© Н.В.Агранович, Л.А.Пилипович, Л.В.Алботова, 2018

УДК [616.24-036.12 : 616.61-036.12] : 611.018.74-036.8

Для цитирования: Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В. Прогностическая значимость некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии хронической патологии почек при хронической обструктивной болезни легких. Нефрология 2018; 22 (5): 25-30. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-25-30

For citation: Agranovich N.V., Pilipovich L.A., Albotova L.V. Prognostic significance of some markers of endothelial dysfunction in the development of chronic kidney pathology in chronic obstructive pulmonary disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (5): 25-30 (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-5-25-30

Н.В. Агранович, Л.А. Пилипович, Л.В. Алботова*

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кафедра поликлинической терапии Ставропольского государственного медицинского университета, Россия

N.V. Agranovich, L.A. Pilipovich, L.V. Albotova

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY PATHOLOGY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Department of Polyclinic Therapy of Stavropol State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В настоящее время накоплено большое количество данных о роли воспалительного процесса в повреждении сосудистого эндотелия при развитии хронических форм многих заболеваний. Целью данной работы явилось определение биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) в качестве ранних предикторов развития ХБП у пациентов с хроническими заболеваниями легких. У 123 пациентов с ХОБЛ в возрасте 55–79 лет изучены особенности клинико-антропометрических параметров, данные основных биохимических маркеров системного воспаления и сосудистой эндотелиальной дисфункции, их значимость в развитии хронической болезни почек (ХБП). Результаты. Впервые ХБП была диагностирована у 51,2 % больных, страдающих ХОБЛ. У коморбидных больных с ХОБЛ и сопутствующей хронической патологией почек отмечено более тяжелое течение основного заболевания. У этих же больных определили значимо повышенные показатели эндотелиальной дисфункции. Показатели СРБ и фибриногена оказались повышенными у всех больных с ХОБЛ и достоверно коррелировали со степенью тяжести заболевания. Выявлена прямая взаимосвязь уровня СРБ и TNF- α . Отмечено, что фактор некроза опухоли был выше у курящих больных с ХОБЛ. Маркеры эндотелиальной дисфункции почек гомоцистеина, ИЛ-6, ИЛ-8 были достоверно выше у пациентов со сниженной СКФ. У этих же больных были выявлены повышенные уровни креатинина и мочевины в крови. Клиренс креатинина обратно коррелировал с уровнем плазменного ГЦ. Во всех случаях повышения фибриногена у больных с ХОБЛ уровень гомоцистеина имел повышенные значения, однако, при сочетании с ХБП он оказался значимо выше ($19,8 \pm 7,51$ и $39,8 \pm 7,14$ мкмоль/л, $p < 0,005$ соответственно). Полученные сведения подтверждают гипотезу о взаимосвязи биомаркеров ЭД гомоцистеина, TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8 с развитием хронической болезни почек у коморбидных больных с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, эндотелиальная дисфункция, биохимические маркеры.

ABSTRACT

Currently, accumulated a large amount of data on the role of inflammation in the vascular endothelium damage during the development of the chronic forms of many diseases. *THE AIM:* identification of endothelial dysfunction (ED) biomarkers as early predictors of CKD development in patients with chronic lung diseases. *PATIENTS AND METHODS.* 123 patients with COPD aged 55-79 years were examined, studied features of clinical and anthropometric parameters, data of the main biochemical systemic inflammation markers and vascular endothelial dysfunction, their significance in the development of chronic kidney disease (CKD). *RESULTS.* For the first time CKD was diagnosed in 51.2% of patients with COPD. In comorbid patients with COPD and related CKD noted more severe course of disease. Also in these patients detected significantly elevated endothelial dysfunction indices. CRP and fibrinogen levels were higher in all patients with COPD and authentically correlated with disease severity. Direct correlation between CRP and TNF- α levels was revealed. Noted that tumor necrosis factor was higher in smoker patients with COPD. Markers of kidneys endothelial dysfunction – homocysteine, IL-6, IL-8 –

