

РАХМАТОВА ДИЛБАР ИСМАТИЛЛОЕВНА

**КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Монография

БУХАРА – 2025

Рецензенты:

Пулатов С.С. - доктор медицинских наук, доцент кафедры реабилитологии и спортивной медицины Бухарского государственного медицинского института

Абдуллаева Н.Н. - доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Самаркандского медицинского университета

В данной монографии представлены клинико-неврологические особенности развития почечно-обусловленной смешанной энцефалопатии при хронической болезни почек. А также, на основании результатов клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных исследований выявлены патогенетические механизмы развития смешанной энцефалопатии при хронической болезни почек, выявлены прогнозируемые критерии развития нарушения кровообращения головного мозга при хронической болезни почек на разных стадиях его развития. Стоит отметить, что независимо от стадии развития заболевания неврологические проявления встречаются у более половины пациентов при хронической болезни почек, которые требуют раннего вмешательства адекватной, неврологической терапии и наблюдения профильных специалистов.

Данная монография будет полезна как для студентов медицинских ВУЗов, слушателей последипломного образования, для научных работников, так и для практикующих врачей.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	10
§1.1. Современные данные эпидемиологии неврологических осложнений при хронической болезни почек.....	10
§1.2. Современные аспекты патофизиологических механизмов развития неврологических расстройств при хронической болезни почек	16
§1.3. Мозговой кровоток – норма и патология, цереброваскулярный резерв, факторы развития декомпенсации	16
§1.4 Клинико-неврологические критерии, современные и ранние методы диагностики неврологических осложнений ХБП.....	23
§1.5. Основные биохимические особенности ранней диагностики, прогнозирования неврологических осложнений при ХПБ.....	23
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
§2.1. Общая характеристика клинического материала	38
§2.2. Основные методы исследования пациентов с ХБП.....	40
§2.3. Инструментальные методы исследования	40
§2.3.1. Экстракраниальная и транскраниальная доплерография	41
§2.3.2. Электроэнцефалография	42
§2.3.3. Магнитно-резонансная томография головного мозга	45
§2.3.4. Ультразвуковая доплерография сосудов почек	58
§2.4. Лабораторные методы исследования	42

§2.6. Статистическая обработка материала **Ошибка!** **Закладка** **не определена.**

ГЛАВА III. РАЗНОВИДНОСТЬ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СТРУКТУРЕ ХБП.....	71
§3.1. Разновидность поражения нервной системы при ХБП	71
§3.2. Нейропсихологическая характеристика неврологических осложнений при ХБП.	79
§3.3. Оценка психоэмоционального состояния при ХБП	62
§3.4. Динамика результатов оценки вегетативной нервной системы	66
ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	81
§4.1. Результаты исследования церебральной гемодинамики при ХБП.....	81
§4.2. Особенности церебральной гемодинамики по данным дуплексного сканирования	84
§4.3. Результаты исследования ренального кровотока при ХБП	86
§4.4. Характеристика электроэнцефалографических методов исследования головного мозга при ХБП	91
§4.5. Характеристика методов нейровизуализации головного мозга при ХБП	93
§4.6. Особенности результатов биохимических анализов крови при неврологических осложнениях у больных с ХБП.	94
§4.7. Роль BDNF – нейротрофического фактора в развитии неврологических осложнений при ХБП.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АТ	-атеросклероз
БЦС	-брахецефальные сосуды
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВСА	-внутренняя сонная артерия
ГБ	-головная боль
ДА	-дуговая артерия
ДЭ	-дисциркуляторная энцефалопатия
ЗМА	-задняя мозговая артерия
ИБС	-ишемическая болезнь сердца
КИМ	-комплекс интима-медиа
КК	- коэффициент качества
КСК	- коэффициент снижения кровотока
КПК	- коэффициент повышения кровотока
ЛСК	-линейная скорость кровотока
МА	-междолевая артерия
МКБ	-мочекаменная болезнь
НСА	-наружная сонная артерия
ОСА	-общая сонная артерия
ПА	-позвоночная артерия
ПКА	-подключичная артерия
ПМА	-передняя мозговая артерия
СА	-сегментарная артерия
СГ	- симптоматическая гипертония
СВД	-синдром вегетативной дистонии
СД	- сахарный диабет
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СМА	-средняя мозговая артерия

ТКДГ	-транскраниальная доплерография
УЗДГ	- ультразвуковая доплерография
ХБП	- хроническая болезнь почек
ЦНС	-центральная нервная система
ЭЭГ	-электроэнцефалография
BDNF	-Brain-derived neurotrophic factor
DASS	-Depression, Anxiety and Stress Scale
NKF	National Kidney Foundation
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

ВВЕДЕНИЕ

По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хроническая болезнь почек (ХБП) приобретает высокий уровень заболеваемости, по статистическим данным с частотой поражения на каждого девятого человека в мире, что доводит его до степени неинфекционной эпидемии. Темпы роста ХБП требуют диагностики, лечения, профилактики осложнений, и эта деятельность связана с огромными экономическими затратами для мировой системы здравоохранения. В последнее время внимание как практикующих врачей, так и научных исследователей привлекают не только соматические, но и неврологические осложнения, развивающиеся на почве ХБП и усугубляющие клиническое течение друг друга. Стоит отметить, что, несмотря на наличие первичных соматических заболеваний, начальные стадии ХБП проходят без клинических симптомов и приводят к развитию тяжелых и необратимых неврологических осложнений (острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, смешанная деменция) за довольно короткий срок. В связи с чем, совершенствование ранних методов диагностики и лечения являются приоритетным направлением и своевременным для системы здравоохранения (СЗО) как для первичной звене, так и для стационарных отделений.

В мире в 2017 году официально было зарегистрировано 697,5 миллиона случаев ХБП, их глобальное распространение составило 9,1%, а смертность составила 1,2 млн человек, что также имела и роль неврологических осложнений в данных показателях. По данным «Национального почечного фонда» США, частота неврологических расстройств у пациентов в додиализной стадии составляет 65%, тогда как, на заместительной почечной терапии она составляет до 90%. В частности, развития инсульта у больных в диализном этапе 17%, с ХБП без диализа — 10%, у лиц без почечной патологии он развивается в пределах 4%. На диализном этапе показатель летальности от инсульта превалирует в 3-5 раза по отношению у пациентов

без почечной патологии. В связи с этим, выбранная научная работа является актуальным и востребованным и имеет научно-практическую значимость.

К основным неврологическим осложнениям ХБП относятся инсульт, когнитивные расстройства, уремическая энцефалопатия, периферическая нейропатия, дисфункция автономной нервной системы и др. Проведенный метаанализ продемонстрировал обратно пропорциональную зависимость между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и риском наступления инсульта, который увеличивался на 7% при каждом уменьшении СКФ на 10 мл/мин (Masson P., Webster A.C., 2015). Доказано, делирий, энцефалопатия и деменция встречаются у 16-38% больных с ХБП (Dad T, Weiner D.E., 2015). Когнитивные тесты выявляют среднетяжелые и тяжелые когнитивные расстройства (ухудшение памяти, «исполнительной функции») у 70% больных с ХБП. Когнитивные расстройства встречались у 30-60% больных, находящихся на гемодиализе, и у 2/3, больных – на перитонеальном диализе (Wolfgram D.F., Szabo A., Murray A.M., Whittle J. 2015). Lai, Silvia M.D. и соавт. (2022) при изучении неврологических, психологических и когнитивных нарушений у пациентов с ХБП, находящихся на консервативной и заместительной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ) выявили корреляционную связь с факторами риска, связанными с заболеванием почек. Они использовали ЭЭГ и когнитивно-психологические тесты, для раннего выявления перечисленных неврологических расстройств.

На сегодняшний день достаточно хорошо изучена клиническая картина неврологических осложнений при ХБП, однако многие вопросы патогенеза, дифференциальной и ранней диагностики остаются все ещё недостаточно освещёнными. Дамулин И.В. и соавт. (2017) акцентируют внимание на возникновение неврологических расстройств при ХБП в большей мере не степени нарушений биохимических показателей, отражающих функцию почек, а скорости нарастания их. Белоусова Н.П. и соавт. (2017) в ходе изучения молекулярно-генетического фактора выявило решающую роль функции

нейротрофических факторов в нейропротекции, способствующие выживанию нервных клеток, которые препятствуют развитию нейроапоптоза, тем самым играя значимую роль в восстановлении нейроцитов. По данным Острова И.В. (2019), BDNF как нейротрофический фактор предотвращает апоптоз зрелых нейроцитов и тем самым продолжая их функционирование и является причиной дальнейшей активации процесса синаптогенеза.

В работах соотечественников Даминова Б.Т., Эгамбердиевой Д.А. (2019) показано современные подходы к коррекции анемии у больных с ХБП. Даминова К.М., Разакова В.Р. (2021), основываясь на полученные лабораторные показатели отметили, что сердечно-сосудистые заболевания являются факторами риска развития ХБП. В работах Рахматуллаевой Г.К. и Худаяровой С.М. (2022) особое внимание уделено клинико-неврологическим особенностям и патогенезу развития энцефалопатии при ХБП на основе показателей концентрации кальция, фосфора и паратиреоидного гормона в крови. Турсунбаева Ф.Ф., Насирова У.Ф. (2019) в своих научных исследованиях наблюдали значение и информативность уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и васкулоэндотелиального фактора сосудов (VEGF) в диагностике тяжелого и ближайшего прогноза гипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных, как комплексного определения нейроспецифических факторов в сыворотке крови, которые тем самым становятся фактором отдаленного прогнозирования развития органического поражения ЦНС у детей. Следует отметить, что, несмотря на многочисленные исследования в сфере неврологических осложнений при ХБП, недостаточно изученными остаётся дифференциальный подход к особенностям течения клинико-неврологических изменений, частоты встречаемости неврологических проявлений, взаимосвязи биохимических маркеров почек и нейротрофических факторов при ХБП, нет четких клинических протоколов для ранней диагностики и прогнозирования неврологических осложнений.

ГЛАВА I. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

§1.1. Современные данные эпидемиологии неврологических осложнений при хронической болезни почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) на сегодняшний день постепенно завоёвывает себе статус эпидемии неинфекционного характера, так как данное заболевание широко распространяется среди населения в разных странах. В мире частота встречаемости ХБП составляет около 15% (В.Н. Синюхин, 2017). Во всем мире количество пациентов, которые получают гемодиализ составляет 2,5 млн. и учёные прогнозируют, что данное число увеличится в двое к 2030 году и будет составлять 5,4 млн. [188, Р. 1975-1982].

Год за годом ХБП всё больше распространяется среди соматических заболеваний, однако, данная нозология всегда развивается после определенного конкретного заболевания, т.е., он обычно развивается вторично. Гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ИБС, атеросклероз, МКБ, пиелонефрит, гломерулонефрит являются основными причинами для развития ХБП. В мире в 2017 году по глобальной распространенности ХБП составляет 9,1%. Глобальная распространенность ХБП увеличилась на 29,3% с 1990 по 2017 год. В 2017 году во всем мире от ХБП умерло 1,2 миллиона человек и немаловажную роль в данных результатах играли неврологические осложнения, такие как, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, деменция [129, Р.709-733]. Следует отметить, что ХБП, начиная с ранних стадий может прогрессироваться до терминальной стадии – хронической почечной недостаточности, если своевременно не предпринимать нужные меры, такие как, ранняя диагностика и ранняя терапевтическая коррекция. Раннее выявление и вмешательство могут

замедлить или остановить прогрессирование заболевания до заместительной почечной терапии [187, Р. 1-10].

Современное определение нозологии ХБП заключается в том что, это патологическое состояние, которое продолжается три и более месяцев и в течении данного периода сопровождается уменьшением функции почек, а также с наличием или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В зависимости от снижения СКФ она делится на 5 стадий и терминальная стадия включает в себя ХПН. Сама по себе нозология ХБП была установлена по инициативе ассоциаций нефрологов, трансплантологов (National Kidney Foundation) в 2002 году [56, С. 28-32].

Синюхин В.Н. и соавторы (2017) утверждают, ХБП в первую очередь поражает сосуды, вызывая эндотелиальную дисфункцию, вследствие чего развиваются разнообразные церебральные патологии. При этом, встречаемость церебральных патологий имеют различия в зависимости от стадии заболевания. Так к примеру, среди пациентов ХБП додиализного этапа риск развития как ишемического, так и геморрагического инсульта значительно выше, но всё же ишемический инсульт по частоте встречаемости превалирует по отношению к геморрагическому. Кроме этого, головной мозг у больных с ХБП постоянно подвергается воздействию уремической интоксикации, которая не проходит бесследно из организма, и наибольшая чувствительность к данной интоксикации является ткань головного мозга с развитием почечно-обусловленной энцефалопатии. При развитии разного рода неврологических осложнений при ХБП немаловажную роль играют почечные маркёры, такие как, креатинин, мочевины, цистатин-С, СКФ. Кроме того, повышение концентрации микроэлементов, как, калий, фосфаты, кальций также патологически влияют на процессы метаболизма организмы и на функцию как, ЦНС, так и ПНС.

Следует отметить что, по сравнению с креатинином и СКФ, цистатин-С, который определяется в крови тоже имеет непосредственную взаимосвязь с

инфарктами головного мозга бессимптомного течения, особенно у людей в возрасте 70 лет. Кроме этого в данном случае протеинурия тоже является важным признаком в течении мелких инфарктов. Авторы считают, что выше указанные инфаркты – это прямой прогностический фактор для прогрессирования патологического процесса в почках при ХБП. Это ещё раз доказывает, что, патология головного мозга и ХБП всегда аккомпанируют друг-друга [147, Р. 468–476].

Авторы считают, что, независимо от стадии и возраста пациентов, при ХБП, развивается когнитивный дефицит, который имеет прямую корреляционную связь с СКФ, т.е., по мере снижения СКФ, наблюдается ухудшение когнитивной функции головного мозга. Однако, когнитивную функцию головного мозга оценивать только лишь по уровню СКФ не достаточно, так как, СКФ не может полностью объяснить патогенетический механизм развития когнитивных расстройств. Поэтому в дальнейших исследованиях учёные выявили роль альбуминурии в развитии когнитивных дисфункций. Это объясняется тем, что при ХБП развивается самая важная патология в организме сосудов, это эндотелиальная дисфункция. Альбуминурия усугубляет данный патологический процесс, развивая когнитивные расстройства. Кроме того, немаловажную роль в развитии когнитивных нарушений играет FGF-23. В основном у диализных больных, уровень FGF-23 увеличивается, и коррелируется с ухудшением когнитивных функций головного мозга. У 30-60% диализных больных встречаются когнитивные расстройства, это довольно таки весомые цифры, чем у пациентов без ХБП [42, С. 39–41]. Всем известно, что, гемодиализ всегда ассоциируется с гемодинамическими нарушениями, т.е. изменением общего объема циркулирующей крови, отеком головного мозга, нарушением циркуляции ликвора, к сожалению, весь этот процесс приводит к нарушению когнитивных функций, вплоть до нарушения сознания или деменции. Во время гемодиализа за счёт увеличения объёма циркулирующего ликвора

(дисэквилибриум синдром) у больного выявляется возбуждение или нарушения сознания, однако после контроля объема жидкости, вернее после снижения объёма циркулирующего ликвора у больного выявляется улучшение состояния, уменьшается возбуждение, сознание становится яснее и улучшаются результаты когнитивных тестов [45, С. 91-101]. Именно, у диализных больных одна из главных причин развития когнитивного нарушения является дисэквилибриум синдром. Обычно развивается сразу после диализа и после окончания данной процедуры проходит через несколько часов, он оставляет после себя некоторое недомогание, головную боль, заторможенное сознание и тошноту. В этих случаях с целью снижения внутричерепного давления введение осмотических диуретиков значительно снимает дисэквилибриум синдром у 80-90% больных [73, С. 92–101].

Некоторые учёные поддерживают ночной диализе, потому что он не усугубляет когнитивные нарушения у больных ХБП, чем при стандартном гемодиализе. Так как, при данной процедуре организм не теряет больших объемов жидкости, соответственно, которое не приводит к резким изменениям церебрального кровотока [22, С. 58-62].

Другой причиной органического поражения головного мозга при ХБП является уремическая энцефалопатия. Он проявляется по различным синдромам, такими как, судорожные синдромы, возбуждение или заторможенность, синдромы беспокойных ног и кома [73, С. 92–101]. Данное состояние связано с увеличением количества нейротоксичных метаболитов, нарушением функции гематоэнцефалического барьера, следовательно приводящий постепенно к дегенеративным нарушениям тканей головного мозга.

