

© М.Г. Панченко, М.З. Гасанов, М.М. Батюшин, А.А. Казанская, Г.И. Аппаков, 2024
УДК 616.61-036.12 : 611.018.74-06 : 616.89-008.19

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-43-54

EDN: THETJP

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ЕЕ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Манэ Гарниковна Панченко¹, Митхат Зульфугарович Гасанов^{2✉},
Михаил Михайлович Батюшин³, Адель Александровна Казанская²,
Герман Игоревич Аппаков³

¹ Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», г. Ростов-на-Дону, Россия;

² Институт медицинского образования, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород, Россия;

³ Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹ mane.panchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9273-8066>

² mitkhat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>.

³ batjushin-m@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

⁴ adel.kazanskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0800-9606>

⁵ german.appakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5282-6029>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить клиничко-патогенетические особенности развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с хронической болезнью почек и ее вклад в развитие когнитивных нарушений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование были включены 80 пациентов с ХБП 3А–5Д стадий в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст $58,9 \pm 1,4$ года): 43 женщины (средний возраст $60,1 \pm 1,9$ года) и 37 мужчин (средний возраст $57,4 \pm 2,3$ года). Пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 40 пациентов с ХБП 3А–5 (средний возраст $59,9 \pm 2,1$ лет), во 2-ю группу – 40 пациентов с ХБП 5Д (средний возраст $58,1 \pm 2$ года). Всем пациентам были выполнены общий и биохимический анализы крови, определены уровни эндотелиальной синтазы оксида азота 3 (eNOS-3) и эндотелина-1 (END-1), проведена проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД), тестирование на наличие и степень выраженности когнитивных нарушений с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** распространенность ЭД в общей когорте пациентов по результатам положительной пробы с ЭЗВД составила 55 % случаев. ЭД статистически значимо чаще определялась в группе пациентов, получающих лечение гемодиализом, по сравнению с пациентами 1-й группы: 70 % против 40 % соответственно ($p=0,007$). Уровень eNOS-3 в 1-й группе был выше по сравнению со 2-й группой и составил $1,01 \pm 0,5$ нг/мл против $0,76 \pm 0,3$ нг/мл ($p=0,008$). Во время как уровень END-1 был статистически значимо ниже у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й и составил $45,4 \pm 9,1$ пг/мл против $54,9 \pm 4,7$ пг/мл ($p<0,001$). Когнитивные нарушения были выявлены в общей когорте: по MMSE – в 67,5 % случаев, по MoCA – в 71,3 %, причем чаще встречались во 2-й группе. Статистически значимых связей между результатами пробы с ЭЗВД и тестирования по шкалам MoCA и MMSE выявлено не было. Уровень eNOS-3 был ниже в подгруппе пациентов с когнитивными нарушениями по MoCA по сравнению с подгруппой без таковых: $0,73 \pm 0,1$ нг/мл против $0,94 \pm 0,2$ нг/мл ($p=0,127$). Содержание END-1 было статистически значимо выше в подгруппе пациентов с когнитивными нарушениями по MoCA – $52,98 \pm 1,2$ пг/мл по сравнению с подгруппой без таковых – $47,67 \pm 1,5$ пг/мл ($p=0,043$). При оценке взаимосвязи уровней eNOS-3 и END-1 с результатами пробы с ЭЗВД было установлено, что у пациентов с положительной пробой в 1-й группе уровень eNOS-3 был статистически достоверно выше по сравнению со 2-й группой ($p=0,01$). В отношении END-1 наблюдалась обратная зависимость, его уровень был ниже у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($p<0,01$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, в результате проведенного исследования была выявлена высокая распространенность эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП 3А–5Д стадий. Прогрессирующая потеря функции почек приводит к дисрегуляции молекулярных механизмов контроля сосудистого тонуса и развитию ЭД. eNOS-3 и END-1 продемонстрировали высокую чувствительность в отношении верификации ЭД, а их определение повышает информативность пробы с ЭЗВД. Развитие и прогрессирование ЭД у пациентов с ХБП – многофакторный процесс, который приводит к нарушению гемодинамики в различных органах и тканях, их повреждению и оказывает негативное влияние на качество жизни пациента, его когнитивный статус и продолжительность жизни.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения, эндотелиальная синтаза оксида азота 3, эндотелин-1

Для цитирования: Панченко М.Г., Гасанов М.З., Батюшин М.М., Казанская А.А., Аппаков Г.И. Клиничко-патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической болезнью почек и ее вклад в развитие когнитивных нарушений. *Нефрология* 2024;28(2):43-54. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-43-54. EDN: THETJP

CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENTS

Mane G. Panchenko¹, Mitkhat Z. Gasanov^{2✉}, Mikhail M. Batyushin³,
Adel A. Kazanskaya², German I. Appakov³

¹ Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», Rostov-on-Don, Russia;

² Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia;

³ Rostov State Medical University», Rostov-on-Don, Russia

¹ mane.panchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9273-8066>

² mitkhat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>.

³ batyushin-m@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

⁴ adel.kazanskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0800-9606>

⁵ german.appakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5282-6029>

ABSTRACT

THE AIM: to study the clinical and pathogenetic features of the development of endothelial dysfunction (ED) in patients with chronic kidney disease stages 3A-5D and its contribution to the development of cognitive impairment. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 80 patients with CKD stages 3A-5D aged from 26 to 79 years (average age 58.9 ± 1.4 years): 43 women (average age 60.1 ± 1.9 years) and 37 men (average age 57.4 ± 2.3 years). The patients were divided into 2 groups: group 1 included 40 patients with CKD 3A-5 (average age 59.9 ± 2.1 years), group 2 included 40 patients with CKD 5D (average age 58.1 ± 2 years). All patients underwent common and biochemical blood tests, the levels of endothelial nitric oxide synthase 3 (eNOS-3) and endothelin-1 (END-1) were determined, an endothelium-dependent vasodilation test (EDVD) was performed, testing for the presence and severity of cognitive disorders using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and the Mini Mental State Examination (MMSE). **RESULTS:** The prevalence of ED in the overall cohort of patients based on the results of a positive test with EDVD was 55 % of cases. ED was statistically significantly more often detected in the group of patients receiving hemodialysis treatment compared to patients in group 1: 70 % versus 40 %, respectively ($p=0.007$). The level of eNOS-3 in group 1 was higher compared to group 2 and amounted to 1.01 ± 0.5 ng/ml versus 0.76 ± 0.3 ng/ml ($p=0.008$). While the level of END-1 was statistically significantly lower in patients of group 1 compared to group 2 and amounted to 45.4 ± 9.1 pg/ml versus 54.9 ± 4.7 pg/ml ($p<0.001$). Cognitive impairments were identified in the general cohort: according to MMSE – in 67.5 % of cases, according to MoCA – in 71.3 %, and were more common in group 2. There were no statistically significant relationships between the results of the EDVD test and testing on the MoCA and MMSE scales. The level of eNOS-3 was lower in the subgroup of patients with cognitive impairment according to MoCA compared to the subgroup without it: 0.73 ± 0.1 ng/ml versus 0.94 ± 0.2 ng/ml ($p=0.127$). The content of END-1 was statistically significantly higher in the subgroup of patients with cognitive impairment according to MoCA – 52.98 ± 1.2 pg/ml compared to the subgroup without it – 47.67 ± 1.5 pg/ml ($p=0.043$). When assessing the relationship between the levels of eNOS-3 and END-1 and the results of the EDVD test, it was found that in patients with a positive test in group 1, the level of eNOS-3 was statistically significantly higher compared to group 2 ($p=0.01$). An inverse relationship was observed for END-1; its level was lower in patients of group 1 compared to group 2 ($p<0.01$). **CONCLUSION.** Thus, the study revealed a high prevalence of endothelial dysfunction in patients with CKD stages 3A-5D. Progressive loss of renal function leads to dysregulation of the molecular mechanisms controlling vascular tone and the development of ED. eNOS-3 and END-1 have demonstrated high sensitivity for ED verification, and their detection improves the quality of the EDVD test. The development and progression of ED in patients with CKD is a multifactorial process that leads to hemodynamic disturbances in various organs and tissues, their damage and has a negative impact on the patient's quality of life, his cognitive status and life expectancy.