*Агранович Н.В. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Тел.: 8-962-443-04-50, E-mail: naganovich@mail.ru

were significantly higher in patients with decreased GFR. Also in these patients were detected increased levels of serum creatinine and urea. Creatinine clearance inversely correlated with homocysteine plasma level. In all cases of fibrinogen increase in patients with COPD. Homocysteine level was also increased, but in combination with CKD it was significantly higher: respectively $19,8 \pm 7,51$ and $39,8 \pm 7,14$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,005$. **CONCLUSION.** The received information confirms the hypothesis about the relationship of ED biomarkers homocysteine, TNF- α , IL-6, IL-8 with the development of chronic kidney disease in comorbid patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, endothelial dysfunction, biochemical markers

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, приводящая к весьма существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого постоянно возрастает. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит ХОБЛ к группе заболеваний с высоким уровнем социального бремени в связи с тем, что она имеет широкое распространение как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным ряда исследований, распространенность ХОБЛ среди взрослого населения составляет от 5 до 10%. Данная патология является частой причиной обращений к врачу, госпитализаций в стационар и отделения интенсивной терапии [1]. Это – одна из немногих болезней смертность, от которой в настоящее время продолжает увеличиваться и находится на 4-м месте в общей популяции. В России ХОБЛ занимает 1-е место в структуре распространенности болезней органов дыхания, существенно опережая бронхиальную астму и пневмонию.

Воздействие табачного дыма и профессиональных вредностей – доказанный фактор риска возникновения и развития ХОБЛ [2], но не единственный. В настоящее время ХОБЛ рассматривается как заболевание с системным поражением как легких, так и других органов и систем. Токсическое воздействие аэрополлютантов на организм человека характеризуется развитием оксидативного и воспалительного стрессов [3–6]. С этим связывают некоторые системные эффекты, в частности развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем [7]. В свою очередь, хроническая болезнь почек (ХБП) может стать фактором риска прогрессирования и основного заболевания легких.

В настоящее время накоплены данные о роли воспалительного стресса в повреждении сосудистого эндотелия при развитии хронических форм многих заболеваний [8–13]. Воспаление дыхательных путей является основным компонентом в патогенезе ХОБЛ. В поддержку этой теории сви-

детельствуют результаты нескольких масштабных исследований, в которых при данном заболевании были выявлены повышенные уровни TNF- α , IL-6, IL-8 [14–16]. На сегодняшний день одним из наиболее изученных биомаркеров при ХОБЛ является СРБ. Его уровень повышается независимо, в частности курения, коморбидной патологии и статистически значимо достоверно коррелирует со скоростью и степенью тяжести прогрессирования патологии легких.

Среди предикторов сосудистого повреждения важное место занимает гомоцистеин (ГЦ). Несмотря на то, что как вещество гомоцистеин впервые описали еще в 1932 году, основные публикации о его ассоциации с патологическими состояниями человека появились только в последние десятилетия. Показано, что высокая его концентрация в сыворотке может быть токсична для эндотелия [17–19]. Это объясняет, почему гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в ряде случаев не менее информативным по сравнению с общим холестерином [20]. Гипергомоцистеинемия негативно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и наиболее высока при терминальной почечной недостаточности. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в формировании и прогрессировании не только ХБП, но и ХОБЛ. В связи с этим ранняя диагностика начальных патологических изменений со стороны почек является одной из актуальных проблем в лечении больных с ХОБЛ. Именно в этот период, когда патологический процесс частично обратим, профилактические мероприятия могут быть наиболее эффективными.

Все вышеизложенное позволило определить актуальность данной проблемы, поставить цель и задачи для проведения исследования.

Цель: определить значение различных биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции для ранней диагностики ХБП у пациентов с ХОБЛ и оценить возможную роль в определении тяжести заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 123 пациента, страдающих ХОБЛ с различной степенью тяжести, без установленного ранее диагноза поражения почек в возрасте 55–79 лет, которые находились под наблюдением пульмонолога в стационаре и городских поликлиниках города Ставрополя. Мужчин было 71 человек (57,7%), женщин – 52 человека (42,3%). Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2016).

Средний возраст пациентов составили 65,7 ± 1,11 лет, 63,2% из них курили. Частота обострений ХОБЛ у мужчин (которых было больше, чем женщин) была на 10% выше, чем у женщин. Общее число госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ было достоверно выше у больных с тяжелым течением заболевания (табл. 1).