По данным ряда научных работ выявлено, что, при уремической энцефалопатии развивается нейроинтоксикация в тканях головного мозга, которая влияет на проницаемость церебральных сосудов, как интракраниальных, так и экстракраниальных, развивая процесс выбухания

тканей головного мозга [69, С. 25-30]. Соответственно у больных с уремией быстро развиваются симптомы энцефалопатии, проявляя себя когнитивными нарушениями [68, С. 382-397]. При этом, когнитивный дефицит не имеет некой закономерности связанные с возрастом пациентов, так как, пациенты молодого возраста с ХБП могут иметь среднетяжёлые и даже тяжелые степени когнитивной дисфункции, развитие которых тесно взаимосвязано повышением уровня нейротоксических метаболитов почек. Другая распространённая патология (до 90%) при ХБП – это уремическая невропатия. Она проявляет себя как все другие невропатии, т.е., боль в конечностях, снижение чувствительности, вплоть до анестезии и миелопатии. Патогенез объясняется тем, что вследствие уремии проводимость нервных импульсов по чувствительным и двигательным нервам замедляется. Эти патологии непосредственно связаны с гломерулярной фильтрацией. В крови у больных с ХБП выявляется очень много веществ, которые могли бы быть нейротоксичными и для центральной, так и для периферической нервной системы. Однако, недавние исследования показали что, в развитии невропатии решающую роль играют микроэлементы, в частности гиперкалиемия, гиперфосфатемия, снижение кальция в крови. Кроме того, большую роль играет не только количество данных микроэлементов, но и скорость увеличения их в определенный промежуток времени, потому что по увеличению скорости нарастания проявление развития миелопатий, также ускоряется. Однако, снижении концентрации выше перечисленных микроэлементов в крови до пределах нормы устраняет прогрессирования невропатий, нельзя забывать о диализе и о диете с низким содержанием калия, потому что диета тоже играет ключевую роль в предотвращении развития и прогрессирования заболевания.

Нельзя не обращать внимание на влияние ХБП на функцию автономной нервной системы, где развивается дисбаланс между симпатической и парасимпатической нервной системы [98, Р. 1-13]. При этом наблюдается

превалирование симпатической нервной системы. Симпатикотония объясняется тем, что развивается хемосенсорная дисфункция, тем самым обеспечивает увеличения концентрации ангиотензина II и не зависит от концентрации уремических токсинов. Соответственно, повышение концентрации ангиотензина II влияет на реконструирование сосудистой системы. К сожалению, недавние исследования показывают, что, уже на ранних стадиях ХБП наблюдается нарушение функции вегетативной нервной системы [177, Р. 59-64]. Кроме того, гипоталамическая область очень чувствительна на малейшие воспалительные или интоксикационные процессы, которая в свою очередь действует на развитие дисфункции автономной нервной системы.

§1.2. Современные аспекты патофизиологических механизмов развития неврологических расстройств при хронической болезни почек

Последние годы учёные больше стали обращать внимание на патофизиологические механизмы развития неврологических расстройств при ХБП уже на ранних его стадиях. Как было сказано ранее, анатомическая структура ренальных и церебральных сосудов очень идентична. Развитие эндотелиальной дисфункции вследствие ХБП, приводит таким же патологическим процессам и в церебральных сосудах. Следовательно, данный порочный круг, где в основном главную роль играет гемодинамические нарушения, как церебральных, так и ренальных сосудов, приводит к нарушению функционирования данных органов. Следует отметить, что, по мере развития ХБП усугубляется и нарушение нервной системы, который может развиваться до тяжёлых и необратимых осложнений, таких как острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, деменции и делирия, где в основе данных явлений лежит метаболически-сосудистый генез поражения головного мозга на фоне ХБП, что требовало необходимости ранней диагностики и корректирующей терапии. На патогенез развития

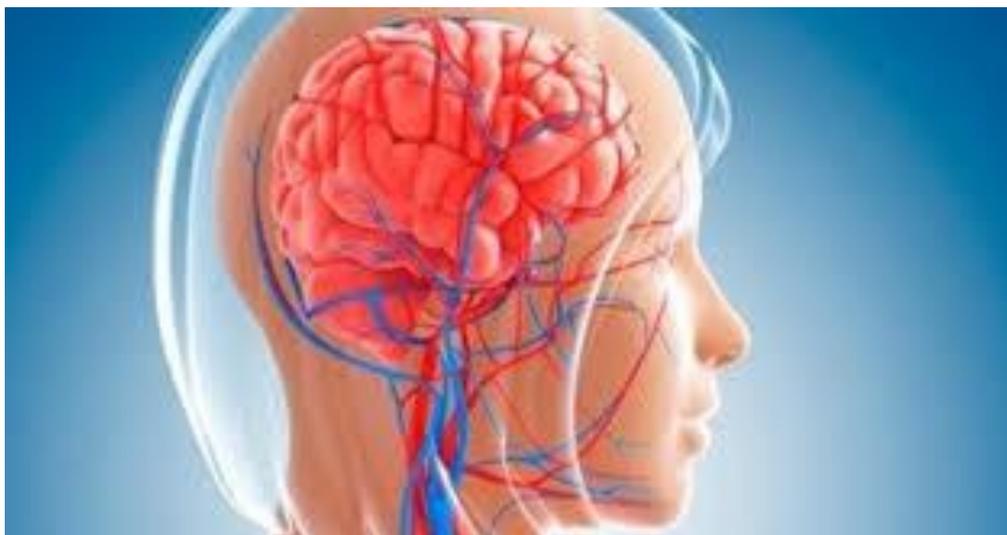
неврологических осложнений при ХБП многие авторы имеют разные мнения, однако на сегодняшний день стало популярной главные две теории – это сосудистая и нейродегенеративная.

§1.3. Мозговой кровоток – норма и патология, цереброваскулярный резерв, факторы развития декомпенсации

В последнее время наука в области медицины непрерывно развивается и научные работы в неврологии в данном случае не исключение. Открытие ангионеврологии, которое изучает кровообращение головного мозга стало пусковым механизмом для многих научных работ связанных с этиопатогенезом нарушения мозгового кровообращения. Изучая циркуляцию головного мозга, мы имеем представление о полном функционировании нервной системы [31, С.54]. Учитывая анатомо-физиологическое состояние, выделяют три степени мозгового артериального состояния. К первым и вторым структурным системам относятся магистральные сосуды головы, такие как, сонные и позвоночные артерии, а также интракраниальные артерии, такие как, передняя мозговая, средняя и задняя мозговая артерия. К третьей степени или по другому, данная структурная степень называется метаболической, к которому относятся артерии мелкого калибра, кровоснабжающие глубокие структуры мозга [9, С. 46-54].



Основная функция кровообращения головного мозга – это своевременное обеспечение кислорода и других важных питательных веществ к нервным клеткам и обеспечить гомеостаз нервной ткани. Однако, у каждого отдела головного мозга потребность к определённым питательным веществам и к кислороду отличаются и соответственно распределение кровотока в мозгу тоже разнообразна относительно как активно функционирующим отделам, так и в условиях функционального покоя. Головной мозг всегда требует огромных энергетических расходов аэробного характера. Данный процесс вовлекает в себе больших объёмов кислорода (3-4 мл/100г/мин) и глюкозы (5 мг/100г/мин) [9, С. 46-54].



Следует отметить что, объём головного мозга составляет примерно 2% от массы тела и с этой массой мозг в состоянии функционального покоя принимает почти 750 мл/мин крови. Разумно было бы акцентировать то, что кровообращение в сером веществе головного мозга более усиленное, чем в белом веществе. Это объясняется тем, что в сером веществе имеется более высокая клеточная активность.

Следует отметить что, кровообращение головного мозга требует сложных механизмов, которые помогают мозгу избегать от избыточности кровенаполнения. Если, по каким-то причинам произойдет излишняя гидратация, тогда будет выявляться отек мозга с повреждениями важных

мозговых центров. Большую роль к причине развития кровенаполнения играет повышение артериального давления. Однако в норме благодаря ауторегуляторным механизмам мозг защищен от излишней гидратации при повышении артериального давления до 160 мм рт. ст. данный механизм обеспечивает равновесие во время разных патологических состояниях. Так к примеру, во время резкого снижения или же острого повышения артериального давления кровотока в головном мозге не меняется, или изменяется в очень незначительной степени. Исходя из этого, можно сделать вывод, что, регуляция мозгового кровотока не зависит от системной гемодинамики и данный механизм называется ауторегуляцией [9, С. 46-54; 10, С. 140-148].

Кроме того, структура сосудов головного мозга тоже играют немаловажную роль для предохранения от избыточного кровенаполнения. Такие как, изгибы сосудов, которые участвуют в снижении артериального давления. Когда мозг активно функционирует появляются доминантные очаги, где происходит перераспределение кровотока внаправление активно функционирующих центрах мозга. Здесь можно увидеть уникальность регуляции кровообращения головного мозга, который состоит в обеспечении адекватных метаболических условий для нормального функционирования нервных клеток. Исходя из выше изложенных, учёные доказали тот факт, что, сложная и своевременно точная регуляции мозгового кровообращения проявляется двумя процессами. Так, обеспечение кровотока в мозге достигается благодаря ауторегуляции общего мозгового кровообращения, тогда как, в основе селективного кровообращения отдельных зон мозга проявляется регуляцией локального мозгового кровотока.

Хотя десятилетия исследований пролили свет на некоторые механизмы, лежащие в основе ауторегуляции, точные механизмы, лежащие в основе ауторегуляции, остаются неясными. Различные процессы, включая миогенные, нейрогенные, эндотелиальные и метаболические реакции,

участвуют в опосредовании церебральных вазомоторных реакций. Миогенный тонус возникает, когда гладкомышечные клетки артериол и мелких артерий сокращаются в ответ на повышенное давление. Напротив, миогенный тонус расслабляется в ответ на снижение давления. Нейрогенная вазореактивность головного мозга включает контроль диаметра сосудов малого и среднего калибра. Нейроны и другие типы клеток, такие как астроциты и микроглия, секретируют различные нейротрансмиттеры с вазоактивными свойствами. Например, ацетилхолин и оксид азота являются относительно мощными сосудорасширяющими средствами, тогда как серотонин и нейропептид Y стимулируют вазоконстрикцию.

Метаболический механизм, обеспечивающий ауторегуляцию, возникает в более мелких сосудах, подверженных изменениям в местной среде. В частности, углекислый газ явно изменяет вазомоторные реакции; увеличение P_{aCO_2} на 1 мм рт.ст. соответствует увеличению мозгового кровотока примерно на 4%. Концентрация церебрального углекислого газа может накапливаться и вызывать расширение сосудов таким образом, когда, например, гипотония ниже нижнего предела ауторегуляции приводит к тканевой гипоперфузии и, таким образом, к анаэробному дыханию. Противоположная физиология проявляется в условиях гиперперфузии с последующим снижением P_{aCO_2} и вазоконстрикцией.

Наконец, эндотелиальная ткань порождает целый ряд сигналов, влияющих на тонус сосудов. Эндотелий секретирует вазодилататоры, такие как оксид азота (NO), и вазоконстрикторы, такие как тромбоксан A₂ и эндотелин-1. Кроме того, в качестве интересного практического исследования исследователи изучили способность статинов регулировать ауторегуляцию. Более подробно, статины могут активировать синтез оксида азота, вызывая расширение мозговых артерий и увеличение мозгового кровотока [97, P. 1-10].

На сегодняшний день очень стала популярной концепция резерв мозга (PM) которая широко используется в нейропсихологии и неврологии. В последние

годы учёные наблюдают странный парадокс или же несоответствие между возрастными изменениями структуры головного мозга и степенью функционирования центральной нервной системы (ЦНС). К примеру, у некоторых людей выявлено что, при выраженном патологическом изменении головного мозга, наблюдается хорошие когнитивные способности. Учёные объяснили данное явление по теории –резерв мозга. Мозговой резерв или по другому цереброваскулярный резерв — нейроанатомический ресурс, показывающие структурные свойства мозга, которые обеспечивают способность поддерживать когнитивные функции, при наличии значительного поражения вещества мозга. Данный процесс обеспечивает индивидуальные различия в устойчивости и гибкости. Некоторые люди, лучше сохраняют структурные и функциональные свойства своего мозга в процессе старения или при развитии патологических нарушений [200, Р. 124-129].

Мозговой резерв компенсирует гемодинамический дефицит путём саморегуляции в системе мозгового кровообращения, особенно под некоторым факторам он усиливает свой компенсаторный механизм. К данным факторам больше всего подходит артериальная гипертензия (АГ). Длительная АГ, негативно влияет на стенки мелких сосудов, это в свою очередь приводит к разрушающим действиям, развивая ряд патологических процессов. В свою очередь АГ в сочетании с нарушением липидного обмена формирует почву для ещё одного, не менее важного сосудистого процесса – атеросклероза. Следует отметить что, излюбленное место атеросклеротического процесса – это обычно брахиоцефальные артерии, однако патологические изменения развиваются намного ниже от стеноза и соответственно нарушается не только местная, но и системная гемодинамика [195, Р. 1-10].

Ученые утверждают, что стеноз, не зависит от степени нарушения проходимости сосуда, напротив, имеет индивидуальный характер и зависит от степени коллатеральной и на сколько церебральные сосуды смогут включить свои компенсаторные механизмы кровообращения. Потому что, благодаря

компенсаторным механизмам мозг может функционировать даже при низком концентрации кислорода. В последние году очень популярным стало называть хроническую церебральную ишемию «болезнь мелких сосудов». Это полиэтиологическая патология и имеет ряд факторов, таких как возраст больного (чаще пожилые), сердечно-сосудистые факторы, генетическая предрасположенность [181, Р. 83-92].

«Болезнь мелких сосудов» клинически очень варьируется, обычно протекает хронически и сочетается с когнитивными, двигательными и психо-эмоциональными нарушениями. В данную нозологию включается церебральные артериолы и капилляры, происходит изменение в стенке данных мелких сосудов, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции.

Житкова Ю.В и соавт. (2019) утверждают что, эндотелиальная дисфункция – это нарушение баланса между формированием вазодилатирующих и вазоконстриктивных, которые синтезирует эндотелий. Ряд этиологических факторов могут способствовать к развитию эндотелиальной дисфункции, такие как, сахарный диабет, АГ, ожирение, болезнь почек, метаболические патологии и т.д. Вследствии эндотелиальной дисфункции нарушают ряд биологических механизмов, приводя к дисбалансу многих систем в организме. ХБП, также является не исключением в развитии данной патологии в сосудах. Так как, через почки проходят огромное количество токсических веществ и постепенно будут воздействовать на ренальные сосуды, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции. Вследствии чего, развивается поражение нефронов почек вызывая почечные патологии. Учитывая, что анатомические свойства сосудов почек и головного мозга очень даже идентичны, эндотелиальная дисфункция развивается и в церебральных сосудах, приводя к развитию почечно-обусловленных энцефалопатий, дегенеративных процессов в тканях головного мозга [31, С. 52].

§1.4 Клинико-неврологические критерии, современные и ранние методы диагностики неврологических осложнений ХБП

ХБП уже на ранних стадиях заболевания проявляется разнообразными неврологическими расстройствами. По мнению Юсупов Ф.А. и соавт. (2022), нервная система гиперсенситивна к различным воздействиям извне. Базальные ядра, гипоталамус, ретикулярная формация и другие отделы головного мозга очень податливы к малейшим интоксикациям и воспалительным процессам. Тогда как, при ХБП неизбежны токсические продукты, которые не могут полностью экскретировать через почечные каналы и реабсорбируются обратно в кровеносное русло и тем самым способствуют развитию патологических процессов в других органах, в частности и в головном мозге. Поражение нервной системы проявляется в виде поражения центральной, периферической, а также вегетативной нервной системы.

Артериальная гипертензия является практически обязательной нозологией при ХБП и снижение давления у данных больных имеющих скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, уменьшает риск развития инсульта. Кроме того, на снижения риска развития цереброваскулярных нарушений немаловажную роль играет контроль уровня липидов в крови, так как регулирование липидного спектра уменьшает риск развития ишемического инсульта. Также, при ХБП довольно часто, около 90% встречается периферическая нейропатия или по другому называется ишемическая нейропатия. Пациенты часто предъявляют субъективные жалобы как на боль, снижение чувствительности, онемение конечностях, быстрая утомляемость. Это объясняется тем, что ишемические токсины снижают скорость проведения импульса по нервным волокнам, как через сенсорные, так и через моторные. Ученые провели ряд исследований с целью определения какое вещество может оказать нейротоксический эффект и выявили что, гиперкалиемия играет решающую роль в развитии нейропатии.

Нарушение вегетативной нервной системы тоже не исключение при ХБП, где повышается активность симпатической системы и в тоже время снижается активность парасимпатической нервной системы. Больные становятся раздражительными, вспыльчивыми, беспокойными, нарушается сон, наблюдается частые симпатoadреналовые кризы. Однако, в некоторых работах утверждается, что развивается доминирование парасимпатической части автономной нервной системы, проявляя в клинике апатией, красным дермографизмом, периодическими проявлениями вагоинсулярного криза. В последние годы учёные установили, что даже на ранних этапах ХБП можно наблюдать вегетативную дисфункцию. Однако, стоит отметить, что на ранних стадиях ХБП дисфункция автономной нервной системы не связано с уремической интоксикацией.

§1.5. Основные биохимические особенности ранней диагностики, прогнозирования неврологических осложнений при ХБП

Ассоциация нефрологов РФ (2021) установила четкое определение к нозологии хронической болезни почек (ХБП) и данное разъяснение заключается в том, что – это персистирующее течение заболевания с продолжительностью в течении трех месяцев или более, указывающий на поражение органа в следствии разных этиологических факторов и в итоге развитие фиброза в анатомические структуры почек, которые являются основой для появления и прогрессирования почечных дисфункций. К сожалению, фиброз это необратимый процесс, возникающий после хронического повреждения определенных анатомических структур почек и прогрессирование развития фиброза и степень его проявления показывает уровень почечной дисфункции. В клинической практике при составлении диагноза ХБП, всегда основывается на степень фиброза и на объём функционирующих нефронов. Поражение почек с продолжительностью до трех месяцев завершаются определенным исходом, это может быть полное

выздоровление с здоровыми нефронами, или восстановление с частичными остаточными явлениями, т.е. в какой-то мере снижается количество нефронов или же гибелью почки. Соответственно, достаточно длительное повреждение органа приводит к хроническому течению заболевания и развития фиброзных процессов в данном органе.