Keywords: endothelial dysfunction, chronic kidney disease, cognitive impairment, endothelial nitric oxide synthase 3, endothelin-1

For citation: Panchenko M.G., Gasanov M.Z., Batyushin M.M., Kazanskaya A.A., Appakov G.I. Clinical and pathogenetic features of the development of endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and its contribution to the development of cognitive impairments. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):43-54. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-43-54. EDN: THETJP

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой глобальную медико-социальную проблему. Несмотря на то, что качество и уровень выявляемости ХБП улучшаются, результаты популяционных исследований демонстрируют увеличение показателей распространённости и смертности [1, 2], а число недиагностированных

случаев остается высоким [3], что увеличивает глобальное бремя ХБП [4]. Известно, что на фоне прогрессирования почечной дисфункции развиваются нарушения существующих механизмов детоксикации и элиминации веществ, борьбы с оксидативным стрессом, метаболическим ацидозом, гиперкалиемией, анемией и осложнениями [5, 6]. Перечисленные факторы вызывают разви-

тие эндотелиальной дисфункции, что значительно увеличивает сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП, повышает вероятность развития тромботических осложнений [7, 8] и негативно влияет на продолжительность жизни больного [9].

Патогенетическая модель эндотелиальной дисфункции при ХБП зависит от многих факторов, ряд из которых являются эндотелий-зависимыми, а остальные не относятся к данной группе. В целом, процесс носит многофакторный характер. С одной стороны, метаболические изменения, возникающие на фоне нарушения функции почек, вызывают сбой механизмов, поддерживающих сосудистый тонус [10]. В частности, у пациентов с ХБП наблюдаются подавление образования синтазы оксида азота [11, 12] и повышение уровня эндотелина-1 [13, 14]. Разнонаправленность действия этих биомаркеров оказывает негативный эффект на сосудистое сопротивление и проявляется, преимущественно, вазоконстрикцией. С другой стороны – нарушения фосфорно-кальциевого и липидного обмена, сосудистая кальцификация усиливают расстройство адаптации и поддерживают патологически измененную функцию эндотелия.

Одним из ключевых сосудистых бассейнов, в которых происходят обсуждаемые нарушения, является головной мозг. В результате уремической интоксикации, низкоинтенсивного воспалительного процесса, оксидативного стресса и, как следствие, сосудистой кальцификации, наблюдаемых при почечной недостаточности, страдает церебральная гемодинамика, что клинически манифестирует нарушением когнитивного статуса [15]. Стоит отметить, что этот процесс наиболее выражен на поздних стадиях ХБП, особенно у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [16, 17].

Важно подчеркнуть, что в настоящее время до конца не установлено, являются ли когнитивные нарушения при ХБП специфичными или они представляют собой ранние проявления известных нейродегенеративных расстройств [18, 19].

Пациенты с ХБП подвержены значительно более высокому риску развития когнитивных нарушений по сравнению с общей популяцией, что усугубляется снижением скорости клубочковой фильтрации и потерей белка с мочой [20]. Вместе с тем, с учетом более высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП цереброваскулярные болезни, вероятно, являются преобладающими в структуре данной патологии. В то же время, свой вклад

в этот процесс вносят: уремия, депрессия, нарушения сна, анемия и полипрагмазия и др. [21]. В этой связи в основе лечения и профилактики развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и когнитивных нарушений лежит надлежащее ведение пациента с ХБП, особенно на поздних стадиях и получении заместительной почечной терапии врачебной бригадой для своевременной коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, контроля артериального давления, углеводного и липидного обменов, подбора лечебной физкультуры, проведения рациональной фармакотерапии и др. [22].

Оценка распространенности и тяжести когнитивных нарушений у пациентов с ХБП представляется важной клинической задачей, так как их своевременная коррекция окажет положительное влияние на комплаентность больных, их качество жизни и дальнейший прогноз [23]. Существуют различные инструменты, применяемые для этой цели, однако Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [24] и Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) наиболее часто используются в современных работах, посвященных этой теме [25].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении пациентов с ХБП, распространенность когнитивных нарушений остается высокой, а частота их оценки и коррекции недостаточными. В связи с чем уточнение молекулярных основ патогенеза эндотелиальной дисфункции и развития когнитивных нарушений у пациентов данной группы продолжает представлять исследовательский интерес.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов с ХБП в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст $58,9 \pm 1,4$ года): 43 женщины (средний возраст $60,1 \pm 1,9$ года) и 37 мужчин (средний возраст $57,4 \pm 2,3$ года). Пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 40 пациентов с ХБП 3А–5 [12 мужчин (средний возраст $62,7 \pm 2,9$ года) лет и 28 женщин (средний возраст $58,7 \pm 2,7$ года)], во 2-ю группу – с ХБП 5Д [22 мужчины (средний возраст $54,6 \pm 3$ года) и 18 женщин (средний возраст $62,3 \pm 2,3$ года)].

При оценке анамнеза заболевания было установлено, что длительность ХБП составила в среднем $8,7 \pm 9,3$ года и варьировала в диапазоне от 1 года до 35 лет. В группе пациентов с ХБП 5Д средняя продолжительность применения гемодиализа составила $53,6 \pm 47,4$ мес. По этиологии,

которая привела к развитию ХБП, пациенты распределены следующим образом: гипертоническая нефропатия – 33,75 % (n=27), хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 30 % (n=24), хронический гломерулонефрит – 26,25 % (n=21), мочекаменная болезнь – 21,25 % (n=17), диабетическая нефропатия – 18,75 % (n=15), аутоиммунно-доминантная поликистозная болезнь почек – 10 % (n=8), ишемическая нефропатия 3,75 % (n=3), гиперурикемическая нефропатия 2,5 % (n=2) и др. В 10 случаях морфологический вариант хронического гломерулонефрита верифицирован не был, в 5 случаях он был представлен IgA-нефропатией, в 3 – мембрано-пролиферативным гломерулонефритом, в 2 – быстро прогрессирующим гломерулонефритом, в 1 – мембранозным гломерулонефритом.