Для решения поставленных задач были проведены физикальное и традиционное клинико-биохимическое обследование. Определение TNF- α , интерлейкина-6, интерлейкина-8, гомоцистеина в сыворотке крови осуществлялось в медицинской клинической лаборатории «Гемотест» (г. Ставрополь) иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов ProCon IL-1 (производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Забор крови проводили утром натощак из локтевой вены в количестве 5 мл. Взятую кровь центрифугировали 15 мин при скорости 3000 об/мин. Полученную сыворотку крови хранили в морозильной камере при температуре –20 °С. Перед постановкой анализа замороженные образцы были быстро разморожены при t +26 °С и тщательно перемешаны до однородной консистенции,

СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ.

Все больные, включенные в исследование, были разделены на 3 группы:

- контрольная группа: 25 здоровых добровольцев;
- 1-я группа сравнения: 61 пациент с установленным диагнозом ХОБЛ без нарушения функции почек;
- 2-я группа сравнения: 62 больных с ХОБЛ с установленным при обследовании диагнозом ХБП.

Всем больным был разрешен прием препаратов, необходимых для лечения ХОБЛ в течение всего исследования.

Для оценки результатов исследования использовали пакет прикладных статистических про-

Таблица 1 / Table 1

**Характеристики больных с ХОБЛ
Characteristics of patients with COPD**

Показатель	Больные с ХОБЛ n – 123 чел. (%)
Возраст	65,7±1,11 лет
Пол:	
мужчины	71 (57,7)
женщины	52 (42,3)
Социальное положение:	
служащие	28 (23)
рабочие	32 (26)
пенсионеры/инвалиды	63 (51)
Вредные привычки:	
курящие	78 (63,2)
некурящие	45 (36,8)
Трудоспособность:	
работающие	66 (54)
неработающие	57 (46)
Степень тяжести ХОБЛ:	
со средней степенью тяжести	77 (63,3)
с тяжелой степенью тяжести	46 (36,7)
Частота госпитализаций по поводу обострений заболевания (в среднем):	
со средней степенью тяжести ХОБЛ	3,15±0,39 раза в год
тяжелое течение ХОБЛ	4,7±0,18 раза в год

грамм «Statistica 10.0» («StatSoft Inc», США). Данные представлены как частоты и проценты для категориальных и среднего арифметического ± ошибка средней (M±m) для непрерывных показателей. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования из 123 больных с ХОБЛ снижение СКФ впервые было выявлено у 62 человек. В эту группу вошли все больные с тяжелым течением ХОБЛ (46 чел.) и 17 больных со средней тяжестью заболевания.

Начальное снижение СКФ является важным прогностическим признаком развития ХБП и может расцениваться как «преклиническая болезнь почек» (ПБП, preclinical kidney disease). Этот период является наиболее эффективным в проведении профилактических мероприятий с целью снижения прогрессирования заболевания и развития тПН. Отсутствие четкой взаимосвязи между истинной СКФ и уровнями сывороточного креатинина у коморбидных больных с ХОБЛ приводит

Таблица 2 / Table 2

Биохимические показатели эндотелиальной дисфункции у больных с ХОБЛ
Biochemical indices of Endothelial dysfunction in patients with COPD

Показатели	Больные с ХОБЛ	Больные с ХОБЛ и ХБП	p (по сравнению с нормой)
СРБ, мг/л	7,21 ± 3,08	16,23 ± 3,9*	<0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	17,5±6,49	39,9 ± 6,17*	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	8,67 ± 5,12	10,07 ± 2,52	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	129,8 ± 10,11	149,91 ± 27,64	<0,05
TNF-α, пг/мл	5,6 ± 1,25	16,19 ± 5,38*	<0,05
Фибриноген, г/л	4,0±0,7	4,7±1,0	<0,05
ПТИ, %	106,9±5,9	117±4,7	<0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78±26	62±21*	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	101,9±7,8	463±8,7*	<0,05

* В группе больных с ХОБЛ и ХБП по сравнению с группой ХОБЛ.

к необходимости поиска более чувствительных и специфичных маркеров почечной дисфункции.

В нашем исследовании выявлено повышение уровня СРБ, TNF-α и фибриногена у всех больных с ХОБЛ, причем значительно выше у больных курильщиков, чем у некурящих. Курящие с уровнем фибриногена плазмы с высоким титром (>4,0 г/л) характеризовались более высокой частотой госпитализации по поводу ХОБЛ по сравнению с лицами с низким уровнем фибриногена (<2,0 г/л).