Ассоциация нефрологов РФ (2021) утверждают, что критерий времени очень важен для составления диагноза ХБП, поэтому для диагностики данного заболевания требуется как минимум 3 месяца непрерывного поражения почек в следствии какого-то этиологического фактора и выявление любых маркеров, указывающих на повреждение клеточной массы почек.

Определения и классификация ХБП внедрены Национальным почечным фондом, (National Kidney Foundation-NKF) и рабочей группой по улучшению исходов почечных заболеваний, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) в 2002. (Клинические рекомендации ХБП Ассоциации нефрологов 2021)

Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
------------------------	---	---

C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15



Градации альбуминурии (мг/сутки)

A1	A2	A3	A4
Оптимальная или повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10-29	30-299	300-1999*	≥2000**

Примечание: * – соответствует суточной протеинурии $\geq 0,5$ г; ** – соответствует суточной протеинурии $\geq 3,5$ г.

С целью быстрого и раннего выявления диагноза ХБП Ассоциация нефрологов РФ (2021) разработала клинические рекомендации для врачей всех специальностей:

1) наличие любых клинических симптомов и лабораторных маркеров, указывающие на поражение почек с продолжительностью не менее трех месяцев и/или;

2) снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек и/или;

3) наличие признаков структурных изменений органа, выявленных с помощью нейровизуализационных методов исследования.

По утверждениям А.В. Смирнова и соавт. (2017) СКФ, является одним из важных показателей в нефрологии, так как, благодаря показателям СКФ можно определить стадии ХБП и подбор дозы лекарственных средств, которые преимущественно выводятся почками [75, С. 20-23].

Поэтому была потребность в создании универсальной клинической рекомендации или же определенного золотого стандарта для оценке функции почек и в связи с этим 2012 году американские учёные создали рекомендации KDOQI (National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative 2012), которые позже были адаптированы в международных рекомендациях KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) [128, Р. 1-12].

Исходя из выше сказанного, сперва уточним что такое СКФ. Почка состоит из нефронов, это совокупность клубочек сосудов и канальцы для прохождения жидкости. Функция нефронов состоит из выведения с помощью мочи вредных продуктов, которые образуются после процесса обмена веществ. За сутки они проводят из себя около 120 литров жидкости, т.е., это и есть СКФ, потому что именно он показывает объем образования первичной мочи за единицу времени. Для очистки всего объёма плазмы потребуется 30 минут. Благодаря почкам, за один день циркулирующая кровь очищается 60 раз. Очищенная жидкость обратно всасывается в кровь для осуществления процессов обмена. Следовательно, вредные вещества выводятся из организма

в виде концентрированной мочи. В норме у мужчин СКФ 125 мл/мин, а у женщин 110мл/мин.

По мнению Юсупов Ф.А. и соавт. (2022), с возрастом способность к интенсивной фильтрации крови в почках замедляется. Если почки поражены, нефроны погибают, а новые не образуются и соответственно, почки не полностью выполняют свою очистительную функцию, когда здоровых количество нефронов уменьшено, они будут работать с большой нагрузкой и в результате здоровые нефроны выходят из строя в быстрее. Поэтому при ХБП СКФ имеет большую информативную ценность. На сегодняшний день в клинических рекомендациях KDIGO, определения СКФ, используется расчетом СКФ по цистатину С [11, С.42-51] и цистатин С вошел в золотой стандарт при диагностики почечных патологий. Так как, его уровень не связан с употреблением больших количеств белка в пище или с массой тела и т.д. Цистатин С – полипептид с молекулярной массой 13,26 кДа. Он секретируется постоянно всеми клетками, содержащими ядра. Он фильтруется в клубочке и полностью метаболизируется в почках и не секретируется проксимальными почечными канальцами. Исследования показали, что уровень Цистатина С повышается на ранних стадиях ХБП и по мере прогрессирования патологии почек его уровень нарастает.

Дамулин и соавт (2017) за последние годы установили, что высокие концентрации цистатина-С, независимо от возраста, расы и коморбидных патологий, часто проявляется когнитивной дисфункцией [28, С. 34-39].

Как сказано было выше, что анатомическое строение сосудов почек и головного мозга идентичны, поэтому нарушение кровообращения в одном органе бесспорно отражается на другой орган, приводя к микро- и макроангиопатиям. Так что, поражение почек параллельно протекает с нарушением кровообращения в головном мозге. Как и в почках, в головном мозге тоже имеются маркёры, указывающие на поражение нейронов и по показателям концентрации данных соединений мы можем оценить состояние

головного мозга и сопоставлять с маркёрами почек для выявления корреляционной связи между двумя органами. Один из важных маркёров указывающих функцию нейронов это нейротрофический фактор – BDNF. Он синтезируется в многих клетках организма, а не только в нейронах, например в тромбоцитах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелии, печени.

BDNF не только обеспечивает и создает условие для роста новых нейронов и формированию новых синапсов между ними, но и активирует восстановление поврежденных нейронов, тем самым контролируя нейрогенез, играет важную роль для функционированию головного мозга.

Острова И.В.и соавт. (2019) в своих исследованиях показали, что при различных нарушениях ЦНС, как при ишемических, воспалительных, так и при нейродегенеративных заболеваниях уровень BDNF в крови снижается. Соответственно, повышение концентрации BDNF указывает на восстановление дисфункций в головном мозге. Исследование данного маркера имеет свои весомые преимущества, потому что по сравнению с другими методами диагностики у него высокая чувствительность, точность и материал, который требуется для исследования очень не большой, но самое главное он предоставляет возможность для ранней диагностики повреждения мозговой ткани. К сожалению, не достаточно просто выявить уровень данного нейротрофического фактора, главный и в будущем очень продуктивный метод защиты головного мозга это найти подход к активированию выработки нейротрофического фактора [59, С. 70-86].

Калинский П.П. и соавт. (2018) утверждают, что BDNF кроме улучшения нейропластичности, ассоциируется с поздними стадиями долговременной потенциации, которая ускоряет синаптическую передачу между нейронами. В связи с этим разработали нейротрофическую теорию депрессии, где указывается, что низкий уровень BDNF развивает атрофию головного мозга, в частности гиппокампа и амигдалы, что приводит к снижению нейрогенеза и соответственно, нейропластичности и тем самым

создает условие для развития депрессии. Таким образом, на основе любого вида депрессии лежит субатрофические или атрофические изменения вещества головного мозга [37, С. 61-64].

На сегодняшней день для ранней диагностики заболеваний кроме лабораторных, имеется ряд инструментальных методов исследований. В последнее 10 лет в клиническую практику внедрена транскраниальная ультразвуковая доплерография (ТКДГ). Байбородина И.В. и соавт. (2020) указывают, что транскраниальная ультразвуковая доплерография более информативна с использованием функциональных нагрузочных тестов, определяющих состояние резерва церебрального кровообращения, например, гиперкапническая проба увеличивает концентрацию CO₂ в крови, тем самым ускоряет кровоток в интракраниальных артериях на 20–25% [11, С. 140-148].

В неврологии есть понятие ауторегуляции, т.е., обеспечение постоянства кровоснабжения головного мозга для поддержания реализации оптимальных функций мозга. Нарушение ауторегуляции приводит к дисбалансу мозгового кровообращения и развитию разных органических поражений головного мозга. Одним из способов оценки ауторегуляции является транскраниальная доплерография и транскраниальное дуплексное сканирование. ТКДГ обеспечивает быструю и неинвазивную регистрацию показателей линейной скорости кровотока (ЛСК) в базальных артериях мозга. В связи с тем, что при постоянном просвете артерии ЛСК пропорциональна объемному кровотоку, она может использоваться в качестве индикатора потока в исследуемом сосудистом бассейне [11, С. 140-148; 73, С.39-44].

Lokesh Bathala и соавт. (2013) утверждают, что ТКДГ является единственным диагностическим инструментом, который может показать все данные в режиме реального времени о кровообращении головного мозга. По сравнению с компьютерной томографической ангиографией (КТА), ТКДГ выявляет внутричерепной стеноз с чувствительностью на 79% и специфичность 94%. Следует отметить, что доплерография предоставляет

возможности получить данные только о движении тканей и скорости кровотока без структурной визуализации, тогда как, дуплексное сканирование обеспечивает визуализацию тканей в сочетании со скоростью кровотока [155, P. 1-10].

Catherine L Jarrett и соавт. (2020) подчеркивают, что мозговой кровоток оценивается по скорости крови в средней мозговой артерии, однако скорость крови в кровеносном русле и диаметр сосудов не достаточны для точного определения кровотока, потому что, много исследований показывают вазоактивность средней мозговой артерии. С целью точной оценки изменений в кровотоке СМА, в качестве нового подхода к измерению как диаметра СМА, так и скорости крови ученые предлагают дуплексное сканирование сосудов головного мозга [114, P. 33-42].

Таким образом, для комплексного измерения состояний мозгового кровотока предлагается проведение дуплексного сканирования сосудов головы и шеи, который включает в себя исследование экстракраниальных артерий и изучение кровотока внутри черепа — транскраниальное дуплексное сканирование.

Розова Л.В (2018) утверждает, что вследствие патологических процессов в почках, нарушается гемодинамика в ренальных сосудах. Стоит отметить, что, на ранних стадиях ХБП клинически он себя не проявляет, и больные не предъявляют каких либо субъективных симптомов и могут упускать время и процесс в почках со временем начинает усугубляться. Поэтому именно для ранней диагностики патологического процесса исследование ренальных сосудов почек очень важно. При ультразвуковом исследовании на ранних стадиях ХБП, явных картин поражения паренхимы почек не наблюдается или же отмечается не значительные изменения, однако гемодинамические показатели уже на ранних стадиях могут демонстрировать начинающую патологию в почках, таких как снижение или повышение линейной скорости

кровотока (ЛСК), изменение резистентности, упруго-эластических свойств в сосудах [71, С. 26-30].

Для оценки функции головного мозга последнее 10 лет очень хорошо себя проявил метод электроэнцефалографии (ЭЭГ). По утверждениям Нао Zhang и соавт. (2023), благодаря безопасностью, доступностью и высокой сверхчувствительностью к динамическим изменениям нейрональных сигналов, ЭЭГ является одним из не заменимых методов исследования для оценки мозговой активности. [133, Р. 67-72].

По данным Омарбекова А.Б. (2010) результаты ЭЭГ, хотя и не позволяют определить величину и локализацию ишемического очага, всё же в определённой степени помогают установить особенности отклонения функционального состояния головного мозга, что свидетельствует об активизации процессов возбуждения в корковых структурах головного мозга [58, С.24-26].

По мнению Ефремова И. (2022), ЭЭГ остается значимым методом для выявления ранних нейрофизиологических изменений, особенно для выявления дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) на ранних стадиях. Поскольку, ДЭ это совокупность разной степени выраженности когнитивных расстройств, что доказывает о нарушениях связи корковых и подкорковых структур и нарушения кровообращения головного мозга. Ряд научных работ показали, что нейронные осцилляции, сопровождающие когнитивную деятельность, являются отражением биоэлектрической активности головного мозга, соответственно, биоэлектрическая активность регистрируется только с помощью ЭЭГ [89-94].

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Общая характеристика клинического материала

Исходя из проведенного анализа литературных данных убедились, что хроническая болезнь почек (ХБП) как и другие соматические заболевания могут привести не только легким, но и тяжелым, не обратимым патологиям нервной системы. При этом необходимо иметь в виду, что данные осложнения связаны не только с поражением центральной нервной системы, но и периферической и вегетативной нервной системы, выраженность которых зависит не только от поражения самой паренхимы почек, но и последующих за ним изменений фильтрационной способности, эндотелиальной дисфункции почечных и мозговых сосудов, к предикторам которых относятся некоторые результаты биохимических анализов. Все сказанное направило нас к изучению неврологических осложнений в ранних стадиях почечной патологии, по причине выявления ранних этапов развития подобных поражений. При изучении литературы еще раз убедились, что сосудистая система головного мозга и почек, а также паренхима этих органов имеют тесную взаимосвязь между собой, и, что развитие ранних неврологических осложнений уже в первых стадиях патологического процесса почек имеют свою почву.

Для решения вышеуказанных не до конца изученных вопросов нами было изучено 230 больных с начальными стадиями ХПБ, наблюдавшихся в Бухарском областном многопрофильном медицинском центре, в Бухарском областном эндокринологическом диспансере и в многопрофильной клинике «Кахрамон-Рахимжон» г.Бухары с 2022 по 2024 гг.

Изначально было исследовано 348 пациентов. Из 348-ми обследованных для научного исследования и достижения поставленной цели выбрали 230 больных. Все 230 пациентов были разделены на 2 группы: к 1-группе отнесены пациенты с начальной стадией ХБП без неврологических осложнений,

рассмотренные как группа сравнения – 42 (18,3%) пациента; к 2-группе отнесены пациенты с начальными стадиями ХБП, имеющие неврологические осложнения, которые рассмотрены как основная – 188 (81,7%) пациентов (рис. 2.1). В свою очередь основная, 2-группа пациентов разделена на 2 подгруппы: 1-п/группа с легкими неврологическими осложнениями – 86 (45,7%) пациентов, и 2-п/группа с умеренными неврологическими расстройствами – 102 (54,2%) пациента.

Кроме данных пациентов нами были выбраны 42 условно здоровых лиц для адекватного сравнительного анализа и оценки лабораторных данных, проводимых исходя из поставленных задач, эта выбранная группа была рассмотрена как контрольная, и использована при интерпретации лабораторных исследований.

При анализе изучаемых групп для безопасного научного исследования определены критерии включения и исключения пациентов из исследования.

Критериями включения были:

- наличие официального согласия между учреждениями, где проводилось исследование;
- официальное согласие больных к участию в проводимом исследовании;
- наличие установленного диагноза ХБП;
- наличие объективной критики к своему состоянию;
- возраст больных старше 18-59 лет;
- отсутствие наследственных, генетических заболеваний.

Критериями исключения были:

- больные в не адекватном психическом состоянии;
- больные с тяжелой соматической патологией;
- отсутствие объективной критики к своему состоянию;
- больные детского возраста и глубокой старости;
- больные с ХБП тяжелой стадии;

- отказ больного от включения в исследование.

Больные были распределены по классификации Национального почечного фонда (National Kidney Foundation-(NKF)) и рабочей группы по улучшению исходов почечных заболеваний (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)) (2002). Согласно данной классификации, начальные стадии заболевания определяются по уровню СКФ и были отмечены как С1 – начальная стадия, С2 – легкая стадия, С3а – средняя стадия. А также, по уровню альбуминурии А1 (альбуминурия <10-29 мг/сутки), А2 (альбуминурия 30-299 мг/сутки), А3 (альбуминурия 300-1999 мг/сутки).

Возрастная категория больных была выбрана по классификации ВОЗ (2023), согласно которой определяется следующим образом: молодой возраст – 18-44 лет; средний возраст – 45-59 лет; пожилой возраст - 60-74 лет; старческий возраст – 75-90 лет; долголетие – 90 и старше. Далее, нами был analyzed исследованный материал исходя по половому и возрастному признаку, в результате которого было выявлено гендерная и возрастная разница, которая указана в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту (ВОЗ, 2021) и полу

1-группа (сравнительная) (n=42)						
Пациенты – пол	Молодой (18-44)		Средний (45-59)		Итого	
	абс	%	абс	%	абс	%
Мужчины	6	14,3	18	42,8	24	57,2
Женщины	3	7,1	15	35,7	18	42,8
Всего	9	21,4	33	78,6	42	100,0
2-группа (основная) (n=188)						
1-п/группа (n=86)						
Пациенты – пол	Молодой(18-44)		Средний (45-59)		Итого	
	абс	%	абс	%	абс	%
Мужчины	17	19,8	34	39,5	51	59,3
Женщины	11	12,8	24	27,9	35	40,7
Всего	28	32,6	58	67,4	86	100,0

2-п/группа (n=102)						
Пациенты – пол	Молодой (18-44)		Средний (45-59)		Итого	
	абс	%	абс	%	абс	%
Мужчины	24	23,5	37	36,3	61	59,8
Женщины	13	12,7	28	27,4	41	40,2
Всего	37	36,3	65	63,7	102	100,0

Исходя из выбранной патологии и цели нашего исследования – анализировать ранниеневрологические расстройства при ХБП, и учитывая, что в более старшей возрастной группе развитие глубоких неврологических проявлений (когнитивные, сосудистые, психоэмоциональные) являются в основном физиологическим процессом, и связь их с ХБП представит не достоверные результаты нами была выбрана возрастная категория от 18 до 59 лет, т.е. молодой и средний возраст, при этом средний возраст обследованных в общей группе составил $43,6 \pm 3,4$ лет. Средний возраст 1-группы составил $41,8 \pm 1,28$ лет, 2-группы $51,8 \pm 2,32$ лет.