Среди сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний, патогенетически связанных с основной патологией почек: артериальная гипертензия – 87,5 % (n=70), сахарный диабет – 23,75 % (n=19), ишемическая болезнь сердца – 38,75 % (n=31), ХСН – 48,75 % (n=39) и др. Из анамнеза было установлено, что у части пациентов имелись сердечно-сосудистые катастрофы: 10 % пациентов (n=8) ранее перенесли острый инфаркт миокарда, 1 пациент – тромбоэмболию легочной артерии (1,25 %).

Наличие и степень выраженности когнитивных нарушений (КН) определяли с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA).

Всем пациентам проводился общий осмотр, сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование. СКФ оценивали по формуле СКД-ЕПІ (мл/мин/1,73 м²). Лабораторное обследование включало: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, липидограмму.

С использованием открытого иммуноферментного анализа (аппарат «Luminex MAGPIX», США)) всем пациентам в сыворотке крови определяли уровни эндотелина-1 и эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS-3) (лабораторный набор «ELISA Kit», США).

Всем пациентам была проведена проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) при помощи аппарата для УЗИ («Toshiba Aplio 300», Япония). Проба с ЭЗВД считалась положительной при изменении величины диаметра плечевой артерии в диастолу после компрессии менее 10 % от исходного уровня, что соответствовало наличию эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Статистическая обработка данных прово-

дилась с применением программ Microsoft и «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc.). С целью оценки характера распределения количественных показателей в группах нами использован анализ нормальности распределения Колмогорова – Смирнова, при значениях $p \geq 0,05$ распределение значений показателя считалось не отличающимся от нормального, при $p < 0,05$ – отличающимся от нормального. Корреляционный анализ осуществлялся с помощью коэффициента Спирмена. При нормальном распределении показателя в группе, а также при распределении, отличном от нормального, при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни (Вилкоксона), учитывая небольшие размеры групп сравнения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами была выявлена высокая распространенность ЭД в общей когорте пациентов: положительная проба при измерении диаметра плечевой артерии в систолу определялась в 48,8 % (n=39), в диастолу – в 55,0 % (n=44) случаев. В то же время, ЭД статистически значимо чаще определялась в группе пациентов, получающих лечение гемодиализом: частота положительной пробы при анализе диаметра плечевой артерии в систолу во 2-й группе была 70 % (n=28), в 1-й группе – 27,5 % (n=11), $p=0,001$; этот показатель в диастолу составил 70 (n=28) и 40 % (n=16) соответственно ($p=0,007$). При получении пациентом заместительной почечной терапии риск развития ЭД при анализе пробы с ЭЗВД плечевой артерий (в систолу) увеличивался в 6,13 раза (95 % ДИ: 2,34–16,13), а в диастолу – в 3,5 раза (95 % ДИ: 1,39–8,85). Результаты пробы с ЭЗВД плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии представлены в таблице 1.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что среди пациентов, получающих гемодиализ, нарушения регуляции сосудистого тонуса встречаются статистически значимо чаще, что свидетельствует о более высокой распространенности ЭД в этой группе больных.

Мы провели оценку встречаемости ЭД в обследуемой группе пациентов с ранжированием их на подгруппы в зависимости от стадии ХБП (табл. 2). Нами установлена статистически значимая связь результатов пробы с ЭЗВД плечевой артерии (в систолу) и стадий ХБП. Так, положительная проба с ЭЗВД встречалась у больных при 3А стадии в 36,4 % случаев (n=4), при 3Б стадии – в 25 % (n=4), 4 стадии – в 20 % (n=2), 5 ста-

Таблица 1 / Table 1

Результаты пробы с ЭЗВД плечевой артерии в группах наблюдения
Results of the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in the observation groups

Показатель		Вся когорта n=80	1-я группа n=40	2-я группа n=40	ОШ, 95%ДИ	p*
Диаметр плечевой артерии в систолу	Положительная проба, %/абс	48,8/39	27,5/11	70/28	6,13 (2,34–16,13)	0,001**
	Отрицательная проба, %/абс	51,2/41	72,5/29	30/12		
Диаметр плечевой артерии в диастолу	Положительная проба, %/абс	55,0/44	40/16	70/28	3,5 (1,39–8,85)	0,007**
	Отрицательная проба, %/абс	45/36	60/24	30/12		

Примечания. * Статистическая значимость различий показателя между 1-й и 2-й группами определена по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса при ожидаемом явлении > 5 и по критерию точного теста Фишера при ожидаемом явлении < 5 . ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note: * the statistical significance of the differences in the indicator between the first and second groups was determined by Pearson's χ^2 test with Yates' correction for the expected phenomenon > 5 and by the criterion of Fisher's exact test for the expected phenomenon < 5 , ** statistical significance at $p < 0.05$.

Таблица 2 / Table 2

Результаты пробы с ЭЗВД плечевой артерии в зависимости от стадии ХБП
Results of the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery depending on the stage of CKD

Показатель		3А n=11	3Б n=16	4 n=10	5 n=3	5Д n=40	P*
Диаметр плечевой артерии в систолу	Положительная проба, %/абс	36,4/4	25/4	20/2	33,3/1	70/28	0,004** $p_{3A-5}=0,85$
	Отрицательная проба, %/абс	63,6/7	75/12	80,1/8	66,7/2	30/12	
Диаметр плечевой артерии в диастолу	Положительная проба, %/абс	45,5/5	37,5/6	30/3	66,7/2	70/28	0,069**
	Отрицательная проба, %/абс	54,5/6	62,5/10	70/7	33,3/1	30/12	

Примечания. * Статистическая значимость различий показателя между группами определялась с помощью критерия Краскелла-Уоллеса, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note: * statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Kruskal-Wallis test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

дии – в 33,3 % (n=1), 5Д стадии – в 70 % (n=28) соответственно ($p=0,004$).

Подобная картина наблюдалась в подгруппе пациентов, которым была выполнена проба в диастолу: прирост встречаемости ЭД был сопряжен с прогрессированием почечной дисфункции. Однако достоверность различий между стадиями ХБП была ниже.

При дальнейшем изучении вклада факторов, потенциально оказывающих влияние на развитие ЭД у пациентов с ХБП и, в то же время, являющихся маркерами основного патологического процесса, нами были выявлены достоверные различия в отношении некоторых показателей крови (табл. 3, 4).

Наибольшее влияние на результаты пробы с ЭЗВД плечевой артерии в систолу оказывали клинические показатели в общей когорте, а не в отдельности по группам. В связи с чем мы определили вероятность риска развития ЭД в зависимости от уровня СКФ, общего белка и креатинина. Наибольшую статистическую и клиническую значимость показала модель прогноза ЭД от уровня СКФ.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ЭД и СКФ, составила $0,681 \pm 0,062$ с 95 % ДИ: 0,56–0,802 (рисунок 1).

