисциркуляторной энцефалопатии у больных хронической почечной недостаточностью./ М.Х. Юсупова [и др.] // Известия Академии наук РТ –2012-№1- С.76-81.

[2-А] Юсупова М.Х. Клинико-функциональная характеристика неврологических расстройств у больных с начальной стадией хронической болезни почек. / М.Х. Юсупова, Ю.А. Шокиров // Здравоохранеие Таджикистана –2012-№1. –С.82-85.

[3-А] Юсупова М.Х. Клинические особенности и состояние сосудистого кровообращения головного мозга у больных с различными стадиями хронической почечной недостаточностью./ М.Х. Юсупова, [и др.] // Здравоохранеие Таджикистана.- 2014-№1. –С.125-127.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[4-А] Юсупова М.Х. Клиническая характеристика начальной стадии хронической почечной недостаточности, протекающей симптомами

энцефалопатии. М.Х. Юсупова // Материалы конференции молодых учёных ТГМИ посвященной 90-летию проф. С.И. Рахимова – 2012.-С.81.

[5-А] Юсупова М.Х. Расстройства нервной системы и церебральной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью./ М.Х. Юсупова [и др.] // 60-годовой научно-практ.конф. посвящённой 80-летию проф. Ю.Б. Исхаки –2012. –С.373-374.

[6-А] Юсупова М.Х. Клиническая характеристика энцефалопатии при консервативной стадии хронической почечной недостаточности / М.Х. Юсупова // Годичная научно-практ конф. Молодых учёных. -2013.- с. 77.

[7-А] Юсупова М.Х. Состояния сосудистого кровообращения головного мозга у больных с различными стадиями хронической болезни почек./ М.Х. Юсупова, [и др.] // 62-ая годовая научно-практическая конф.- 2014.- с. 143-144.

[8-А] Юсупова М.Х. Особенности динамики артериальной гипертензии у больных хронической почечной недостаточностью./ М.Х. Юсупова, Г.Р. Абдурашитова // Материалы конференции молодых ученых ТГМИ.-2014.-с.57.

[9-А] Юсупова М.Х. Особенности течения когнитивных нарушений у больных хронической болезнью почек./ М.Х. Юсупова // Научно-практ.конф молодых учёных.- 2016-с.114-115.

[10-А] Юсупова М.Х. Клиническая характеристика цереброваскулярной недостаточности у больных с различными стадиями хронической болезни почек./ М.Х. Юсупова // Научно-практ.конф молодых учёных.- 2016-с.114.

[11-А] Юсупова М.Х. Клинические признаки цереброваскулярной недостаточности и изменение электроэнцефалограммы у больных хронической болезнью почек / М.Х. Юсупова, [и др.] // 62-ая годовая научно-практическая конф.- 2016-с.161-162.

[12-А] Юсупова М.Х. Когнитивные нарушения у больных хронической болезнью почек / М.Х. Юсупова, Ш.Ф. Одинаев. // 64-ая годовая научно-практическая конф.- 2016-с.160-161.

[13-А] Юсупова М.Х. Отдалённые результаты лечения хронической болезни почек / М.Х. Юсупова, Г.Р. Абдурашитова. // 65-ая годовичная научно-практическая конф.- 2017-с.233-234.

[14-А] Юсупова М.Х. Структурно-функциональные показатели левого желудочка сердца у больных с хронической болезнью почек / М.Х. Юсупова, Г.Р. Абдурашитова. // 66-ая годовичная научно-практическая конф.- 2018-с.632-633.