Как видно из таблицы 2.1, в 1-группе мужчин было в 1,4 раза больше, чем женщин, при этом мужчин среднего возраста оказалось в 3 раза больше, чем молодой возраст ($p < 0,001$). Во 2-группе мужчин было 112 (59,6%), женщин 76 (40,4%), т.е. по нашей выборке мужчин, страдающих неврологическими осложнениями на фоне ХБП было в 1,5 раза больше, чем женщин. При проведении межгруппового анализа между всеми тремя группами убедились, что количество мужчин молодого возраста между группой сравнения и 1-п/группой не имело достоверной разницы, в то время, как по сравнению с 2-п/группой данная разница оказалась в 1,6 раза, оказываясь достоверной ($p < 0,05$). Женщин молодого возраста в 1- и 2-п/группах было по 1,8 раза больше по сравнению с 1-группой ($p < 0,01$). В среднем возрасте количество мужчин и женщин во всех обследованных группах было практически одинаково, не имея достоверной разницы. Анализируя возрастную категорию женщин, убедились, что в среднем возрасте патология нервной системы при ХБП встречается в 2 с лишним раза

больше, чем в молодом возрасте, количество мужчин показало практически такие же результаты.

Таким образом, неврологические осложнения при ХБП по нашим наблюдениям встречались больше у мужского пола по сравнению с женщинами, и в среднем возрасте по сравнению с молодым.

§2.2. Основные методы исследования пациентов с ХБП

Всем больным проводилось клиничко-неврологическое исследование с анализом анамнестических сведений. Они осматривались терапевтом, эндокринологом, кардиологом, нефрологом, офтальмологом с целью оценки состояния глазного дна.

Пациентам проводилось тщательный сбор анамнеза, с выявлением коморбидной патологии. На основании клиничко-неврологического обследования пациентов были выделены пирамидные, экстрапирамидные, мозжечковые, псевдобульбарные синдромы, синдромы поражения черепных нервов, полинейропатий.

Для оценки когнитивных расстройств использовано Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III UK Version A (2017), для определения вегетативных нарушений использовали опросник Вейна А.М (1998) и с целью оценки психо-эмоциональных расстройств было использовано шкала DASS21 (Depression Anxiety Stress Scale-21) разработанная Lovibond S.H., Lovibond P.F. (1995) и адаптированная А.А. Золотаревой 2020 году [36]. Кроме того, при интерпретации интенсивности головных болей использовали Цифровую рейтинговую шкалу для боли (Numeric rating Scale for pain (NRS).

Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (ACE-III).

Использованная нами Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (ACE-III) обеспечивает более полный охват всех нейрокогнитивных доменов головного мозга и не будет надобности прибегать

к другим опросникам или шкалам для оценивания когнитивных нарушений. данная шкала имеет свою высокую чувствительность к любым расстройствам когнитивных функций: от легких и до тяжелой степени деменции.

Данная шкала представляет собой 19 пунктов, которые оценивают 5 нейрокогнитивных доменов: внимание (18 баллов), память (26 баллов), речь (26 баллов), скорость вербальных ассоциаций (14 баллов) и зрительно-пространственные функции (16 баллов). После суммирования максимальный балл должен составить 100 баллов. Соответственно, наибольшее количество баллов свидетельствует о лучшем когнитивном статусе пациента (Приложение 1).

Вегетативный опросник А.М. Вейна

Клинические признаки вегетативной дисфункции оценивали с помощью опросника А.М. Вейна, в котором исследуемым было необходимо подчеркнуть «Да» или «Нет» и нужное слово в тексте. Для суммарной оценки симптомов вегетативных расстройств каждому признаку назначается от 3 до 7 баллов. В норме у здоровых лиц сумма баллов данного опросника не должна превышать 15. При выявлении 0-14 баллов регистрировалось отсутствие вегетативных нарушений, 15-29 баллов – умеренные вегетативные нарушения, 30 и более баллов – выраженные вегетативные нарушения (Приложение 2).

Шкала депрессии, тревоги и стресса (Depression, Anxiety, and Stress Scale-21, (DASS-21))

С целью определения психо-эмоционального статуса мы в своих исследованиях использовали шкалу DASS21 (Depression Anxiety Stress Scale-21) разработанную Lovibond S.H., Lovibond P.F. (1995), но адаптированную, русскую версию 2020 году под руководством А.А. Золотаревой. В современной науке данная оценочная шкала является одной из распространенных шкал для исследования психо-эмоционального статуса. DASS-21 содержит три подшкалы для диагностики депрессии, тревоги и стресса.

Шкала DASS-21 содержит 21 пункт вопросов, на которые больной должен ответить по определенному баллу, т.е., цифра 0 («никогда»), 1 («редко»), 2 («часто») или 3 («почти всегда»). Пациенты должны указать частоту перечисленных психо-эмоциональных состояний в течение прошедшей недели.

Для оценки психического состояния по шкалам депрессии, тревоги и стресса необходимо суммировать результаты исследуемого по ниже указанному порядку:

шкала депрессии: пункты 3, 5, 10, 13, 16, 17, 21;

шкала тревоги: пункты 2, 4, 7, 9, 15, 19, 20;

шкала стресса: пункты 1, 6, 8, 11, 12, 14, 18

§2.3. Инструментальные методы исследования

§2.3.1. Экстракраниальная и транскраниальная доплерография

Локализация, степень, уровень стеноза у обследованных пациентов определялись при помощи доплерографии экстракраниальных и транскраниальных отдела сосудов головы на ультразвуковом аппарате «Hitachi Aloka Arietta 850».

Экстракраниальную доплерографию проводили в следующих бассейнах: общая сонная артерия (ОСА), наружная сонная артерия (НСА), внутренняя сонная артерия (ВСА), позвоночная артерия (ПА), подключичная артерия (ПКА). Транскраниальная доплерография выполняла количественный и качественный анализ в бассейнах среднемозговой артерии (СМА), передне-мозговой артерии (ПМА) и задней мозговой артерии (ЗМА),

Количественный анализ проводился с учетом линейной скорости кровотока (ЛСК), определением общей и локальной гемодинамики мозга, тогда как при качественном анализе изучали эластические свойства, тонус сосудов, наличие ангиоспазма, стенозов, окклюзии, атеросклеротических

бляшек (АСБ). Турбулентность кровотока определяли по наличию шума в лоцируемой артерии.

Основные показатели при расчете спектрограмм:

V_{max} - максимальная систолическая скорость кровотока, измеряется в мм/с;

V_{min} - диастолическая скорость кровотока , измеряется в мм/с;

V_{med} – средняя скорость по кривой максимальной скорости, измеряется в мм/с;

RI (resistance index) - индекс периферического сопротивления (индекс Пурселло), он измеряется с помощью разности максимальной систолической и диастолической скоростей кровотока к максимальной систолической скорости: $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$

Он показывает состояние сопротивления кровотока дистальнее места измерения ($N=0,57-0,67$). Ее повышение указывает на повышение циркуляторного сопротивления, а его снижение, показывает уменьшение периферического сопротивления в бассейне исследуемых артерий.

PI (Pulsatility Index) - индекс пульсации (индекс Гослинга). Он измеряется путём вычитания максимальной систолической скорости от конечной диастолической скоростей и делением результата на средней величине скорости кровотока, по следующей формуле: $PI=(V_{max} - V_{min}) / V_{med}$. Благодаря данному показателю, оцениваются упруго-эластические свойства артерий, косвенно показывающие состояние сопротивления кровотоку ($N=1,05-1,17$).

С целью оценки резервных возможностей сосудов головного мозга проводили функциональную пробу коэффициент Овершута (КО). Данная проба проводится путём надавливания пальцем (в течение 5–6-сек) общей сонной артерии (ОСА) в области шеи и измеряли скорость кровотока в ипсилатеральной стороне в средней мозговой артерии (СМА). КО высчитывали по следующей формуле: $КО = V_3/V_1$, где V_1 - средняя линейная

скорость кровотока (ЛСК) в СМА до компрессии ипсилатеральной ОСА, V2 во время компрессии, V3 после прекращения компрессии и восстановления исходной ЛСК, в норме КО равен 1,23-1,54.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Исследование проводили на аппарате Hitachi Aloka Arietta 850 (Китай). При сканировании сосудов датчики ставились на область исследуемых сосудов, стенки сосудов выглядели эхо-позитивными, т.е. светлыми, а просвет эхо-негативным (темным). С помощью данного метода можно исследовать патологические состояния или аномалии сосудов, т.е., наличие аневризмы, извитости сосудов, наличие атеросклеротических стенозов.

§2.3.2. Электроэнцефалография

ЭЭГ выполнялась по общепринятой методике на компьютерном комплексе «Нейрософт Нейрон-спектр-4», Россия, 2022 в соответствии с международной схемой расположения электродов «10–20» по 16 монополярным отведениям с референтными ипсилатеральными ушными электродами. Начальный этап исследования с записью фоновой ЭЭГ в течение 6 мин. по переменно с закрытыми и открытыми глазами. Далее выполнялся анализ спектральных характеристик выделенных участков. Усреднённая спектральная мощность измерялась в мкВ и оценивалась в стандартных частотных диапазонах (альфа, бета, тета, дельта). ЭЭГ описывается по классификации Е.А. Жирмунской (1991), где выделяются 5 типов ЭЭГ: Тип I – организованный (нормальная ЭЭГ); Тип II – гиперсинхронный; Тип III – десинхронный; Тип IV – выраженный дезорганизованный; Тип V – грубый дезорганизованный (с преобладанием θ - и δ -активности).

§2.3.3. Магнитно-резонансная томография головного мозга

Для оценки структурных изменений белого вещества мозга всем пациентам проводили МРТ головного мозга на аппарате «SIEMENS» с

напряженностью 1,5 Тесла. Локализация патологических изменений определялась соответственно анатомическим ориентирам, предложенным в атласе МРТ и КТ под ред. Z. Rumboldt (2012). Количественная оценка изменений белого вещества проводилась с помощью визуальной шкалы Fazekas (1987). Вещество головного мозга было разделено в соответствии со шкалой Fazekas на перивентрикулярные отделы (1 см от боковых желудочков) и глубокое белое вещество. Шкала Fazekas используется для оценки микроваскулярных изменений в белом веществе мозга на магнитно-резонансных изображениях. Шкала включает в себя четыре уровня, обозначенных от Fazekas 0 до Fazekas 3.

§2.3.4. Ультразвуковая доплерография сосудов почек

Учитывая, что выполнение планового УЗИ почек является методом первого ряда в диагностике ХБП всем больным было проведено УЗИ почек. Комплексная ультразвуковая диагностика почек и почечных сосудов выполнялась на ультразвуковом аппарате “SIEMENS ACUSON JUNIPER” в клинике «Endomed».

В ходе ультразвукового обследования, исключали наличие очаговых поражений, кист, камней и врожденных аномалий почек. После чего проводилось исследование ренальной гемодинамики с помощью доплерографии. Оценивали состояние ренальных сосудов, таких как, почечная артерия (ПА), сегментарных (СА), междолевых (МА), дуговых сосудов (ДА). При выполнении доплерографии определялись линейные параметры кровотока (см/с): Пиковая (систолическая) (V_{max}), конечная (диастолическая) (V_{min}) и средняя скорость кровотока (V_{med}). Рассчитывались почечные индексы: индекс Пурселло (RI), индекс Гослинга (PI), индекс Стюарта (ISD). Полученные данные правой и левой почки сравнивали. Вариабельность составляла менее 10%.

§2.4. Лабораторные методы исследования

Больным проводился забор крови для осуществления ИФА на определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови.

Исследование проводилось в клиничко-лабораторном центре “ENDOMED” г.Бухары. периферическая венозная кровь бралась утром на тощак. Взятие крови проводилось периодически, т.е., при поступлении и через месяц после завершения предлагаемого лечения. Всем больным было проведено забор крови на общий анализ крови, на биохимический анализ крови, включающий в себе сахар, холестерин, мочевины, креатинин, цистатин С в крови, а также исследовали общий анализ мочи, скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Кроме того больным проводился забор крови для осуществления ИФА на определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови.

Оценка скорости клубочковой фильтрации. СКФ имеет большую информативную ценность. В норме СКФ у мужчин колеблется в диапазоне от 97 до 137 мл/мин, у женщин – от 88 до 128 мл/мин. СКФ измеряется с помощью формулы креатинина, однако, на сегодняшнее время в клинических рекомендациях KDIGO, кроме метода определения СКФ по креатинину, используется расчет СКФ по цистатину С. Потому что, креатинин сыворотки является несовершенным биомаркером, поскольку известно, что на него влияют диета, мышечная масса, некоторые лекарства, быстро меняющаяся функция почек и активная секреция почками.

Определения и классификация ХБП внедрены Национальным почечным фондом, (National Kidney Foundation-NKF) и рабочей группой по улучшению исходов почечных заболеваний, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) в 2012. (Клинические рекомендации ХБП Ассоциации нефрологов 2021).

Цистатин С. Цистатин С — это белок с молекулярной массой 13 260 Да, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Многие работы показали, что цистатин С синтезируется всеми клетками и поступает в кровь, он полностью фильтруется в клубочках. Учитывая, что он постоянно синтезируется с стандартной скоростью, его уровень в крови практически не зависит от возраста, пола, массы тела, однако, его экскреция из организма зависит почечных функций, т.е., малейшая патология в ренальной системе может повлиять на степень выведения цистатина С и его уровень может повышаться в крови. Следует отметить, что цистатин С — намного чувствительный маркер ренальной функции, чем креатинин, особенно в случаях умеренного снижения СКФ. Поэтому, на сегодняшний день цистатин С играет важную роль как потенциальный заменитель креатинина сыворотки. Последние работы показывают, что СКФ можно оценить, используя цистатин С в качестве добавки или замены креатинина сыворотки. Поэтому было использовано формула расчета СКФ по цистатину, т.е., $СКФ = 1/цистатин\ С\ (мг/л) \times 100$ или расчет по формуле Ноек (2003), т.е.: $СКФ\ (мл/мин/1,73\ м^2) = 80,35/цистатин\ С\ (мг/л) - 4,32$ [26]. В норме уровень цистатина С находится в пределах 0,5-1,2 мг/л для взрослых пациентов. У подростков данные значения равны 0,62-1,11 мг/л, а у детей до года 0,75-1,53 мг/л.

Исследование альбуминурии. Для определения суточного альбумина в моче, определенная часть суточной мочи. До собирания суточной мочи первая, утренняя порция выливается, затем со второй порции мочи собирается в течение суток все последующие порции собирают в одну емкость и храниться в холодильнике при температуре +2...+8°C. После завершения собирания суточную мочу, измеряют её ёмкость и берут из общего количества 50 мл мочи. Метод исследования фотометрическая, производят денатурацию белка с помощью реактива хлорида бензетониума, определяют колориметрически на фотометре при оптической плотности 430 нм.

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Для определения концентрации BDNF использовалась сыворотка крови больных, полученная при центрифугировании крови. Методом SANDVICH определяли количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови. Исследование проводилось на микропланшете, где находится микропробирки, которым пропитаны антитела. Использовался калибратор, концентрация которого составляет 2000 пг/мг. В начале заливают 1000 мкл дисцилированной воды на этот калибратор и оставляют на 15 минут. Затем берут 7 пробирок (5 мл) и каждому заливают 500 мкл дисцилированной воды. Берут 500 мкл концентрата из калибровочный пробирки и заливают в 1-ю пробирку, затем с этой же пробирки берут 500 мкл воды и заливают в вторую пробирку и т.д. и наконец на 6-ой пробирке полученный концентрат будет составлять 31,25 пг/мл. 7-й пробирке будет только вода. На микропланшете выставляют 16 микропробирок, только последовательность будет наоборот, т.е., 1-микропробирка – 0, 2 - 31,25 пг/мл, 3- 62,5 пг/мл, 4- 125 пг/мл, 5-250 пг/мл, 6-500 пг/мл, 7- 1000 пг/мл, 8- 2000 пг/мл. В каждой микропробирке заливают по 100 мкл калибратора и инкубируют на 37 °С термостате в течении 90 мин. После этого все содержимое, которая находится на микропланшете заливают и на те же микропробирки добавляют реагент под названием “Biotinylated Detection Ab” и опять инкубируют на 37 °С термостате в течении 60 мин, микропробирки три раза вымывают с специальным раствором «Wash Buffer» затем каждой пробирке добавляют «HRP Conjugate» и инкубируют 37 °С термостате в течении 30 мин. После истечения времени вымывают «Wash Buffer» 5 раз, затем добавляют 90 мкл субстрат реагента и опять инкубируют на 37 °С термостате в темноте в течении 15 мин, после этого в пробирки добавляют раствор “Stop solution” и измеряют на волне с диапазоном 450 нм на аппарате Mindray BA-88. Полученные результаты мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови представлены в пг/мл.

ГЛАВА III. РАЗНОВИДНОСТЬ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СТРУКТУРЕ ХБП

§3.1. Разновидность поражения нервной системы при ХБП

ХБП проявляет себя разнообразными субъективными симптомами со стороны пациентов, порой, казалось бы, не имеющего ничего общего с патологией почек, такие как, общая усталость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности. Учитывая, что ранние стадии ХБП не предъявляют малейшего сигнала больному об патологии почек, многие пациенты обращаются к другим специалистам о своем здоровье, некоторые больные связывают данное явление с переутомлением на работе и не обращаются к врачу. Постепенно, к вышеуказанным жалобам присоединяются неврологические субъективные симптомы, которые постепенно усугубляются, доходя до более тяжелых объективно-очаговых симптомов, развитие которых приводят к большим проблемам со стороны как пациента, так и со стороны специалистов. Поэтому, очень важно, провести тщательный осмотр уже на ранних стадиях заболевания с целью предотвращения развития более тяжелых осложнений, приводящий к снижению качества жизни пациентов. Для обоснования вышесказанного в научной работе был проведен анализ встречаемости неврологических субъективных симптомов среди пациентов. Следует отметить, что уже в начальных стадиях ХБП было выявлено ряд неврологических субъективных симптомов.