Полученная модель была статистически значимой ($p=0,005$). Пороговое значение СКФ в точке cut-off составило 28,5 мл/мин/1,73 м². При СКФ, равном или ниже данного значения прогнози-

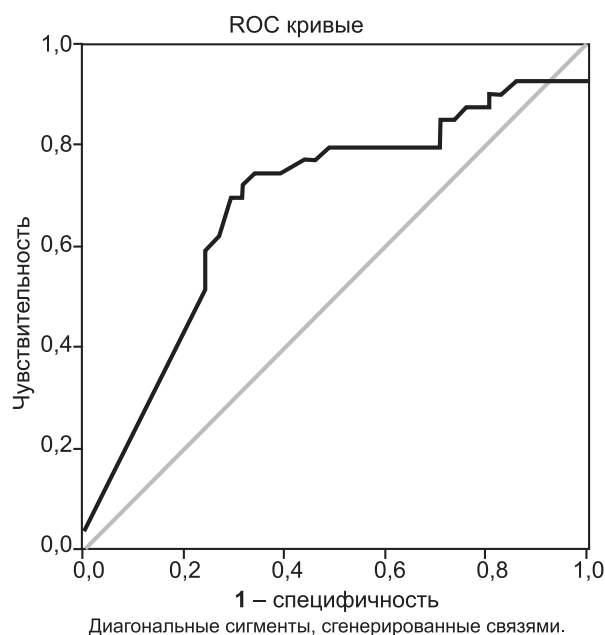


Рисунок 1. ROC-кривая риска развития ЭД в зависимости от уровня СКФ

Figure 1. ROC curve of the risk of developing endothelial dysfunction depending on the level of GFR

Таблица 3 / Table 3

Особенности результатов пробы с ЭЗВД плечевой артерии в систолу в зависимости от некоторых лабораторных показателей

Features of the results endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in systole depending on some laboratory parameters

Показатель		Вся когорта, n=80		p
		Положительная проба	Отрицательная проба	
Эритроциты, $\times 10^{12}$	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	3,6 $\pm$ 0,47 3,41–3,78	3,90 $\pm$ 0,54 3,56–4,24	0,001
Нб, г/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	105,96 $\pm$ 15,37 100,01–111,92	112,58 $\pm$ 15,45 102,78–122,39	0,008
Железо, мкмоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	8,04 [7,28–11,55] 8,33–11,32	9,87 $\pm$ 3,42 7,70–12,05	0,011
Креатинин, мкмоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	819,04 $\pm$ 196,85 693,97–944,11	815,48 $\pm$ 185,01 743,74–887,22	0,003
Общий белок, г/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	64,18 $\pm$ 7,87 61,13–67,23	69,86 $\pm$ 5,66 66,27–73,46	0,011
ЛПНП, ммоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	3,25 $\pm$ 1,2 2,79–3,72	2,63 $\pm$ 1,05 1,97–3,30	0,035
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	5,00 [4,00–5,00] 4,30–5,87	5,00 [4,00–6,00] 4,70–6,02	0,005

Примечание. * Статистическая значимость различий показателя между группами определена по критерию Манна–Уитни, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Mann-Whitney test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

валась ЭД. Чувствительность и специфичность метода были 79,5 и 51,2% соответственно.

С целью комплексной оценки вклада эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа (eNOS-3) и эндотелина-1 (END-1) в развитие ЭД у пациентов с ХБП, мы определили их уровни в сыворотке крови в исследуемых группах (табл. 5). Так, медиана концентрации eNOS-3 в общей когорте составила 0,75 $\pm$ 0,04 нг/мл, эндотелина-1 – 52,3 $\pm$ 0,9 пг/мл. Уровни eNOS3 и END-1 статистически значимо различались в группах наблюдения. У пациентов 1-й группы медиана eNOS-3 была 1,01 $\pm$ 0,5 нг/мл, тогда как в 2-й группе – 0,76 $\pm$ 0,3 нг/мл ($p=0,008$). С другой стороны – уровень END-1 был статистически значимо выше у пациентов, получающих ГД. Так, его медиана у больных с ХБП 5Д составила 54,9 $\pm$ 4,7 пг/мл, в то время как в группе ХБП 3А–5 – 45,4 $\pm$ 9,1 пг/мл ($p<0,001$).

Таким образом, повышение уровня END-1 у пациентов 2-й группы косвенно свидетельствует о преобладании процессов вазоконстрикции и повышенном сосудистом тонусе, сосудистой жесткости, сосудистом сопротивлении и более высокой вероятности

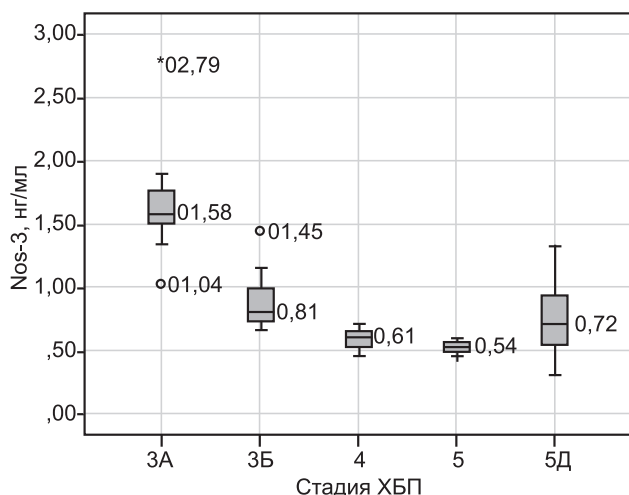


Рисунок 2. Концентрация eNOS-3 у пациентов общей когорты в зависимости от стадии ХБП

Примечание. Статистическая значимость различий показателя между группами определялась с помощью критерия Краскела–Уоллеса, $p<0,001$

Figure 2. eNOS-3 concentration in patients of the general cohort depending on the stage of CKD

Note. The statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Kruskal-Wallis test, $p<0.001$

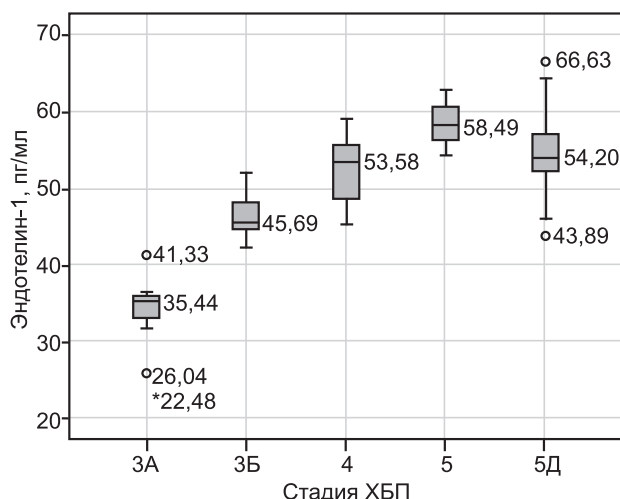


Рисунок 3. Концентрации END-1 у пациентов общей когорты в зависимости от стадии ХБП