Маркеры ЭД ИЛ-6, ИЛ-8 наиболее высокими наблюдались у пациентов 2-й группы с тяжелым течением заболевания. Необходимо отметить, что значимо высокие показатели данных маркеров были у больных с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². У этих же больных были выявлены повышенные уровни креатинина и мочевины в крови (табл. 2).

В ходе исследования выявили повышение креатинина 87,1% у пациентов 2-й группы (44 чел. с тяжелой степенью ХОБЛ и 10 чел. – со средней тяжестью). У 9 пациентов 2-й группы отмечены значительные отклонения от нормального показателя креатинина и мочевины в сторону повышения, им впервые был выставлен диагноз ХБП С3 ст.

Повышенный уровень TNF-α определялся у 12% больных с ХОБЛ и у 97% коморбидных пациентов с ХОБЛ и ХБП, особенно имеющих ХПН. Данный факт свидетельствует о невысокой значимости показателя TNF-α в качестве биомаркера при ХОБЛ, но может быть значимым эндотелиальным маркером почечной дисфункции и использован для ранней диагностики развития ХБП.

Одним из важных этапов исследования явилось определение роли гомоцистеина в развитии хронической почечной дисфункции. Гипергомоцистеинемия является токсином, вызывающим эндотелиальное повреждение. Повреждение эн-

дотелия инициирует изменения, которые predisполагают к атеросклерозу и связанным с ним сосудистыми заболеваниями, в том числе и почечных артерий. Это по-видимому обосновывает тот факт, что у больных в терминальной стадии почечной недостаточности всегда определяется гипергомоцистеинемия.

В нашем исследовании у всех больных с ХОБЛ со сниженной СКФ уровень гомоцистеина был повышен. Наиболее высокие показатели оказались у пациентов с наличием ХПН. Клиренс креатинина достоверно обратно коррелировал с уровнем плазменного ГЦ.

Исследования подтвердили тесную взаимосвязь между уровнем ГЦ и функцией почек, а также его роль в качестве специфического маркера ранней диагностики заболевания почек при ХОБЛ. Была также выявлена достоверная прямая связь между уровнем гомоцистеина и фибриногена. Во всех случаях повышения фибриногена у больных с ХОБЛ ГЦ имел повышенные значения (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований с участием больных с ХОБЛ показа-

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязь уровня гомоцистеина и показателей нарушения функции почек у больных 1-й и 2-й группы
The relationship of homocysteine levels and indicators of kidney function in patients 1 and 2 groups

Показатели	Больные с ХОБЛ	Больные с ХОБЛ и ХБП
ГЦ, мкмоль/л	17,5±6,49	39,9 ± 6,17*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78±26	62±21*
Креатинин, мкмоль/л	101,9±7,8	463±8,7*

* p<0,005.

ли, что уровень маркеров хронического системного воспаления был повышен в обеих группах исследования. Проведенный анализ цитокинового профиля позволил получить сведения о взаимосвязи биомаркеров ЭД гомоцистеина, TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8 с развитием хронической болезни почек у коморбидных больных с ХОБЛ.

В результатах нашего исследования отмечено, что при повышении содержания креатинина в крови отмечается его положительная корреляция с концентрацией гомоцистеина. В какой-то степени наличие гипергомоцистеинемии может объяснить и быстрое прогрессирование атеросклероза у больных с заболеваниями почек. Данный факт подтверждает современную гипотезу о ведущей роли эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклероза и хронических заболеваний, в частности ХБП. Маркерами, отражающими эндотелийзависимую дисрегуляцию, являются вазоактивные вещества системного воспаления, в том числе и гомоцистеин. Высокий уровень гомоцистеина обуславливает цитотоксический эффект, повреждает стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку, что приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов. Это позволяет определить важную роль повышенного уровня гомоцистеина, как независимый фактор риска развития атеросклероза почечных артерий с формированием в ХБП. Полученные нами данные согласуются с выводами J. Vlachet и соавт. (2002) о том, что гомоцистеин является независимым маркером развития и прогрессирования ХБП и причиной высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Сравнительный анализ отдельных показателей в исследуемых группах больных показал более значимое повышение СРБ, ГЦ, исследуемых интерлейкинов, креатинина ($p < 0,005$) во 2-й группе (ХОБЛ+ХБП). Также следует отметить, что уровень TNF- α у больных 2-й группы также превышал данный показатель 1-й группы.