Следует констатировать, что ХБП всегда является осложнением какого-то соматического заболевания, которые могут непременно привести к поражению анатомо-структурным поражением почек и проявляющиеся как патология почек. Было выявлено целый ряд этиологических факторов при развитии ХБП (рис. 1).

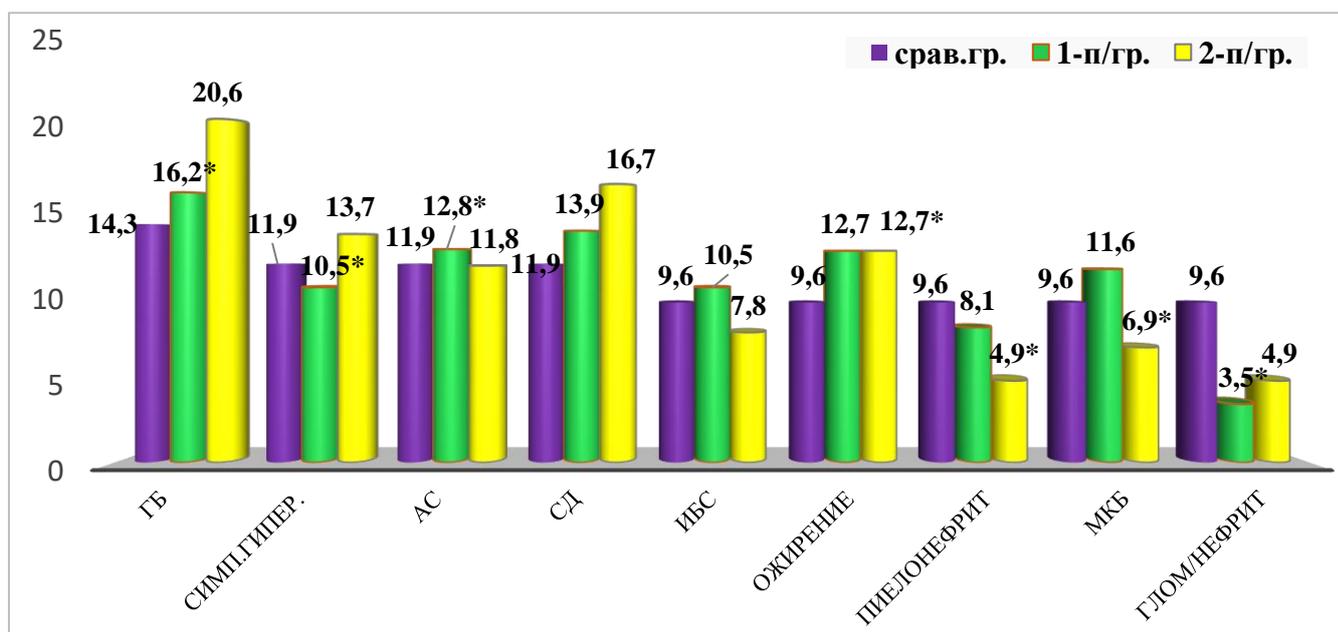


Рис. 1. Этиологические факторы хронической болезни почек

Согласно рисунку 1. встречаемость гипертонической болезни (ГБ) доминирует среди других этиологических факторов составляя 18,2% среди всех обследуемых групп. Сахарный диабет (СД) не значительно уступал по своей частоте выявляемости ГБ, составляя 14,8%, в то время как между группами – во 2-п/группе он превалировал в 1,4 раза по отношению к сравнительной группе. Немало важную роль также играл атеросклероз (АС) и симптоматическая гипертония (СГ), которые выявлялись практически с одинаковой частотой, составляя 12,2% и 13,0% соответственно среди всех обследованных. ИБС составил 9,1% от общего количества пациентов, который встречался без статистической разницей между группами. Стоит отметить, что МКБ превалировал в 1,7раза в 1-п/группе по сравнению к 2-п/группе. Самую меньшую часть соматических заболеваний составили гломерулонефрит – 5,2% и пиелонефрит – 6,9% среди всех обследуемых групп, это объясняется тем, что при данной патологии отмечается более серьезные и тяжелые стадии неврологического дефицита, мы в своем обследовании намеренно выбирали пациентов с более легкими неврологическими проявлениями для оценки прогноза течения ХБП и стадии развития заболеваний неврологических

расстройств, которые наблюдаются при соматических патологиях с невыраженной почечной дисфункцией.

Как было сказано выше, классификация ХБП внедрены Национальным почечным фондом, (National Kidney Foundation-NKF) и рабочей группой по улучшению исходов почечных заболеваний, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) в 2012, где стадии определяются по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин/1,73 м²). Однако, ХБП всегда сочетается с альбуминурией, поэтому мы в наших исследованиях, для чёткой интерпретации состояния почечной функции, сочетали уровень СКФ и уровень градации альбуминурии. Так к примеру, в сравнительной группе С1-уровень СКФ составляет больше 90 мл/мин/1,73 м², тогда как А1 соответствует оптимальному или повышенному уровню альбуминурии (<10-29 мг/сутки), которая соответствует начальным стадиям ХБП. Основной контингент больных в 1-п/группе составили С2 (уровень СКФ незначительно сниженная, 60-89 мл/мин/1,73 м²) и альбуминурия А1, меньшая часть составили больные с стадией С3а-А2, где С3а (СКФ умеренно сниженная, т.е. 45-59 мл/мин/1,73 м²), тогда как градация альбуминурии высокая (30-299 мг/сутки). В 2-п/группе имелись стадии С2 и уровень альбуминурии соответствовал А2 и стадии С3а, тогда как уровень альбуминурии соответствовал А3 (300-1999 мг/сутки).

При выявлении этиологических факторов среди обследуемых групп анализировали стадии развития ХБП с частотой встречаемостью их между группами в сравнительном аспекте. В сравнительной группе (42/100%) наблюдали наличие ХБП С1-А1 стадию у 31 (73,8%) больных, тогда как, стадия С2-А1 наблюдалась у 11 (26,2%) пациентов, т.е. в данной категории больных основную часть составили пациенты с оптимальной СКФ, которая была не ниже >90 мл/мин. В данной группе на срезе стадий ХБП, с достоверной разницей превалировало ГБ (p<0,001) и СД (p<0,01).

В 1-п/группе (86/100%) из основной выявляли более выраженные стадии

ХБП, которые определялись как С2-А1 с незначительным снижением СКФ (60-89 мл/мин) и оптимальной градацией альбуминурии (<10-29 мг/сутки), и С3а-А2с умеренным снижением СКФ (45-59 мг/сутки), высокой градацией альбуминурии (30-299 мг/сутки). Из них в стадии С2-А1 составили 59 (68,6%) пациентов, и в стадии С3а-А2 – 27 (31,4%) пациентов. Как видно, в 1-п/группе превалировало количество пациентов с С2-А1 стадией в 2,2 раза, что имело статистическую достоверность ($p < 0,01$). В данной подгруппе среди патологий превалировали СД (13,9%), и ГБ (16,2%), которые не имели достоверную разницу. Другие сопутствующие патологии, такие как СГ, АС и ожирение наблюдались в 2,0 раза чаще по сравнению с пиелонефритом и гломерулонефритом. В то время как, ГБ, являющийся наиболее часто встречаемой патологией, наблюдался достоверно чаще, чем все остальные этиологические факторы. У пациентов 1-п/группы с стадией заболевания С3а-А2 отмечали практически такую же тенденцию частоты встречаемости этиологических факторов, т.е. СД и ГБ достоверно превышали по сравнению с другими патологиями ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Во 2-п/группе (102/100%) из основной наблюдали С2-А2 стадию ХБП у 35 (34,3%) пациентов, и стадию С3а-А3 у 67 (65,7%) пациентов. Как видно, в данной подгруппе пациентов 2-подгруппа отличалась более тяжелым клиническим течением ХБП по сравнению с 1-п/группой, однако, также как и в 1-п/группе в данной группе больных по этиологическим факторам, превалировало ГБ ($p < 0,001$) и СД ($p < 0,01$) по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, среди всех сопутствующих заболеваний с достоверной разницей от других патологией встречались гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение II-III степени ($p < 0,001$).

Было выявлено, что среди жалоб, которые встречались у больных с ХБП, весомое место имели головные боли (ГБ). Они чаще встречались у больных во 2-п/группе, у 95 (93,1%) пациентов, относительно реже в 1-п/группе у 59 (68,6%) обследованных. Жалобы на головные боли, предъявляемые больными,

встречались во 2-п/группе на 1,4 раза чаще относительно к 1-п/группе. В сравнительной группе головные боли выявлены в 26,2% случаев, соответственно у 11 пациентов и по частоте были на 3,5 раза реже относительно к 2-п/группе($p < 0,001$). Головные боли в основном они проявлялись в утреннее время и сочетались с тяжестью в голове. По-видимому, это объясняется нарушением механизмов водно-электролитного баланса и с незначительным увеличением в организме нейротоксичных метаболитов (рис.2).

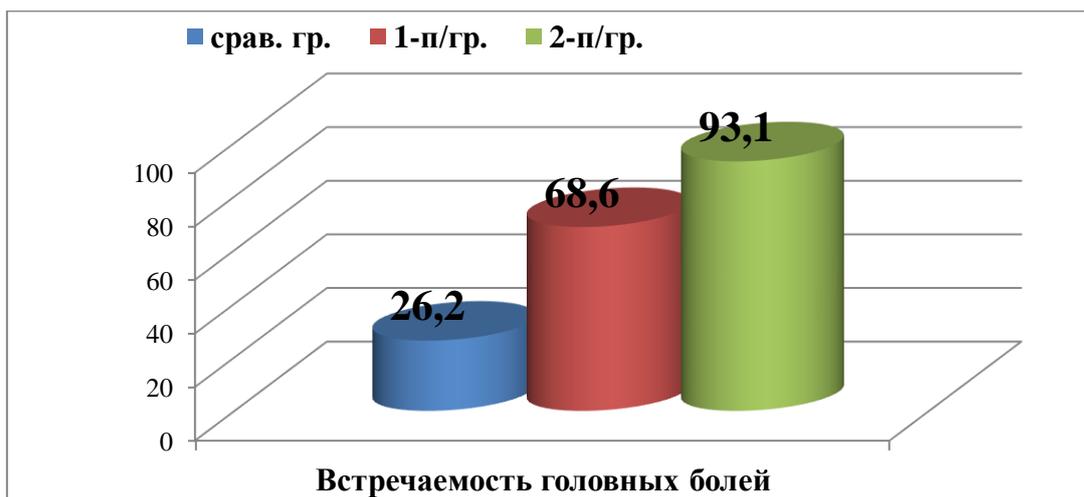


Рис. 2. Встречаемость головных болей среди групп

Следует отметить, что ГБ в разных обследуемых группах проявляла себя по-разному. Так, к примеру, в сравнительной группе она имела периодический характер, с небольшой продолжительностью и быстро проходила после приема НПВС. Тогда как, в 1- и в 2-п/группах они имели сосудистого характера и длительность ГБ имели достоверную разницу и имели тенденцию к нарастанию. Это объясняется тем, что при ХБП развивается нарушение тонуса сосудов, и часто такого характера ГБ возникает на фоне высокого артериального давления, соответственно гипертоническая болезнь в данной категории больных часто встречающаяся патология. Поэтому ГБ в основной группе имела сосудистый характер.

По субъективным данным обследованных групп было проанализировано количественная и качественная интерпретация ГБ. С целью объективной

оценки интенсивности ГБ было использовано Цифровая рейтинговая шкала для боли (Numeric rating Scale for pain (NRS))(рис.3).

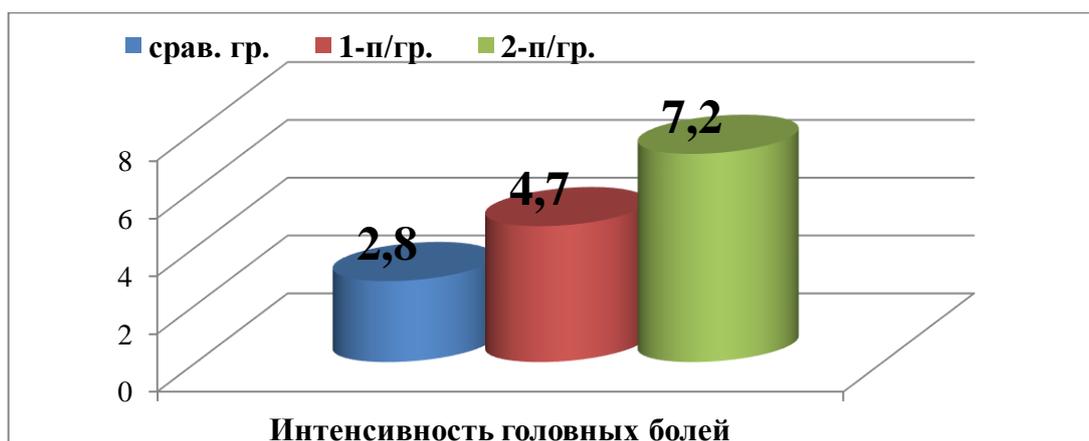


Рис. 3. Качественный анализ интенсивности головных болей (в баллах)

Следует акцентировать, что интенсивность, длительность, частота возникновения ГБ достоверно увеличивалось по мере развития клинической картины ХБП и соответственно представленному рисунку 3.2, интенсивность ГБ усиливается по мере нарастания стадий ХБП с значительной статистической разницей. Так к примеру, в 2-п/группе он был на 2,6 раза больше относительно к сравнительной группе ($p < 0,01$) и на 1,5 раза сравнительно к 1-п/группе ($p < 0,05$).

Также был анализирован характер и локализация ГБ среди обследованных групп (рис.3.3). Локальная ГБ в 1- и 2-п/группе чаще проектировалась в лобной, височной и в затылочной области головного мозга, превалируя на 1,4 раза в 1-п/группе по сравнению к 2-п/группе, тогда как, в сравнительной группе ГБ в соответствующих проекциях отмечалась на 3,5 раза меньше относительно 1-п/группе ($p < 0,001$). Диффузная ГБ встречалась на 2,4 раза чаще в 2-п/группе по сравнению к 1-п/группе ($p < 0,01$) и на 3,7 раза чаще относительно к сравнительной группе. Иррадиирующая ГБ отмечалась в обеих п/группах основной группы без статистически достоверной разницы, тогда как по отношению к сравнительной группе они превалировали на 3,4

раза ($p < 0,001$).

По характеру боль в большинстве случаев имел ноющий, сжимающий или давящий характер, однако, иногда определялась сочетание разных клинических проявлений ГБ у одного пациента. Ноющая ГБ чаще отмечалась в 2-п/группе, превалируя на 2 раза относительно к 1-п/группе ($p < 0,05$) и на 5,5 раза больше по отношению к сравнительной группе ($p < 0,001$). Сжимающая ГБ лидировала среди других проявлений ГБ во 2-п/группе, наблюдаясь на 1,5 раза чаще сравнительно к 1-п/группе ($p < 0,05$) и превалируя на 3 раза больше относительно к сравнительной группе ($p < 0,01$). Однако, пульсирующая ГБ чаще отмечалась в 1-п/группе, встречаясь на 1,6 раза чаще по сравнению к 2-п/группе ($p < 0,05$) и на 3 раза чаще относительно к сравнительной группе ($p < 0,01$). Пациенты часто жаловались на пульсирующую ГБ на второй половине дня или вечером после утренней нагрузки на работе. Давящая ГБ лидировала во 2-п/группе, отмечаясь на 2 раза чаще сравнительно к 1-п/группе и на 7,3 раза больше по отношению к сравнительной группе ($p < 0,001$). Следует отметить, что во 2-п/группе тяжесть в голове (60,8%) доминировал по сравнению с другими вышеперечисленными субъективными симптомами данной п/группы. Он был на втором месте после жалоб пациентов, касательно диффузной ГБ (63,7%). Интересен тот факт, что пациенты ни с чем не связывали появления давящей ГБ, данная ГБ отмечалась любое время суток и не проходила после приема обезболивающих или спазмолитических препаратов. Он встречался на 2 раза чаще сравнительно к 1-п/группе ($p < 0,05$) и на 3,6 раза чаще относительно к сравнительной группе что, по-видимому, было связано с гипоксическим отеком ткани головного мозга вследствие нарушения микроциркуляторного русла (рис.4).