Примечание. Статистическая значимость различий показателя между группами определялась с помощью критерия Краскела–Уоллеса, $p<0,001$

Figure 3. END-1 concentrations in patients of the general cohort depending on the stage of CKD

Note. The statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Kruskal-Wallis test, $p<0.001$

Таблица 4 / Table 4

Особенности результатов пробы с ЭЗВД плечевой артерии в диастолу в зависимости от некоторых лабораторных показателей

Features of the results endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in diastole depending on some laboratory parameters

Показатель		Вся когорта, n=80		p
		Положительная проба	Отрицательная проба	
Эритроциты, $\times 10^{12}$	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	3,61 $\pm$ 0,47 3,42–3,79	3,87 $\pm$ 0,56 3,52–4,23	0,003
Hb, г/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	106,07 $\pm$ 15,36 100,11–112,03	112,33 $\pm$ 15,56 102,45–122,22	0,035
Ht, %	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	33,86 $\pm$ 4,19 32,24–35,49	32,4 $\pm$ 4,39 32,40–37,98	0,022
Креатинин, мкмоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	835,08 $\pm$ 198,38 709,03–961,12	808,61 $\pm$ 183,77 737,35–879,87	0,036
Общий белок, г/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	64,34 $\pm$ 7,72 61,35–67,34	69,48 $\pm$ 6,51 65,34–73,62	0,048
ЛПНП, ммоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	3,29 $\pm$ 1,2 2,82–3,75	2,55 $\pm$ 0,99 1,92–3,18	0,008
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	5,00 [4,00–6,00] 4,75–6,04	5,0 [4,0–5,0] 4,14–5,86	0,048

Примечание. * Статистическая значимость различий показателя между группами определена по критерию Манна–Уитни, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Mann–Whitney test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

Таблица 5 / Table 5

Уровни eNOS-3 и END-1 у пациентов 1-й и 2-й группы наблюдения

Levels of eNOS-3 and END-1 in patients of observation groups 1 and 2

Показатель	Вся когорта, n=80	1-я группа ХБП 3А–5, n=40	2-я группа ХБП 5Д, n=40	p*
	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	
eNOS-3, нг/мл	0,75 [0,60–1,04] 0,78–0,97	1,01 [0,64–1,4] 0,84–1,16	0,76 [0,55–0,94] 0,67–0,84	0,008**
END-1, пг/мл	52,3 [45,41–55,90] 48,54–52,07	45,4 [38,97–51,48] 42,52–48,31	54,9 [52,45–57,38] 53,41–56,39	<0,001**

Примечание. * Статистическая значимость различий показателя между группами определена по критерию Манна–Уитни, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Mann–Whitney test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

наличия ЭД, что также подтверждается снижением концентрации eNOS-3, регулирующей ресинтез NO.

Также нами была обнаружена статистически значимая связь между уровнями обсуждаемых биомаркеров ЭД и стадиями ХБП, что позволило сделать предположение о потенцировании повреждения эндотелия при прогрессировании почечной дисфункции. Наибольшие уровни eNOS-3 были зафиксированы у пациентов с ХБП 3А (Me=1,58 нг/мл [Q1–Q3: 1,51–1,77], 95 % ДИ: 1,38–1,97) и ХБП 3Б (Me=0,81 нг/мл [Q1–Q3: 0,73–1,00], 95 % ДИ: 0,77–0,99), при этом наименьшие – при 4-й (Me=0,61 нг/мл [Q1–Q3: 0,53–0,65], 95 % ДИ: 0,54–0,65), 5-й (Me=0,54 нг/мл [Q1–Q3: 0,50–0,57], 95 % ДИ: 0,36–0,71) и 5Д стадиях патологического процесса (Me=0,72 нг/мл [Q1–Q3: 0,55–0,94], 95 % ДИ: 0,67–0,84), $p < 0,001$ (рисунок 2).

Анализ уровня END-1 при ранжировании общей когорты пациентов по стадиям ХБП позволил получить следующие результаты: при ХБП 3А медиана его уровня составила 35,44 пг/мл, ХБП 3Б – 45,69 пг/мл [Q1–Q3: 44,76–48,29], 95 % ДИ: 45,08–47,81, ХБП 4 – 53,56 пг/мл [Q1–Q3: 48,82–55,87], 95 % ДИ: 49,29–56,06, ХБП 5 – Me=58,49 пг/мл [Q1–Q3: 56,46–60,82], 95 % ДИ: 47,90–69,50, ХБП 5Д – Me=54,2 пг/мл [Q1–Q3: 52,45–57,38], 95 % ДИ: 53,41–56,39 пг/мл соответственно, $p < 0,001$. Таким образом, с прогрессирующей потерей фильтрационной способности почек отмечался прирост уровня END-1 (рисунок 3).

Нами был проведен корреляционный анализ Спирмена с целью оценки взаимосвязей eNOS-3, END-1 и некоторых клинических показателей. В результате анализа была установлена обратная статистически значимая связь средней силы между уровнями eNOS3 и END-1 ($\rho = -0,52$, $p < 0,001$), а также другими параметрами (табл. 6).

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена оценка психического и когнитивного статусов по шкалам MMSE и MoCA соответственно.

Таблица 6 / Table 6

**Корреляционные связи (Спирмена)
между eNOS-3, END-1 и некоторыми
лабораторными показателями**
**Correlations (Spearman) between eNOS-3, END-1
and some laboratory parameters**

Показатель	eNOS-3, r/p	END-1, r/p
Na, ммоль/л	0,13	-0,31/0,006*
K, ммоль/л	-0,24/0,03*	0,26/0,02*
Ca, ммоль/л	-0,30/0,007*	0,33/0,003*
Фосфор, ммоль/л	-0,34/0,002*	0,49/<0,001*
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,18	-0,28/0,011*
Гемоглобин, г/л	0,21	-0,32/0,004*
Железо крови, мкмоль/л	0,042	-0,30/0,006*
ОЖСС	0,21	-0,44/<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	-0,366/0,001*	0,67/<0,001*
Мочевина, ммоль/л	-0,52/<0,001*	0,61/<0,001*
Альбумин, г/л	-0,001	-0,22/0,047*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,39/<0,001*	-0,69/<0,001*

Примечание. * Корреляционная связь между показателями определялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена, статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Correlation between indicators was determined using the Spearman correlation coefficient, statistical significance at $p < 0.05$.

По данным MMSE, когнитивные нарушения были обнаружены в 67,5 % случаев в общей когорте, при этом и в 1-й, и во 2-й группах этот показатель составил также 67,5 %.

При анализе полученных данных по шкале MoCA распространенность когнитивных нарушений в общей когорте составила 71,3 %, в 1-й группе – 60 %, во 2-й – 82,5 % ($p=0,026$). Получение пациентом заместительной почечной терапии повышало риск когнитивных нарушений в 3,14 раза (ОШ=3,14, 95 % ДИ: 1,12–8,82).