Это подтверждают результаты ранее проведенных исследований В.Н. Минеевым и соавт. (2016) о том, что повышенные уровни ИЛ-6 и TNF- α обуславливают более тяжелое течение хронических заболеваний легких и создают условия для формирования ХБП на основе системного воспаления. В нашем исследовании 46 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ вошли во 2-ю группу (ХОБЛ+ХБП). У них чаще наблюдались обострения заболевания, требующие необходимости

госпитализаций ($4,7 \pm 0,18$ раз в год по сравнению с $3,15 \pm 0,39$ раза в год в 1-й группе). Показатели ОФВ1 и индекс Тиффно были ниже, чем в группе больных с ХОБЛ ($40,6 \pm 3,9$ и $45,6 \pm 2,3\%$; $57,5 \pm 4,7$ и $64,4 \pm 2,1\%$ соответственно).

Высокая распространенность факторов риска снижения СКФ (по СКД-ЕРІ) у больных с ХОБЛ определяет необходимость прицельного внимания к функции почек у этой категории пациентов. Поэтому включение данных биомаркеров в протоколы обследования больных с ХОБЛ будет способствовать прогнозированию развития и улучшению ранней диагностики ХБП, повышению эффективности профилактики и лечения заболевания, а следовательно, снижению частоты осложнений и госпитализаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из актуальных проблем ХОБЛ является ранняя диагностика начальных проявлений и осложнений со стороны мочевыделительной системы. На наш взгляд, лабораторный скрининг на гомоцистеинемии необходимо проводить всем лицам с ХОБЛ с высоким риском развития почечной патологии. Это позволит проводить своевременные профилактические мероприятия по снижению частоты развития и прогрессирования почечной дисфункции у коморбидных пациентов, в частности с ХОБЛ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зыков КА, Соколов ЕИ. Новая классификация хронической обструктивной болезни лёгких: новые возможности или новые проблемы? *Consillium Medicum* 2013; (5): 42–47 [Zykov KA, Sokolov EI. A new classification of chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities or new problems? *Consillium Medicum* 2013; (5): 42–47]
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2016). Режим доступа: <http://www.goldcopd.org> (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2016). Available at: <http://www.goldcopd.org>)
3. Кузьмицкая ЮС, Пырошкин ВМ. Биохимические маркеры воспаления. *Медицинские новости* 2010; (7): 22–27 [Kuzmitskaya YuS, Pyrochkin VM. Biochemical markers of inflammation. *Medical News* 2010; (7): 22–27]
4. Лещенко ИВ, Баранова ИИ. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2012; (2): 108–117 DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-108-117 [Leschenko I.V., Baranova I.I. Biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology* 2012; (2): 108–117. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-108-117].
5. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1233–1242
6. Schlesinger RB, Kunzli N, Hidy GM et al. The health relevance of ambient particulate matter characteristics: coherence of toxicological and epidemiological inferences. *Inhal Toxicol* 2006; 18: 95–125
7. Агранович НВ, Пилипович ЛА, Мацукатова ВС и др. Маркеры ранних проявлений почечной эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов ХОБЛ. *Кардиоваскулярная*

терапия и профилактика 2017. Дополнительный выпуск: 5-6 [Agranovich NV, Pilipovich LA, Matsukatova VS and others. Markers of early manifestations of renal endothelial dysfunction in elderly COPD patients. Cardiovascular therapy and prevention 2017. Additional issue: 5-6]

8. Фатеева ВВ, Воробьева ОВ. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117 (4): 107-112. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111 [Fateeva VV, Vorobyova OV. Markers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2017; 117 (4): 107-112. DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111].

9. Шевченко ОП, Долгов ВВ, Гичкун ОЕ и др. Гомоцистеин при трансплантации печени детям раннего возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2012; 14(4): 44-47. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-44-47. [Shevchenko OP, Dolgov VV, Gichkun OE. Homocysteine for liver transplantation for infants. *Herald of transplantology and artificial organs*. 2012; 14 (4): 44-47. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-44-47.]