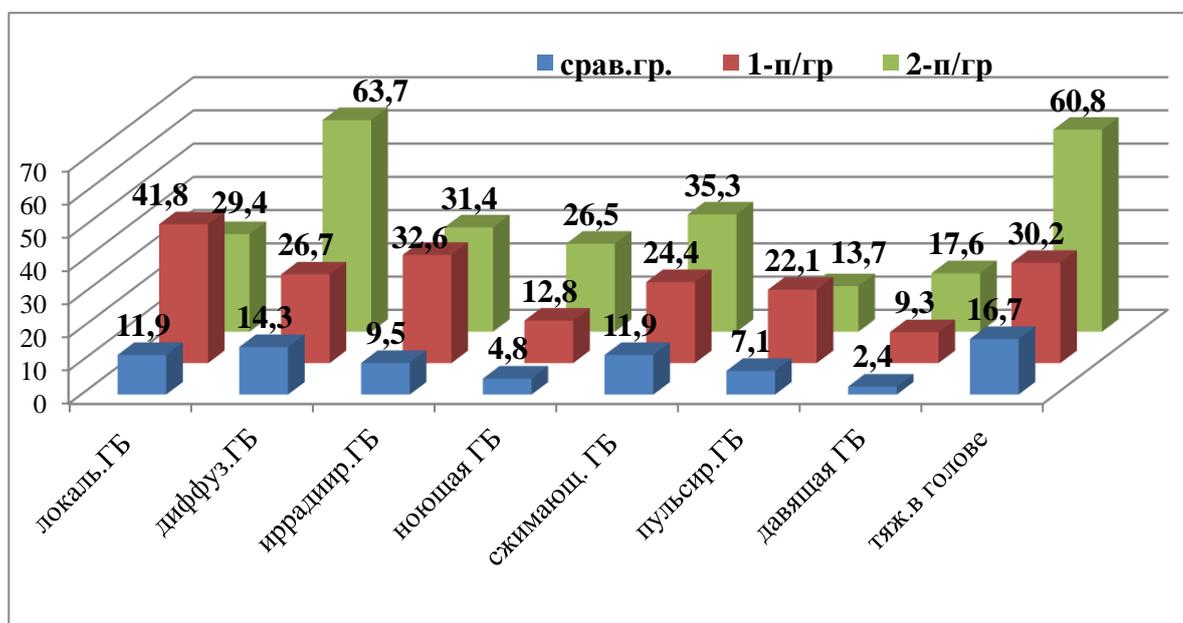


Рис. 4. Характер и локализация головных болей при ХБП

Очередной, немаловажной жалобой больных с ХБП было вертиго, они часто сочетались с головными болями. Они имели несистемный характер, т.е., ощущения проваливания, кратковременной потери равновесия, и чаще выявлено у больных в 2-п/группе - в 23,3%, тогда как, в сравнительной группе данный симптом наблюдался в 7,1% случаев. Они имели периодический характер, особенно часто появлялись после психоэмоциональной нагрузки, они проявлялись кратковременно и предотвращались после отдыха или сна. В то же время, жалобы на головокружение системного характера, т.е., ощущение мнимого вращения пространства вокруг себя или себя в пространстве, чаще предъявляли больные во 2-п/группе — в 27,5% случаев. Данный тип вертиго наблюдался дольше и часто сочетался с шумом в голове или в ушах. Это объясняется тем, что ХБП приводит к повреждению артерий головного мозга мелкого калибра, развивая «болезнь мелких сосудов». Артерии становятся узкими, эластичность сосудов теряется. В результате ограничивается приток артериальной крови к головному мозгу, что приводит к головокружению, шуму в голове и ушах. У 12,8% пациентов в 1-п/группе наблюдался шум в голове, особенно вечером, дневное время пациенты не замечали или не

акцентировали своё внимание на шум в голове, они утверждали, что шум возникал или усиливался вечером, точнее ночью, перед сном. Это объясняется тем, что из-за превалирования бытовых шумов в дневное время, пациенты не чувствовали шума в голове, и только во время глубокой тишины они четко замечали шум и это создавало для них дискомфорт для спокойного сна. В 2-п/группе данный субъективный симптом отмечался у 17,6% пациентов, однако, данная группа больных жаловалась на постоянный шум в голове и в ушах не зависимо от времени суток. Как сказано было выше, шум в голове часто сочетался с тинитусом, доминируя в основном во 2-п/группе (51%), он встречался на 1,6 раза чаще сравнительно к 1-п/группе ($p < 0,05$) и на 10 раз чаще относительно к сравнительной группе ($p < 0,001$).

Жалобы астенического характера в виде постоянной общей слабости, вялости и апатии, особенно по утрам, также были часто наблюдающими субъективными признаками у больных с ХБП, хотя больные утверждали, что они придерживаются здорового режима сна и отдыха. Общая слабость доминировал во 2-п/группе, встречаясь на 6 раза чаще относительно к сравнительной группе ($p < 0,001$). 1-п/группа уступала 2-п/группе всего лишь на 1,6 раза, т.е., данный симптом имел весомое места по частоте встречаемости в основной группе. Апатию чаще отмечали у больных во 2-п/группы – 57,5% случаев, реже у больных в 1 п/группе - 34,6%, а в сравнительной группе он отмечался достоверно в низких количествах - 9,5% случаев. Симптом быстрой утомляемости во 2-п/группе отмечался у 95,1% пациентов, превалируя на 2 раза относительно к 1- п/группе ($p < 0,05$) и на 6 раза чаще по отношению к сравнительной группе ($p < 0,001$). Интересен тот факт, что симптом общей слабости и быстрой утомляемости встречались в идентичном количестве в группе сравнения и доминировала среди других симптомов встречающихся в данной группе больных. Следует отметить, что субъективный симптом, как быстрая утомляемость, как и общая слабость также очень часто беспокоит пациентов, поэтому, даже если у пациентов с такими жалобами других

патологий не выявляется, они обязательно должны обследоваться на показателях почек. По-видимому, это связано с нарушением усвоения витамина D, который трансформируется в эритропоэтин, участвующий в синтезе эритроцитов. Следовательно, дефицит эритропоэтина проявляется усталостью и вялостью. Очередным немаловажным субъективным симптомом является эмоциональная лабильность, которая также превалировала во 2-п/группе (84,3%). 1-п/группа уступала на 1,5 раза 2-п/группе, тогда как сравнительная группа уступала на 2,5 раза относительно к 2-п/группе ($p < 0,01$) и на 1,7 раза по отношению к 1-п/группе ($p < 0,05$).

Расстройства сна в виде инсомнии или парасомнии также являлись часто встречаемыми жалобами пациентов с ХБП, так как, несмотря на спокойные условия для отдыха, больные часто жалуются на трудность засыпания, частые пробуждения в течении ночи с частыми и продолжительными сновидениями и, следовательно, ухудшение самочувствия в дневное время. Инсомнии наблюдались чаще у пациентов 2-п/группы (45,1%), превалируя на 1,7 раза по сравнению к 1-п/группе ($p < 0,05$) и на 3,8 раза чаще относительно к сравнительной группе ($p < 0,001$). Причина такого состояния скорее всего связано с неэффективностью гломерулярной фильтрации, который постепенно приводит к гиперкальциемии, что в свою очередь вызывает бессонницу. Более того, вызванная гиперкальциемия является одной из причин развития тревоги и депрессии. Кроме того, у больных с ХБП наблюдаются ночные судороги ног, как один симптом парасомнии, связанная с нарушением электролитного баланса и недостаточностью микроэлементов.

Если обобщать все вышеперечисленные, часто встречаемые субъективные жалобы при ХБП, можно наглядно увидеть частоту встречаемости и выраженность проявлений неврологической симптоматики между группами (рис.5).

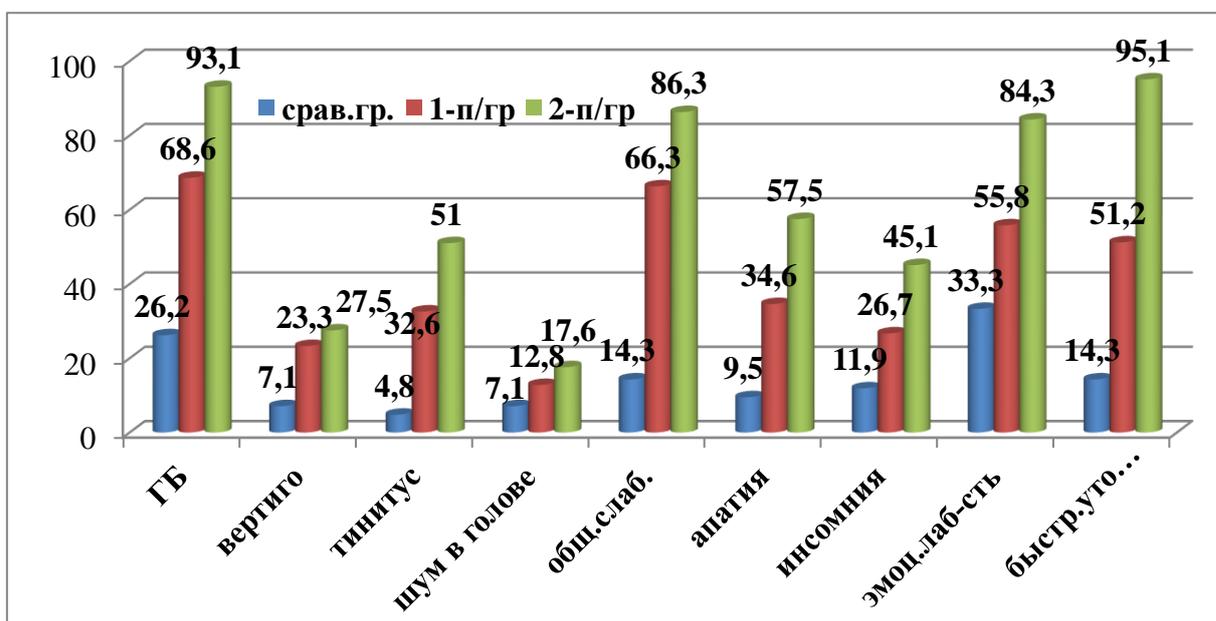


Рис. 5. Разновидность субъективной симптоматики при ХБП среди групп

Согласно рисунку 5, среди субъективных признаков, головная боль во всех группах лидировала по частоте встречаемости при ХБП. Так к примеру, в сравнительной группе данный симптом превалирует на 3,7 раза относительно к вертиго и шуму в голове ($p < 0,001$) и на 2 раза по отношению к общей слабости и быстрой утомляемости ($p < 0,05$), которые имели 2-место по частоте встречаемости после ГБ.

В 1-п/группе ГБ (68,6%) по частоте встречаемости не имел достоверной статистической разницы с симптомом общей слабости (66,3%) и с эмоциональной лабильностью (55,8%), однако, отмечалась значимая разница с симптомом шум в голове, превалируя на 5,4 раза ($p < 0,001$). Тинитус, апатия и инсомния по своей встречаемости в 1-п/группе не имели статистически достоверной разницы, уступая на 2 раза относительно к ГБ ($p < 0,05$).

В 2-п/группе превалировали симптомы быстрой утомляемости (95,1%) и ГБ (93,1%). На 2-ом месте без достоверной статистической разницей лидировали общая слабость и эмоциональная лабильность. Тинитус, апатия и инсомния встречались на 2 раза меньше по сравнению к ГБ и быстрой утомляемости ($p < 0,05$).

Таким образом, не зависимо от стадии ХБП среди субъективных симптомов с значимой статистической достоверностью доминировала ГБ и жалоба на быструю утомляемость, доказывая об процессе ишемизации сосудистого генеза на фоне ХБП.

Учитывая, что системы, участвующие в контроле нормальной двигательной деятельности, такие как, пирамидная, экстрапирамидная и мозжечковая, патогенетически взаимосвязаны между собой, трудно интерпретировать патологических изменений каждой системы по отдельности. Пирамидный синдром проявлялся, как правило, в виде различной степени гиперрефлексии, анизорефлексии и определением верхних и нижних патологических рефлексов, а также симптомов орального автоматизма, включительно и псевдобульбарного синдрома. Кроме того, выявляли статистические и динамические атаксии, показывающие поражения мозжечковой системы. Наблюдалось центральное поражение лицевого (VII) и подъязычного (XII) нерва.

Следует отметить, что при анализе данных неврологического обследования у больных ХБП отмечено нарастание выраженности неврологической симптоматики между п/группами основной группы. В большей мере это было выражено у больных ХБП в стадии С3а, А2 чем у больных ХБП в стадии С2, А1(табл.2).

Согласно табл. 3.2 в сравнительной группе неврологические синдромы, как было сказано выше, выявлено статистически не достоверном количестве, т.е. у больных с стадией С1, А1 не было выявлено объективных неврологических синдромов, тогда как, у больных с С2, А1 стадией ХБП общее количество неврологической симптоматики составило 9,3% и проявлялись в виде пирамидного, экстрапирамидного синдрома, координаторных нарушений.

Структура неврологических синдромов среди обследуемых групп

Группы	Синдромы		Псевдобульбарный синдром	Координаторные нарушения	Пирамидный синдром	Экстрапирамидный синдром	Краниальные поражения
	Стадии ХБП						
Сравнит. 1-гр. (n=42)	C1, A1	Абс	-	-	-	-	-
		%	-	-	-	-	-
	C2, A1	Абс	-	1	2	1	-
		%	-	2,3	4,7	2,3	-
Основная 1-п/группа (n=86)	C2, A1	Абс	9	7	12	6	4
		%	10,4	8,1	13,9	6,9	4,6
	C3a, A2	Абс	7	5	9	4	2
		%	8,1	5,8	10,4	4,6	2,3
Основная 2-п/группа (n=102)	C2, A2	Абс	11	7	8	4	5
		%	10,8	6,9	7,8	3,9	4,9
	C3a, A3	Абс	17	16	19	8	7
		%	16,7	15,7	18,6	7,8	6,8

Однако, в сравнительной группе данные синдромы выявлены при глубоком неврологическом осмотре, которые не имели статистически достоверных результатов и проявляли себя в легкой степени. Кроме того, субъективных жалоб по отношению к выше перечисленным неврологическим синдромам не было выявлено, поэтому данную категорию больных мы включили в сравнительную группу, т.е. больные ХБП без неврологических осложнений.

В 1-п/группе (86/100) из основной группы суммарное количество неврологической симптоматики у больных с стадией C2, A1 составило 44,1%, из них большую долю составил пирамидный синдром (13,9%), он был на 1,7 раза больше от синдромов нарушения равновесия, на 2 раза больше от

экстрапирамидных нарушений и на 3 раза превышал от краниальных поражений. Следует отметить, что из краниальных поражений в основном VII, IX и XII пары ЧМН очень чувствительны к нейроинтоксикациям, даже если эти токсины не в значительном количестве. У больных с стадией С3а, А2 неврологические расстройства встречаются в 31,4% случаев, но если посмотреть на срезе количества больных составляющих группу С3а, А2 (27/100), этот показатель равно 100%, т.е. у всех больных с С3а, А2 выявлено в разной степени тот или иной неврологический синдром.

Во 2-й группе (102/100%) количество неврологических синдромов у больных с стадией С2, А2 составило 34,3%, среди них псевдобульбарный синдром проявлял себя чаще (10,8%), относительно к другим расстройствам и выявлено на 2,8 раза больше от экстрапирамидного синдрома, который был в минимальном количестве в данной группе. У больных с стадией С3а, А3 данные расстройства встречались в 65,7% случаев, с проявлением в большей степени пирамидного синдрома, но данный синдром не имел статистически достоверной разницы с координаторными нарушениями и псевдобульбарным синдромом, но имел привилегию по частоте встречаемости с экстрапирамидным синдромом на 2,4 раза и с краниальными невропатиями на 2,7 раза.

Исходя из сказанного следует, что по мере усугубления стадий ХБП, повышается и количество проявляемых неврологических расстройств, и степень тяжести данной симптоматики.

§3.2. Нейропсихологическая характеристика неврологических осложнений при ХБП.

Когнитивные дисфункции - это нарушения когнитивных функций, в основном в передних отделах головного мозга, приводящему к образованию патологической связи с подкорковыми базальными ганглиями. Благодаря когнитивным функциям человек формирует взаимодействие с окружающим

миром [132]. Когнитивные функции мозга оценивают с помощью различных нейропсихологических шкал. Так как, у обследуемых преобладали мультифункциональные варианты когнитивных расстройств (КР) по сравнению с монофункциональным, целесообразно было выбрать шкалу, которая включала бы оценку нескольких нейрокогнитивных доменов. С этой целью, мы в нашей работе выбрали Адденбрукскую шкалу оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III UK Version A (2017) (Приложение). Привилегия данной шкалы в том, что он включает в себя совокупность самых важных когнитивных доменов, таких как, внимание, память, речь, скорости вербальных ассоциаций и зрительно-пространственные функции и не будет надобности прибегать к дополнительным оценивающим шкалам. Эффективность данной шкалы можно обосновать тем, что в шкале превалирует задачи на оценку внимания, исполнительных навыков и конструктивную речь, где есть возможность интерпретировать как легкие и умеренные, так и выраженные когнитивные расстройства.

Следует отметить, что когнитивная функция головного мозга меняется с возрастом, потому что мозг физиологически будет стареть, кроме того, с возрастом присоединяются всё больше и больше сопутствующих заболеваний, которые в какой-то степени повлияют на когнитивную активность мозга. Учитывая, разницу в возрастной категории обследованных больных, мы в нашей работе оценили когнитивную функцию по отдельности исходя от возраста пациентов. Соответственно, возрастная категория среди пациентов распределялась по классификации ВОЗ (2021). Первоначально, исследование проводилось у лиц молодого возраста (18-44 лет). В сравнительной группе пациентов молодого возраста составило 9 (21,4%), тогда как, из основной группы в 1-п/группе пациентов молодого возраста составило 28 (32,6%) и в 2-п/группе 37 (36,3%) обследованных.