Медиана общего количества баллов, полученных пациентами по шкале MMSE в общей когорте, составила 26,0 баллов, что соответствует наличию умеренных когнитивных нарушений. При этом сумма баллов у пациентов 1-й группы была статистически значимо выше по сравнению со 2-й группой: медиана составила – 27,0 и 25,0 баллов соответственно ($p=0,036$).

Медиана количества баллов по MoCA в общей когорте была 22,0 балла. Вместе с тем, выраженность когнитивной дисфункции в 1-й группе была статистически значимо ниже, чем во 2-й группе – 24,5 против 20,5 балла соответственно ($p=0,033$) (табл. 7).

В то же время, по мере прогрессирования ХБП и уменьшения СКФ наблюдалось усугу-

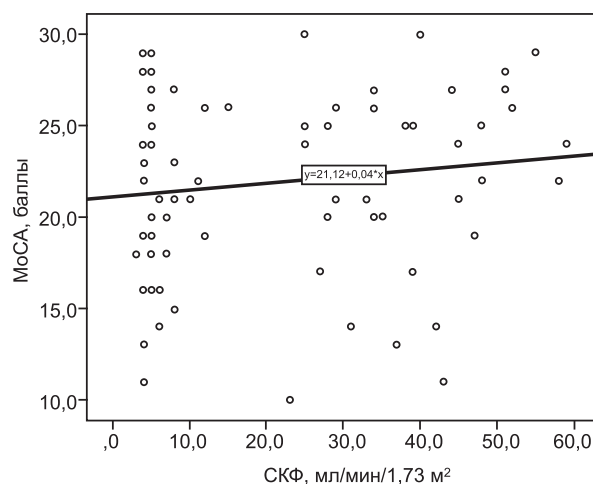


Рисунок 4. Зависимость уровня СКФ и количества баллов в общей когорте, набранных пациентами по шкале MoCA
Figure 4. Relationship between the level of GFR and the number of points in the overall cohort scored by patients on the MoCA scale

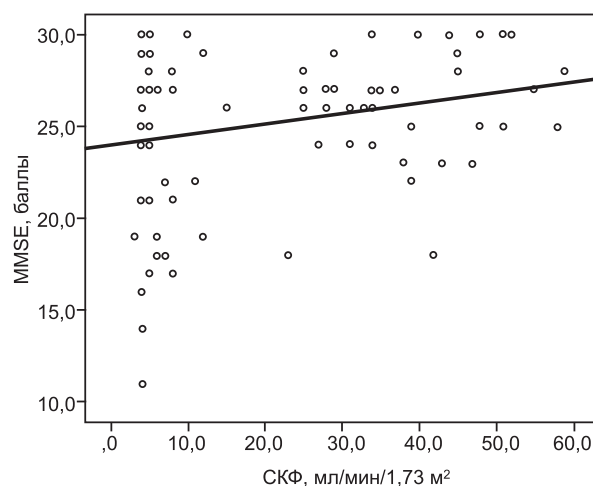


Рисунок 5. Зависимость уровня СКФ и количества баллов в общей когорте, набранных пациентами по шкале MMSE
Figure 5. Relationship between the level of GFR and the number of points in the overall cohort scored by patients on the MMSE scale

вление когнитивных функций у пациентов обеих групп при использовании 2 шкал (рисунок 4, 5).

Вместе с тем, при оценке взаимосвязи результатов пробы с ЭЗВД (в систолу и диастолу) у пациентов с когнитивными нарушениями и без таковых, согласно опроснику MoCA, статистически значимой связи как в общей когорте, так и изолированно в группах между этими параметрами обнаружено не было.

При наличии когнитивных нарушений положительная проба с ЭЗВД в систолу была выявлена в 53,6 % случаев ($n=30$), при отсутствии когнитивных нарушений – в 37,5 % ($n=9$) соответственно ($p=0,19$). В то же время, положительная проба с ЭЗВД в диастолу встречалась чаще и определялась у 57,1 % ($n=32$) пациентов с ког-

Таблица 7 / Table 7

Наличие и выраженность когнитивных нарушений у пациентов в группах исследования по данным MoCa и MMSE

Presence and severity of cognitive impairment in patients in the study groups according to MoCa and MMSE data

Показатель		Вся когорта, n=80	1-я группа, n=40	2-я группа, n=40	p
MMSE, баллы	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	26,0 [23,0–28,0] 24,15–26,02	27,0 [25,0–28,5] 25,35–27,25	25,0 [21,0–27,5] 22,31–25,43	0,036
MoCA, баллы	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	22,0 [19,0–26,0] 20,86–23,03	24,5 [20,5–26,0] 21,66–24,54	20,5 [17,0–24,5] 19,21–22,39	0,033

Примечание. * Статистическая значимость различий показателя между группами определена по критерию Манна–Уитни, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Mann-Whitney test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

нитивными нарушениями и в 50 % ($n=12$) – без таковых ($p=0,56$).

Подобные результаты были получены при оценке взаимосвязи результатов пробы с ЭЗВД плечевой артерии в систолу и диастолу и баллов, полученных пациентами по шкале MMSE как в общей когорте, так и изолированно в группах. Показатель частоты положительной пробы с ЭЗВД в систолу у пациентов при наличии когнитивных нарушений составил 50 %, при их отсутствии – 46,2 %. В то же время, положительный результат пробы с ЭЗВД в диастолу наблюдался у 55,6 % пациентов с когнитивными нарушениями и у 53,8 % пациентов без таковых ($p=0,55$).

Результаты пробы с ЭЗВД в диастолу у пациентов в зависимости от степени выраженности когнитивных нарушений, согласно опроснику MMSE, практически не отличались ($p=0,84$). Положительная проба при количестве баллов 29–30 определялась в 47,4 % случаев (9 человек), при 28 баллах – в 71,4 % (5 человек), при 25–27 баллах – в 53,1 % (17 человек), при 20–24 – в 60,0 %

(6 человек) и при 10–19 баллах – в 58,3 % (7 человек) соответственно.

Нами была проведен поиск взаимосвязи уровней молекулярных маркеров eNOS-3 и END-1 с полученными данными по шкалам MoCA и MMSE. Обнаружено, что уровень eNOS-3 был ниже в подгруппе пациентов с MoCA < 26 по сравнению с подгруппой, в которой число баллов по MoCA было равно или более 26 и составил 0,73 нг/мл ([Q1–Q3: 0,59–0,94], 95 % ДИ: 0,73–0,91) против 0,94 нг/мл ([Q1–Q3: 0,62–1,31], 95 % ДИ: 0,79–1,27). Однако полученные данные статистически значимо не отличались ($p=0,127$). В то же время, содержание END-1 было статистически значимо выше ($p=0,043$) в подгруппе пациентов с когнитивными нарушениями по дан-

ным MoCA – 52,98 пг/мл ([Q1–Q3: 46,19–56,97], 95 % ДИ: 49,01–53,59) по сравнению с подгруппой, в которой количество баллов было ≥ 26 – 47,67 пг/мл ([Q1–Q3: 44,45–53,66], 95 % ДИ: 43,85–50,80).