10. Батюшин ММ, Гадаборшева ХЗ, Сарвилина ИВ и др. Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология* 2017; 21(5): 22-27. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-19-24 [Batiushin MM, Gadaborsheva HZ, Sarvilina IV et al. The relationship of MCP-1 and tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017; 21(5): 22-27 (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-19-24]

11. Батюшин ММ, Гадаборшева ХЗ. Белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1) и его роль в моделировании воспалительного процесса и фиброза. *Нефрологический вектор. Нефрология* 2015; 19(5): 23-27 [Batiushin MM, Gadaborsheva HZ. Vascular adhesive protein-1 (VAP-1) and its role in modeling of inflammation and fibrosis. *Nephrology vector. Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19(5): 23-27 (In Russ.).]

12. Уразаева ЛИ, Максудова АН. Биомаркеры раннего повреждения почек: Нефрология, практическая медицина, инновационные технологии в медицине. *Редактор* 2014; (1): 125-130 [Urazaeva LI, Maksudova AN. Biomarkers of early kidney damage: *Nephrology, practical medicine, innovative technologies in medicine*. Editor 2014; (1): 125-130]

13. Агранович НВ, Пустовой ДВ, Алботова ЛВ. Анализ взаимосвязи развития хронической болезни почек у пациентов старших возрастных групп с сердечно-сосудистой патологией. Задачи амбулаторного звена в ранней диагностике и профилактике. *Современные проблемы науки и образования* 2015; (5): URL: www.science-education.ru/128-22649 [Agranovich NV, Pustovay DV, Albotova LV Analysis of the relationship between the development of chronic kidney disease in patients of older age groups with cardiovascular pathology. Outpatient tasks in early diagnosis and prevention. *Modern problems of science and education* 2015; (5) URL: www.science-education.ru/128-22649]

14. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Чернов АВ и др. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). *Молодой ученый* 2014; (5): 125-128 [Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Chernov AV et al. Biomarkers as predictors of outcomes of chronic obstructive pulmonary disease (literature review). *The young scientist*. 2014; (5): 125-128]

15. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Чернов АВ и др. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина* 2014; (9): 16-21 [Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Chernov AV et al. Diagnostic value of biomarkers of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical medicine*. 2014; (9): 16-21]

16. Rosenberg SR, Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl es* 2012; 159: 28-37

17. Гусина АА. Гипергомоцистеинемия: причины и механизмы повреждающего действия. *Вестн Нац Акад наук Беларуси* 2007; (2): 117-123 [Gusina AA. Hyperhomocysteinemia: causes and mechanisms of damaging action *Vesci Nat. Acad. the Belarusian*. 2007; (2): 117-123]

18. Сидоренко ГИ, Майсеенок АГ, Колядко МГ и др. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции. *Кардиология* 2001; (3): 56-61 [Sidorenko GI, Maysenok AG, Kolyadko MG et al. The role of homocysteine in thrombotic and atherogenesis. Opportunities and prospects of vitamin correction. *Cardiology* 2001; (3): 56-61]

19. Daly S, Cotter A, Molloy AE. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. *Semin Vasc Med* 2005; 5 (2): 190-200. DOI: 10.1055/s-2005-872404

20. Костюченко ГИ, Баркаган ЗС. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста. *Клин геронтология* 2003; 9 (5): 9-12 [Kostyuchenko GI, Barkagan ZS. Hyperhomocysteinemia and coronary heart disease as a problem of the elderly. *Wedge. gerontology* 2003; 9 (5): 9-12]

Сведения об авторах

Проф. Агранович Надежда Владимировна, д-р мед. наук 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, заведующая кафедрой. Тел.: 8-962-443-04-50, E-mail: nagranovich@mail.ru
Prof. Nadezhda V. Agranovich, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 355017, Russia, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, chief. Phone: 8(962)443-04-50, E-mail: nagranovich@mail.ru

Пилипович Людмила Алексеевна
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, ассистент. Тел.: 8-903-446-69-88, E-mail: rakitina.l@list.ru

Lyudmila A. Pilipovich, MD
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, assistant
Phone: 8 9034466988, E-mail: rakitina.l@list.ru

Алботова Лаура Владимировна
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, аспирант. Тел.: 8-928-365-55-56, E-mail: laurka-2015@mail.ru

Laura V. Albotova
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, Graduate student. Phone: 8(928)365-55-56, E-mail: laurka-2015@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 18.05.2018

Принята в печать: 27.08.2018

Article received: 18.05.2018

Accepted for publication: 27.08.2018