В сравнительной группе нейрокогнитивные домены, по Адденбрукской шкале такие как, «Внимание» и «Память» не имели достоверной разницы с 1-п/группой, тогда как по отношению к 2-п/группы они в баллах преваляировали на 1,2 раза(табл.3). Скорость вербальных ассоциаций домен речи в сравнительной группе были на 1,2 раза больше по отношению к 2-п/группе. Домен «Зрительно-пространственные функции» в сравнительной группе превышал на 1,3 раза 2-п/группу. При категоризации количественных данных, по вышеизложенным нейрокогнитивным доменам, общая сумма в сравнительной группе составил 95,5 балла, тогда как в 1-п/группе 87,2 балла и в 2-п/группе 79,3 балла, где четко прослеживается тенденция к уменьшению общего балла по Адденбрукской шкале пропорционально к увеличению стадии ХБП, т.е. наблюдался обратная корреляционная связь между данными показателями. Учитывая молодой возраст пациентов, в сравнительной группе показатели были практически в пределах нормы и не наблюдался чётко выраженная разница между группами. Сравнительная группа превышала всего лишь на 1,2 раза от 2 п/группы.

Следующую категорию составили пациенты среднего возраста (45-59 лет), где в сравнительной группе он составил 33 (78,6%) пациентов, из основной группы в 1-п/группе количество пациентов с средним возрастом было 58 (67,4%) и во 2-п/группе 65 (63,7%) больных.

Таблица 3

Оценка когнитивных расстройств среди групп молодого возраста по Адденбрукской шкале (в баллах)

Когнитивные домены	Контроль. группа (n=42)	Сравнитель. группа (n=42)	Основная группа	
			1-п/группа (n=86)	2-п/группа (n=102)
Внимание	18,0±0,11	16,2±0,33	14,9±0,25	13,3±0,21
Память	25,9±0,13	24,9±0,12	22,5±0,18*	21,2±0,16*^

Скорость вербальных ассоциаций	13,9±0,17	13,1±0,18	12,6±0,27	11,4±0,22
Речь	26,0±0,12	25,7±0,22	23,8±0,24*	21,3±0,23*^
Зрительно-пространственные функции	16,0±0,10	15,6±0,23	13,4±0,31	12,1±0,25*
Итого	99,8±0,02	95,5±0,39	87,2±0,31*	79,3±0,28*^^

Примечание: *- различия относительно сравнительной группе значимы (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$); ^ -различие относительно 1-п/группе значимы (^- $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,01$, ^^ - $p < 0,001$).

В сравнительной группе среднего возраста все нейрокогнитивные домены имели своё превосходство от основной группы, так к примеру, домен «Внимание» имел чётко выраженную разницу с 2-п/группой, превышая на 1,5 раза, тогда как домен «Память» превалировал от 2-п/группы на 1,3 раза, не имея статистически достоверной разницы с 1-п/группой. Однако, домен «Скорость вербальных ассоциаций» в сравнительной группе значимо превосходил по баллу как от 1-п/группы (на 1,2 раза), так и от 2-п/группы (1,5 раза). Домен «Речь», в сравнительной группе превалировал по баллу на 1,2 раза от 1-п/группы, а от 2-п/группы он был выше на 1,4 раза, идентично 5-домен в сравнительной группе был на 1,4 раза больше по отношению к 2-п/группе (табл.4).

Таблица 4

Оценка когнитивных расстройств среди групп среднего возраста по Адденбрукской шкале (в баллах)

Когнитивные домены	Контроль. гр. (n=42)	Сравнитель. группа (n=42)	Основная группа	
			1-п/группа (n=86)	2-п/группа
Внимание	17,8±0,2	15,4±0,21	12,2±0,18*	10,3±0,15***^^
Память	25,8±0,17	23,6±0,19	21,6±0,23*	18,9±0,21***^^

Скорость вербальных ассоциаций	13,9±0,25	12,7±0,25	10,4±0,27*	8,2±0,19***^^
Речь	26,0±0,25	24,5±0,18	21,3±0,21*	19,1±0,17***^
Зрительно-пространственные функции	16,0±0,12	14,4±0,20	12,6±0,19	10,3±0,22***^
Итого	99,5±0,05	90,6±0,31	78,1±0,29**	66,8±0,28***^^

Примечание: *- различия относительно сравнительной группе значимы (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$); ^- различие относительно 1-п/группе значимы (^- $p < 0,05$, ^^- $p < 0,01$, ^^^- $p < 0,001$).

При категоризации количественных данных, среди групп среднего возраста нейрокognитивные домены имели больше статистически достоверных различий по сравнению у обследованных групп молодого возраста. Сравнительная группа составила 90,6 балла, 1-п/группа 78,1 балла и 2-п/группа 66,8 балла, т.е., сравнительная группа превышала на 1,2 раза от 1-п/группы и на 1,4 раза от 2-п/группы.

Следуя вышеизложенным, можно констатировать, что картина когнитивных расстройств и спектр включённых нейрокognитивных доменов отличались между обследованными группами и особенно данная дифференциация явно наблюдалось у лиц среднего возраста, свидетельствуя об проявляющихся расстройствах нейробиологических механизмов, участвующих в регуляции когнитивных процессов, под воздействием развивающихся патологических процессов в почках.

§3.3. Оценка психоэмоционального состояния при ХБП

Как описывалось выше, при наличии хронических заболеваний, не редко наблюдали состояние депрессии, тревоги и даже стресса, как у мужчин, так и у женщин. Симптомы депрессии проявлялись уединением, изменчивостью настроения, плаксивостью, склонностью находиться в темной, тихой комнате, сниженным эмоциональным фоном, психологическим настроением на не

способностью делать любую активную деятельность. Признаки тревоги отличались суетливостью, беспокойной походкой, навязчивыми разговорами и мыслями, отмечалось постоянный ложный страх, раздражительностью.

Исследование психоэмоционального фона проводилось у всех 230 пациентов (136 мужчин и 94 женщин), с использованием шкала DASS21 (Depression Anxiety Stress Scale-21) адаптированной, русской версии А.А. Золотаревой (2020). (Приложение 3). Привилегия данной шкалы в том, что благодаря данному опроснику можно одновременно оценить три важных психоэмоциональных состояний больного и из-за совокупности часто встречаемых симптомов, которые включены в данной шкале, кроме того, данная шкала показала себя, как высоко чувствительный и практически выгодный методов для дифференциации психоэмоционального состояния пациента и не будет надобности прибегать к дополнительным оценочным шкалам, т.е. это с экономит время врача и пациента.

Таблица 5

Особенности психо-эмоциональных расстройств у пациентов с ХБП по шкале DASS21

Группы	Синдромы		Депрессия	Тревога	Стресс
	Стадии	ХБП			
Срав.гр (n=42)	C1, A1	абс	1	2	2
		%	2,4	4,8	4,8
	C2, A1	абс	2	3	3
		%	4,8	7,1	7,1
Основ. 1-п/группа (n=86)	C2, A1	абс	8	14	11
		%	9,3	16,3	12,8
	C3a, A2	абс	5	12	8
		%	5,8	13,9	9,3
Основ. 2-п/группа (n=102)	C2, A2	абс	18	8	6
		%	17,6	9,3	5,9
	C3a, A3	абс	28	11	9
		%	27,5	12,8	8,8

Согласно табл. 5., видно, что по шкале DASS21 в сравнительной группе

(42/100%) у больных с стадией С1, А1 ХБП депрессия составила всего лишь 2,4%, тогда как тревога и стресс проявили себя в одинаковом количестве составляя 4,8% от общего количество сравнительной группы. В тоже время у больных с стадией С2, А1 данные показатели были немного выше, т.е. депрессия встречалась на 2 раза чаще от больных с С1, А1, в то время как тревога и стресс в данной группе больных опять были в одинаковом количестве, но они проявляли себя на 1,5 раза чаще по отношению больных с С1, А1. Следует отметить, что в группе сравнения выше сказанные психоэмоциональные проявления были статистически не достоверном количестве что бы включить их в неврологические осложнения.

В 1-п/группе (86/100%) из основной группы, были другие соотношения между психоэмоциональными доменами, т.е., депрессия уступала по частоте встречаемости тревоге, она превалировала на 1,75 раза от депрессии, тогда как, стресс выявлен на 1,4 раза чаще от депрессии у больных с стадией С1, А1. У больных с стадией С3а, А2 тоже доминировала тревога, проявляя себя на 2,4 раза чаще от депрессии и на 1,5 раза чаще от стресса.

В 2-п/группе (102/100%) из основной группы, учитывая, что когнитивные расстройства были выраженные, следовательно, среди больных депрессия выявлялась достоверно чаще относительно другим симптомам психического статуса. У больных с стадией С2, А2 депрессия (17,6%) встречалась на 2,3 раза чаще от тревоги и на 3 раза чаще от симптомов стресса. Однако, у больных с стадией С3а, А3 депрессия проявляла себя ещё ярче (27,5%) и отмелась на 1,6 раза чаще по сравнению у больных с С2, А2 этой же подгруппы. Кроме того, он выявлен на 2,5 раза чаще сравнительно тревоге и на 3,1 раза чаще от стресса у больных с С3а, А3.

Если интерпретировать уровень выраженности каждый из выше сказанных психоэмоциональных доменов (депрессия, тревога, стресс) в сравнительной группе домен депрессии составил $2,6 \pm 0,17$ баллов, т.е. имел низкие баллы среднего уровня (до 8 баллов). В 1-п/группе основной группы

средний балл депрессии составил $7,6 \pm 0,98$ балла и имел высокие пограничные цифры среднего уровня, по выраженности данный домен на 2 раза превышал сравнительную группу ($p < 0,05$), тогда как, в 2-п/группе средний балл депрессии составил $15,7 \pm 2,1$ балла и имел высокий уровень депрессии (от 8 до 21 баллов) и по качеству проявления на 6 раз был выраженной относительно сравнительной группы ($p < 0,001$).

Домен тревоги тоже имел свою индивидуальность по отношению к каждой исследуемой группе. Так, к примеру, в сравнительной группе его балл составил в среднем $2,1 \pm 0,89$ балла, соответствовавшая среднему уровню тревоги (до 7 баллов), тогда как, в 1-п/группе его средний балл составил $5,8 \pm 0,78$ балла и соответствовал высоким показателям среднего уровня тревоги ($p < 0,01$), а в 2-п/группе он имел высокий уровень составляя $12,8 \pm 1,7$ балла (свыше 7 до 21 баллов) ($p < 0,001$).

Домен стресса в сравнительной группе имел низкие баллы среднего уровня и составил $2,7 \pm 0,67$ балла, в 1-п/группе он соответствовал опять так и, среднему уровню стресса, но его показатели были выше по сравнению сравнительной группы на 3,5 раза больше ($p < 0,001$), составляя $9,6 \pm 0,58$ балла. В 2-п/группе среднее количество домена стресса составил $11,2 \pm 0,16$ балла, не имея статистически достоверной разницы от 1-п/группе, но имел достоверную разницу относительно к сравнительной группе (табл.6).

Таблица 6

Качественная оценка психоэмоциональных расстройств у пациентов с ХБП по шкале DASS21 (в баллах)

Группа больных	Депрессия	Тревога	Стресс
Срав.группа(n=42)	$2,6 \pm 0,17$	$2,1 \pm 0,89$	$2,7 \pm 0,67$
1-п/группа (n=86)	$7,6 \pm 0,98^{**}$	$5,8 \pm 0,78^{**}$	$9,6 \pm 0,58^{**}$
2-п/группа (n=102)	$15,7 \pm 2,1^{***\wedge\wedge}$	$12,8 \pm 1,7^{***\wedge\wedge\wedge}$	$11,2 \pm 0,16^{***\wedge\wedge\wedge}$

Примечание: * - различия относительно сравнительной группе значимы (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$); ^ - различие относительно 1-п/группе значимы (^- $p < 0,05$, ^^- $p < 0,01$, ^^^- $p < 0,001$).

Таким образом, по мере увеличения стадии ХБП, ярче проявляется психоэмоциональные расстройства, однако, они имеют некие подъёмы и снижения между симптомами, по началу проявляя себя в начальных стадиях ХБП в виде тревоги, а затем симптомы меняются своими местами, и тревога в следующих стадиях ХБП уступает свое места депрессии, указывая на развитие энцефалопатии. Психоэмоциональная дисфункция усугубляет течение заболевания, нарушает нейропластичность мозга с развитием когнитивной дисфункции, снижением повседневной активности. Данная конструкция психических состояний ещё раз доказывает тесную взаимосвязь когнитивных расстройств с психо-эмоциональным состоянием больного, т.е., депрессия, тревога и когнитивный дефицит являются поведенческим проявлением головного мозга и интерпретируется, как единым клиническим симптомокомплексом.

§3.4. Динамика результатов оценки вегетативной нервной системы

Учитывая что, ХБП уже на ранних стадиях заболевания сопровождается с различными вегетативными расстройствами. Поэтому перед нами была поставлена задача на исследование автономной нервной системы. С целью оценки вегетативного тонуса у больных с ХБП, все обследуемые заполняли опросник Вейна. На основе данного опросника оценивали количественные и качественные признаки вегетативной нервной системы.

При обследовании субъективных жалоб, которые часто встречаются при вегетативных расстройствах, представлен в табл. 7. согласно данной таблице, склонность к покраснению лица, приступообразные головные боли, онемение или похолодание пальцев кистей, стопы были отмечены на 1,5 раза чаще в 2 – п/группе по сравнению к 1-п/группе (в сравнительной группе данные симптомы наблюдались у 4,8%, 9,5%, 11,9% больных соответственно, $p < 0,001$). Среди обследованных также часто наблюдалось статистически достоверном количестве симптомы ощущения сердцебиения, «замирания»,

«остановки сердца», он наблюдался 53,5% в 1-п/группе и 63,7% в 2-п/группе и по результатам выявлено статистически значимое преобладание от сравнительной группы ($p < 0,001$). Однако, статистически значимое превосходство по сравнению с другими признаками вегетативной дисфункции имели снижение работоспособности, быстрая утомляемость, которые наблюдались 76,7% в 1-п/группе и 85,3% в 2-п/группе. Нарушения сна по частоте уступал предыдущему симптому, но без статистически достоверной разницы.

Таблица 7

Признаки вегетативных дисфункций среди обследуемых групп

Показатели	Сравнител. группа (n=42)		Основная группа			
			1-п/группа (n=86)		2-п/группа (n=102)	
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%
1. Склонность при любом волнении:						
покраснению лица	2	4,8	44	51,2***	68	67,8***
побледнению лица	1	2,4	4	4,7	7	6,8
2. Онемение или похолодание:						
пальцев кистей, стоп	5	11,9	38	44,2**	57	55,9***
целиком кистей, стоп	1	2,4	8	9,3**	12	11,7***
3. Изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность):						
пальцев кистей, стоп	3	7,1	36	42,8***	53	51,9***
целиком кистей, стоп	1	2,4	10	11,6**	13	12,7***
4. Повышенная потливость	6	14,3	27	31,4**	43	42,2**
5. Ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»	5	11,9	46	53,5***	65	63,7***
6. Ощущения затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание	4	9,5	33	38,4***	44	43,1***

7. Нарушение функции пищеварения: склонность к запорам, поносам, «вздутиям» живота, боли	5	11,9	39	45,3***	58	56,8***
8. Обмороки в душном помещении, при волнении, длительном пребывании в вертикальном положении	1	2,4	19	22,1	29	28,4***
9. Приступообразные головные боли	4	9,5	45	52,3***	66	64,7***
10. Снижение работоспособности, быстрая утомляемость	3	7,1	66	76,7***	87	85,3***
11. Нарушения сна:	5	11,9	58	67,4***	77	75,5***
трудность засыпания	3	7,1	24	27,9**	38	37,3***
поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями	4	9,5	37	43,0***	52	50,9***
чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром	2	4,8	29	33,7***	46	45,1***

Примечание: -достоверно относительно к сравнительной группе (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)

Разнообразие вышеперечисленных вегетативных дисфункций при ХБП объясняется тем, что хроническое действие определенного патологического фактора, а в нашем случае ХБП, приводит к напряжению, в последующем к истощению центральных и периферических механизмов регуляции нервной системы, что вызывает нарушение баланса автономной нервной системы.

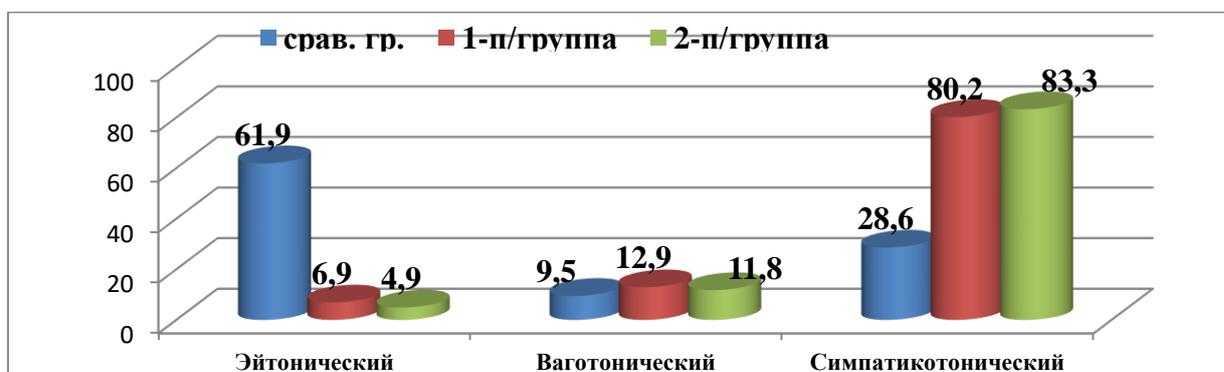


Рис. 6. Встречаемость типов вегетативного тонуса среди обследуемых групп (%)

Из рисунка 6 вытекает, что эйтонический вариант вегетативного тонуса встречался в основном в сравнительной группе, у 61,9% пациентов, он превышал в 1-п/группе на 4,3 раза и в 2-п/группе на 5,2 раза ($p < 0,001$). Ваготонический вариант в 1-п/группе и в 2-п/группе определялся практически в идентичном количестве, без статистически достоверной разницы, тогда как в сравнительной группе он встречался лишь у 9,5% больных, и наблюдался на 1,4 раза меньше по сравнению к основной группе. У наибольшего количество пациентов из основной группы наблюдался симпатикотонический тип вегетативного тонуса, он отмечался у 80,2% больных в 1-п/группе и у 83,3% пациентов в 2-п/группе, преобладая на 1,2 раза в 2-п/группе. Однако, в сравнительной группе он наблюдался только у 28,6% пациентов. Различия между группами по частоте встречаемости эйтонического, ваготонического и симпатотонического типов были статистически значимы ($p < 0,001$). Следовательно, в основной группе, как в 1-п/группе, так и во 2-п/группе преобладал симпатикотонический вариант, а в сравнительной группе преобладал эйтонический вариант тонуса вегетативной нервной системы.