При оценке взаимосвязи уровней eNOS-3 и END-1 с результатами пробы с ЭЗВД (как в систолу, так и в диастолу) нами было установлено, что у пациентов с положительной пробой в 1-й группе уровень eNOS-3 был статистически достоверно выше по сравнению со 2-й группой. В отношении END-1 наблюдалась обратная ситуация, его уровень был ниже у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования была выявлена высокая распространенность эндотелиальной дисфункции. Несмотря на то, что метод основан на изучении ответа сосудистой стенки после пробы в диастолу, в ряде случаев в систолу были получены результаты, имевшие ложноотрицательные значения при оценке про-

Таблица 8 / Table 8

Распределение и взаимосвязь уровней eNOS-3 и END-1 между группами исследования в зависимости от результатов пробы с ЭЗВД

Distribution and correlation of eNOS-3 and END-1 levels between study groups depending on the results of the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery

Показатель	Положительная проба				Отрицательная проба			
	1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа	
	Систола	Диастола	Систола	Диастола	Систола	Диастола	Систола	Диастола
eNOS-3, нг/мл	1,07**	1,05*	0,76**	0,76*	0,97^	0,97^^	0,74^	0,75^^
END-1, пг/мл	44,8**	45,3*	55**	55*	45,7^	45,5^^	54,8^	54,6^^

eNOS: * $p=0,01$; ** $p=0,02$; ^ $p=0,16$; ^^ $p=0,2$

END-1: * $p=0,00002$; ** $p=0,00001$; ^ $p=0,005$; ^^ $p=0,003$

бы в диастолу. В целом, полученные данные свидетельствуют об увеличении встречаемости ЭД по мере прогрессирования почечной дисфункции. Частота нарушений функции эндотелия заметно увеличивается при СКФ менее 28,5 мл/мин/1,73 м².

По результатам корреляционного анализа было обнаружено, что уровни eNOS-3 и END-1 демонстрировали разнонаправленный рост в исследуемых группах по мере снижения СКФ: уменьшение и повышение соответственно. Вместе с тем, при оценке этих показателей в подгруппе пациентов с положительной пробой с ЭЗВД были получены результаты с еще большей статистической значимостью. Поэтому, несмотря на то, что проба с ЭЗВД обладает недостаточной чувствительностью, в комбинации с определением таких биомаркеров ЭД, как eNOS-3 и END-1, информативность этого метода значительно возрастает.

При помощи опросников MoCA и MMSE нами была верифицирована высокая распространенность когнитивных нарушений среди пациентов с ХБП, в частности, по MoCA – в 71,3 % случаев, по MMSE – в 67,5 % случаев. При этом распространенность когнитивной дисфункции увеличивалась с увеличением стадии ХБП. Важно подчеркнуть, что в нашем исследовании MoCA оказался более чувствительным, в частности, в отношении встречаемости обсуждаемого показателя в группах. Однако при оценке взаимосвязи данных опросников с пробой с ЭЗВД статистически значимых результатов получено не было. В то же время, проанализировав результаты, полученные по MoCA и MMSE и сравнив их с уровнями изучаемых биомаркеров ЭД eNOS-3 и END-1, нами были получены значимые результаты: при наличии когнитивных нарушений уровень eNOS-3 был ниже, а END-1 выше, в то время как при их отсутствии наблюдалась обратная картина. Эти данные можно учитывать при прогнозировании риска развития когнитивных нарушений у пациента с ХБП еще на доклинической стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прогрессирующая потеря функции почек приводит к дисрегуляции молекулярных механизмов контроля сосудистого тонуса и развитию ЭД. В качестве потенциальных биомаркеров, которые являются активно изучаемыми предикторами этого патологического процесса, могут выступать eNOS-3 и END-1. Нами наблюдается одновременное снижение уровня eNOS-3 и повышение его потенциального антагониста END-1 у пациентов с увеличением стадии ХБП. Необходимо отметить, что эти измене-

ния начинают появляться уже на ранних стадиях ХБП, что следует учитывать в оценке стратегии ведения пациента, а в перспективе в качестве одного из параметров оценки эффективности лечения.

Развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП – многофакторный процесс, который, в конечном итоге, влияет на сердечную, церебральную и периферическую гемодинамику. Как следствие, это приводит к нарушению кровоснабжения различных органов и тканей, их повреждению и оказывает свое негативное влияние на качество жизни пациента, его когнитивный статус и продолжительность жизни.

В связи с тем, что ЭД развивается намного раньше ее клинической манифестации повреждения почек и развития ХБП, проблема ранней диагностики ЭД и своевременная коррекция наиболее значимых факторов риска ее развития становятся важными клиническими задачами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7–11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003
2. Borg R, Carlson N, Søndergaard J, Persson F. The Growing Challenge of Chronic Kidney Disease: An Overview of Current Knowledge. *Int J Nephrol* 2023 Mar 1;2023:9609266. doi: 10.1155/2023/9609266
3. Tangri N, Peach EJ, Franzén S, Barone S, Kushner PR. Patient Management and Clinical Outcomes Associated with a Recorded Diagnosis of Stage 3 Chronic Kidney Disease: The REVEAL-CKD Study. *Adv Ther* 2023 Jun;40(6):2869–2885. doi: 10.1007/s12325-023-02482-5
4. Xie D, Ma T, Cui H, Li J, Zhang A, Sheng Z, Xie Y. Global burden and influencing factors of chronic kidney disease due to type 2 diabetes in adults aged 20–59 years, 1990–2019. *Sci Rep* 2023 Nov 19;13(1):20234. doi: 10.1038/s41598-023-47091-y
5. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10–82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
6. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):10–82. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82
7. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Васина ЛВ, Васина ЕЮ, Зубина ИМ. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и маркеры оксидативного стресса при хронической болезни почек I стадии. *Региональное кровообращение и микроциркуляция* 2020;73(1):29–34. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34
8. Panina IYu, Rummyantsev ASh, Vasina LV, Vasina EYu, Zubina IM. Disorders of endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress markers in chronic kidney disease of the stage I. *Regional blood circulation and microcirculation* 2020;19(1):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34>
9. Ржевская ОН, Моисеева АЮ, Эсауленко АН, Пинчук АВ, Алиджанова ХГ. Хроническая болезнь почек и инфаркт миокарда. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь* 2022;11(1):104–118. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-1-104-118>

Rzhevskaya ON, Moiseyeva AY, Esaulenko AN, Pinchuk AV, Alidzhanova KhG. Chronic Kidney Disease and Myocardial Infarction. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022;11(1):104–118. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-1-104-118> (in Russ.)

8. Ржевская ОН, Моисеева АЮ, Эсауленко АН, Пинчук АВ, Алиджанова ХГ. Хроническая болезнь почек как фактор риска острого инсульта. *Трансплантология* 2021;13(4):382–397. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397

Rzhevskaya ON, Moiseeva AY, Esaulenko AN, Pinchuk AV, Alidzhanova KhG. Chronic kidney disease as a risk factor for acute stroke. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(4):382–397. (In Russ.) doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397

9. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(8):2359. doi:10.3390/jcm9082359

10. Kopel T, Kaufman JS, Hamburg N, Sampalis JS, Vita JA, Dember LM. Endothelium-Dependent and -Independent Vascular Function in Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 Oct 6;12(10):1588–1594. doi: 10.2215/CJN.12811216

11. Hellgren MI, Jansson PA, Alayar H, Lindblad U, Daka B. Circulating endothelin-1 levels are positively associated with chronic kidney disease in women but not in men: a longitudinal study in the Vara-Skövde cohort. *BMC Nephrol* 2021 Oct 2;22(1):327. doi: 10.1186/s12882-021-02525-5

12. De Miguel C, Speed JS, Kasztan M et al. Endothelin-1 and the kidney: new perspectives and recent findings. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(1):35–41. doi: 10.1097/MNH.000000000000185

13. Medina AM, Zubero EE, Jiménez MAA, Barragan SAA, García CAL, Ramos JJG, Gutierrez JFS, Castillo ZG. NOS3 Polymorphisms and Chronic Kidney Disease. *J Bras Nefrol* 2018 Jul-Sep;40(3):273–277. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3824

14. Куркин ДВ, Абросимова ЕЕ, Бакулин ДА, Ковалев НС, Дубровина МА, Борисов АВ, Стрыгин АВ, Морковин ЕИ, Тюренков ИН. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции. *Фармация и фармакология* 2022;10(2):130–153. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153

Kurkin DV, Abrosimova EE, Bakulin DA, Kovalev NS, Dubrovina MA, Borisov AV, Strygin AV, Morkovin EI, Tyurenkov IN. Activity modulation of various nitric oxide syntases as an approach to endothelial dysfunction therapy. *Pharmacy & Pharmacology* 2022;10(2): 130–153. (In Russ.) doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153

15. Муркамилов ИТ, Сабиров ИС, Муркамилова ЖА, Фомин ВВ, Сабирова АИ, Кудайбергенова ИО, Юсупов ФА, Маанаев ТИ. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у больных хронической болезнью почек и наличием почечной недостаточности. *Клиническая нефрология* 2022;3:39–51. doi: 10.18565/nephrology.2022.3.39-51

Murkamilov IT, Sabirov IS, Murkamilova ZhA, Fomin VV, Sabirova AI, Kudaybergenova IO, Yusupov FA, Maanaev TI. The prevalence of risk factors for cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease and renal failure. *Clinical Nephrology* 2022;3:39–51. (In Russ.) doi: 10.18565/nephrology.2022.3.39-51

16. Shijo John Joseph, Samrat Singh Bhandari, Sanjiba Dutta. Cognitive Impairment and its Correlates in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Haemodialysis. *J Evol Med Dent Sci* 2019;8(36):2818–2822. doi: 10.14260/jemds/2019/611

17. Никитина АА, Хрулев АЕ, Кузнецов АН. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021;17(1):136–142

Nikitina AA, Khrulev A.E, Kuznetsov AN. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis period. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021;17(1):136–142. (In Russ.)

18. Levassort H, Boucquemont J, de Pinho NA, Lambert O, Helmer C, Metzger M, Teillet L, Frimat L, Combe C, Fouque D, Laville M, Jacquelinet C, Liabeuf S, Stengel B, Massy ZA, Pépin M. CKD-REIN Study Collaborators. A New Approach for Cognitive Impairment Pattern in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant* 2023 Nov 9;gfa244. doi: 10.1093/ndt/gfa244

19. Tanaka S, Okusa MD. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney Int* 2020 Mar;97(3):466–476. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.032

20. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R, Capasso G. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2020 Aug;16(8):452–469. doi: 10.1038/s41581-020-0266-9

21. David A Drew, Daniel E Weiner, Mark J Sarnak. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2019 Dec;74(6):782–790. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.017

22. Ulf G. Bronas, Houry Puzantian, and Mary Hannan. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Biomed Res Int* 2017;2017:2726369. doi: 10.1155/2017/2726369

23. Смакотина СА, Боханов ЮА, Фомина НВ. Показатели нейродинамики и внимания у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Влияние процедуры гемодиализа. *Нефрология* 2020;24(4):67–72. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72

Smakotina SA, Bohanov YuA, Fomina NV. Indicators of neurodynamics and attention in patients with the end stage kidney disease. Influence of hemodialysis procedures. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(4):67–72. (In Russ.) doi:10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72

24. Amatneeks TM, Hamdan AC. Montreal Cognitive Assessment for cognitive assessment in chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol* 2019 Jan-Mar;41(1):112–123. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0086

25. Aggarwal HK, Jain D, Bhavikatti A. Cognitive Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020 Jul-Aug;31(4):796–804. doi: 10.4103/1319-2442.292313

Сведения об авторах:

Панченко Манэ Гарниковна

344019, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-я Линия, д. 6. Поликлиническое отделение ФГБУЗ Ростовской клинической больницы «ЮОМЦ ФМБА», врач-эндокринолог. E-mail: manepanchenko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9273-8066

Доц. Гасанов Митхат Зульфугарович, канд. мед. наук

173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41. Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, кафедра внутренних болезней, заместитель директора Института медицинского образования, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук

344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-452

Студент Казанская Аделя Александровна

173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-

Петербургская, д. 41. Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, кафедра внутренних болезней, E-mail: adel.kazanskaya@inbox.ru. ORCID: 0009-0000-0800-9606

Студент Аппаков Герман Игоревич
173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41. Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, кафедра внутренних болезней, e-mail: german.appakov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-6029

About the authors:

Mane G. Panchenko MD

344019 Rostov-on-Don, 1st Line str., 6, Rostov Clinical Hospital "SRMC FMBA", outpatient department, endocrinologist. E-mail: mane.panchenko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9273-8066

Associate Professor Mitkhat Z. Gasanov, MD, PhD
173003, Veliky Novgorod, Bolshaya St. Petersburg str., 41, Yaroslav the Wise Novgorod State University, Department of Internal Medicine, Deputy Director of the Institute of Medical Education, E-mail: mitkhat@mail.ru . ORCID: 0000-0001-5856-04

Prof. Mikhail M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan Lane, 29, Rostov State

Medical University, Department of Internal Diseases No. 2, E-mail: batjushin-m@rambler.ru . ORCID: 0000-0002-2733-4524

Student Adel A. Kazanskaya
173003, Veliky Novgorod, Bolshaya St. Petersburg str., 41, Yaroslav the Wise Novgorod State University, Department of Internal Medicine, E-mail: adel.kazanskaya@inbox.ru. ORCID: 0009-0000-0800-9606

Student German I. Appakov
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan Lane, 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Diseases No. 2, E-mail: german.appakov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-6029

Вклад авторов: авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

Статья поступила в редакцию 12.02.2024;
одобрена после рецензирования 01.05.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 12.02.2024;
approved after reviewing 01.05.2024;
accepted for publication 27.05.2024