По данным шкалы Вейна, следует отметить, что из всех обследуемых (230/100) групп у 37 (16,1%) больных выявлен $12,4 \pm 0,22$ баллов (отсутствие вегетативных нарушений), который в основном наблюдался в сравнительной группе, у 27 (11,7%) пациентов данный опросник составил $21,6 \pm 0,19$ баллов, интерпретирующийся как умеренные вегетативные нарушения и у 166 (72,2%) пациентов выявлен $33,6 \pm 0,21$ баллов, оцениваемый как – выраженные вегетативные дисфункции. Последние два вида вегетативных дисфункций в частности встречались в основной группе.

Таким образом, по результатам опросника Вейна у большинства больных основной группы выявлены вегетативные дисфункции, которые были определены у 93,1% больных в 1-п/группе, с преобладанием симпатикотонического типа на 6,3 раза от ваготонического ($p < 0,001$) и 95,1% в 2-п/группе, в превышении опять таки симпатикотонического типа на 7 раза

от ваготонического ($p < 0,001$). Выраженность вегетативных расстройств зависела от в основном от степени ХБП, чем выражена стадия, тем более выражены вегетативные нарушения. Различия между основной и сравнительной группы больных по частоте встречаемости эйтонического и симпатотонического типов тонуса были статистически значимы ($p < 0,001$).

Из вышеизложенного в данной главе следует, что патологические процессы, возникающие в головном мозге при ХБП, является причиной психоэмоциональных, нейропсихологических, нейровегетативных состояний, с снижением адаптации к любым чрезвычайным ситуациям, нарушением концентрации, внимания, а также скорости вербальных ассоциаций, зрительно-пространственных функций и речи, влияющие на структурно-функциональное состояние ЦНС, которая может привести к значительному снижению профессиональных и бытовых навыков, и в конце концов может привести к развитию деменции и снижению качества жизни пациентов. Следует отметить, что картина когнитивных расстройств и спектр включённых нейрокогнитивных доменов отличались между обследованными группами и особенно данная дифференциация явно наблюдалось у лиц среднего возраста, свидетельствуя об проявляющихся расстройств нейробиологических механизмов, участвующих в регуляции когнитивных процессов, под воздействием развивающихся патологических процессов в почках.

Следует отметить, что при анализе данных неврологического обследования у больных ХБП отмечено нарастание выраженности неврологической симптоматики между п/группами основной группы. В большей мере это было выражено у больных ХБП в стадии С3а, А2 чем у больных ХБП в стадии С2, А1, соответственно, по мере усугубления стадий ХБП, повышается и количество проявляемых неврологических расстройств и степень тяжести данной симптоматики.

ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

§4.1. Результаты исследования церебральной гемодинамики при ХБП

Как было сказано ранее, анатомическая и физиологическая структура сосудистой системы почек и головного мозга идентичны, поэтому при патологии сосудистого русла одного органа обязательно поражает сосудистую систему второго органа. Оба органа имеют очень высокую степень перфузионного кровотока. В связи с этим, наряду с клинико-неврологическими исследованиями, мы в нашей работе провели оценку качественного, количественного анализа церебрального кровотока с помощью УЗДГ и дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов у больных с ХБП, а также транскраниальную доплерографию (ТКДГ) интракраниальных сосудов головного мозга. Оценили ауторегуляции церебральных сосудов, резервные возможности головного мозга и с помощью функциональных проб исследовали степень перфузии мозга (компрессия ОСА) и вычислили коэффициент Овершута (КО). Количественный анализ проводился с учетом линейной скорости кровотока (ЛСК), определением общей и локальной гемодинамики мозга, тогда как при качественном анализе изучали эластические свойства, тонус сосудов, наличие ангиоспазма, стенозов, окклюзии, атеросклеротических бляшек (АСБ). Турбулентность кровотока определяли по наличию шума в лоцируемой артерии, показателям индекса Стюарта (ISD), индекса спектрального расширения сосудов (SB). Полученные результаты основной группы сопоставляли с результатами группы сравнения (табл.8). В группе сравнения (42/100) ЛСК в представленных сосудах была относительно в высоких границах нормы, хотя, у 19 (45,2%) пациентов в НСА V_{max} был повышен, при низком V_{min} , (указывающий об увеличении циркуляторного сопротивления в лоцируемой артерии), следовательно,

показатели индекса Пурселло (RI), Гослинга (PI) и Стюарта (ISD) соответственно повышались, показывая увеличение тонуса и упруго-эластических свойств в исследуемых артериях, приводящие к относительному повышению индекса спектрального расширения (SB)(spectrum broadening), которая характеризует степень турбулентности кровотока в месте локации.

Таблица 8

Показатели УЗДГ БЦС у больных с ХБП в сравнительной группе

Артерии		Допплерографические показатели						
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	RI индекс Пурселло	PI индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB
ОСА	Dex	74,2	22,7	48,4	0,69	1,06	3,27	0,51
	Sin	78,5	21,4	49,9	0,73	1,14	3,67	0,58
НСА	Dex	82,3	17,8	50,1	0,78	1,28	4,62	0,66
	Sin	76,4	18,1	47,3	0,76	1,23	4,22	0,57
ВСА	Dex	83,1	32,3	57,7	0,61	0,88	2,57	0,35
	Sin	78,4	29,7	54,1	0,62	0,90	2,64	0,39
ПА	Dex	68,5	24,8	46,6	0,64	0,94	2,76	0,45
	Sin	69,3	21,9	45,6	0,68	1,04	3,16	0,49
ПКА	Dex	76,8	23,6	50,2	0,67	1,06	3,25	0,50
	Sin	73,4	20,5	46,9	0,68	1,13	3,58	0,54

У 6 (14,3%) больных выявили незначительное повышение систолического (V_{max}) и диастолического кровотока (V_{min}) в бассейне ВСА, соответственно, с предрасположенностью тонуса сосудов к повышению – повышению эластико-тонических свойств (индекса Пурселло, Гослинга и Стюарта), приводящие к относительному снижению индекса спектрального расширения (SB), но представленные показатели не имели статистически достоверной разницы. В бассейне ОСА отмечали схожие результаты, без значимой асимметрии сторон. Следует отметить, что, нормальные показатели ЛСК, RI, PI и ISD во всех сосудистых бассейнах указывали физиологическую норму ауторегуляции экстракраниальных сосудов в группе сравнения.

Согласно, транскраниальной доплерографии (ТКДГ) систолический и диастолический кровоток снижен по СМА у 3 (7,14%), в бассейне ПМА у 2

(4,8%) пациентов, в бассейне ЗМА у 6 (14,3%) пациентов. Нарушение венозной циркуляции наблюдалось у 4 (9,5%) пациентов. Во всех сосудистых бассейнах выявлено не значительное повышение показателей индекса Пурселло, Гослинга и Стюарта, указывая на увеличение тонуса интракраниальных сосудов (табл.9).

Таблица 9

Показатели ТКДГ у больных с ХБП в сравнительной группе

Артерия		Допплерографические показатели						
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	RI индекс Пурселло	PI индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB
СМА	Dex	84,2	32,2	58,7	0,62	0,89	2,61	0,41
	Sin	87,8	33,1	60,9	0,62	0,90	2,65	0,41
ПМА	Dex	84,1	29,3	56,7	0,65	0,97	2,87	0,48
	Sin	83,9	27,6	55,8	0,67	1,01	3,04	0,50
ЗМА	Dex	78,5	24,2	51,3	0,69	1,05	2,09	0,35
	Sin	79,6	25,1	52,3	0,68	1,04	3,17	0,51

Допплерографические показатели в основной группе по своим результатам имели свои различия. Так, к примеру, в 1-п/группе больных с ХБП показали снижение кровотока в бассейне экстракраниальных сосудов относительно к сравнительной группе, однако, как в правой, так и в левой стороне не было выявлено достоверной разницы. При анализе данных статистическое повышение индекса периферического сопротивления, индекс пульсации и систоло-диастолического индекса в исследуемых бассейнах доказывал о повышении периферического сопротивления и ухудшение упруго-эластических свойств в исследуемых сосудистых бассейнах (табл.10).

Показатели УЗДГ БЦС в 1-п/группе больных с ХБП

Артерии		Допплерографические показатели						
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	RI индекс Пурселло	PI индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB
ОСА	Dex	68,8	14,1	41,5	0,80	1,32	4,88	0,60
	Sin	67,7	13,0	40,3	0,81	1,36	5,21	0,62
НСА	Dex	69,6	13,6	41,6	0,81	1,35	5,12	0,66
	Sin	67,5	13,1	40,3	0,81	1,35	5,15	0,64
ВСА	Dex	66,8	12,2	39,5	0,82	1,39	5,47	0,60
	Sin	66,2	12,0	39,1	0,82	1,39	5,51	0,66
ПА	Dex	65,1	11,3	38,2	0,83	1,41	5,76	0,72
	Sin	67,9	13,2	40,5	0,81	1,36	5,14	0,71
ПКА	Dex	69,7	14,2	41,9	0,80	1,33	4,91	0,63
	Sin	67,8	13,3	40,5	0,81	1,35	5,09	0,68

В данной подгруппе (86/100) у 42 (48,8%) больных наблюдались относительно частые головные боли, легкие головокружения, преходящие шумы в голове, которые определялись на доплерографии достоверным увеличением упруго-эластических свойств сосудов в бассейне ВСА и ПА, с повышением индекса Пурселло, Гослинга и Стюарта по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$), тогда как, у 8 (9,3%) больных отмечали снижение линейной скорости кровотока в бассейнах ОСА и у 7 (8,1%) больных в бассейне НСА, соответственно, с относительным снижением индекса Пурселло, Гослинга и Стюарта, которые непосредственно привели к турбулентности сосудов, благодаря уменьшению спектрального расширения (SB) сосудов.

При транскраниальном исследовании сосудов наблюдали снижение кровотока в бассейнах СМА, ПМА и ЗМА. Данное явление отмечалось у 11 (12,8%) больных в бассейне СМА, у 42 (48,8%) больных в бассейне ПМА и у 33 (38,4%) пациентов в ЗМА. В бассейне СМА отмечалось относительное снижение V_{min} , тогда как, V_{max} оставался в пределах нормы. В ПМА регистрировалось снижение V_{max} и V_{min} по отношению к бассейнам ЗМА и СМА.

По отношению к сравнительной группе, в 1-п/группе отмечалось достоверное снижение всех показателей ЛСК ($p < 0,05$). Во всех бассейнах наблюдался относительное повышение RI, PI и ISD. По представленным результатам видно, что во всех случаях периферическое сопротивление сосудов были повышенными и выявлялся ухудшение упруго-эластических свойств в исследуемых сосудах (табл.11).

Таблица 11

Показатели ТКДГ в 1-п/группе больных с ХБП

Артерии		Допплерографические показатели						
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	RI индекс Пурселло	PI индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB
СМА	Dex	78,3	15,8	47,0	0,80	1,33	4,95	0,73
	Sin	80,7	16,1	48,4	0,80	1,34	5,01	0,74
ПМА	Dex	68,8	14,4	41,6	0,79	1,31	3,82	0,62
	Sin	69,2	13,6	41,4	0,81	1,34	4,02	0,66
ЗМА	Dex	67,7	13,7	40,7	0,80	1,33	4,94	0,73
	Sin	68,2	13,8	41,0	0,80	1,33	4,94	0,73

Оценка показателей УЗДГ экстракраниальных сосудов при ХБП во 2-п/группе (102/100) показало несколько иные результаты. В ОСА наблюдали снижение максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока, тогда как в НСА отмечали относительное снижение конечной диастолической скорости кровотока, однако, данные показатели не имели значительной статистически достоверной разницы. В бассейнах ПА и ПКА отмечался повышение показателей RI, PI и ISD, за счёт увеличения V_{min} в данных сосудах. В НСА отмечался наиболее повышение циркуляторное сопротивление, пульсации сосудов в следствии снижения показателей диастолической скорости кровотока. Следует отметить, что асимметрия сторон в данной группе больных не наблюдалось, идентично к предыдущей группе (табл. 12).

Таблица 12

Показатели УЗДГ БЦСв 2-п/группе больных с ХБП

Артерия		Допплерографические показатели						
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	RI индекс Пурселло	PI индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB
ОСА	Dex	64,6	10,3	37,4	0,84	1,45	6,27	0,72
	Sin	65,3	10,8	38,1	0,83	1,44	6,04	0,65
НСА	Dex	65,8	10,1	37,9	0,85	1,48	6,51	0,66
	Sin	64,7	10,4	37,5	0,84	1,45	6,22	0,73
ВСА	Dex	63,2	9,6	36,4	0,85	1,47	6,58	0,70
	Sin	65,5	10,2	37,8	0,85	1,46	6,42	0,70
ПА	Dex	64,9	10,1	37,5	0,86	1,46	6,42	0,70
	Sin	63,2	9,4	36,2	0,84	1,49	6,72	0,74
ПКА	Dex	64,1	10,2	37,1	0,84	1,46	6,28	0,72
	Sin	65,2	10,3	37,6	0,84	1,46	6,33	0,73

Во время транскраниального исследования интракраниальных сосудов, у 11 (10,7%) больных в 2-п/группе результаты в СМА были относительно схожие с группой сравнения, однако показатели демонстрирующие упруго-эластичные свойства сосудов, циркуляторное сопротивление турбулентности были значительно увеличены (табл.13).

Таблица 13

Показатели ТКДГ в 2-п/группе больных с ХБП

Артерии		Допплерографические показатели						
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	RI индекс Пурселло	PI индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB
СМА	dex	69,8	11,6	40,7	0,83	1,43	6,02	0,68
	sin	72,2	12,2	42,2	0,83	1,42	5,92	0,68
ПМА	dex	62,4	9,5	35,9	0,85	1,47	6,56	0,72
	sin	64,3	10,1	37,2	0,84	1,46	6,36	0,70
ЗМА	dex	65,7	10,2	37,9	0,85	1,46	4,73	0,72
	sin	61,6	9,1	35,3	0,85	1,49	6,76	0,74

Следует отметить, что во всех исследуемых сосудистых бассейнах отмечалось повышение эластико-тонических свойств, где доминировала 2-

п/группа по сравнению с 1-п/группой ($p < 0,05$), и группой сравнения ($p < 0,01$). Наблюдалась обратная корреляционная связь между максимальной систолической и диастолической скоростью кровотока с индексами резистентности и упруго-эластичности, т.е., по мере уменьшения ЛСК увеличивается индексы Пурселло, Гослинга и Стюарта.

Повышение сосудистого сопротивления в определенных сосудистых бассейнах приведет к нарушению кровообращения соответствующего участка головного мозга, следовательно, развивающийся оксидативный стресс приводит к гибели нейронов. С целью предотвращения вышесказанных патологических процессов, мы должны оценить уровень ауторегуляции церебральных сосудов. Для оценки ауторегуляторных свойств сосудов головного мозга определяли коэффициент Овершута (КО), путем надавливания на ОСА и измерении кровотока в СМА ипсилатеральной стороны, при этом нормальное, физиологическое значение КО составляло $N=1,23-1,54$ (табл.14)

Таблица 14

Сравнительный анализ коэффициента Овершута

Группа больных		V1 мм/сек	V2 мм/сек	Коэффициент снижения кровотока %	V3 мм/сек	Коэффициент повышения кровотока %	КО
Срав. гр.	Dex	84,2	54,8	35,0	107,2	48,9	1,27
	Sin	87,8	51,4	41,5	114,6	55,1	1,31
1- п/гру ппа	Dex	78,3	57,1	27,1	76,9*	25,6*	0,98
	Sin	80,7	55,6	31,1	78,2*	27,9*	0,97
2- п/гру ппа	Dex	69,8	59,2	15,2*	67,3**	12,1**	0,96*
	Sin	72,2	58,1	19,5*	69,5**	17,1**	0,96*

Примечание: - различия относительно сравнительной группе значимы (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$)

КО высчитывали по следующей формуле: $КО = V3/V1$, где V1 - средняя линейная скорость кровотока (ЛСК) в средней мозговой артерии (СМА) до

компрессии ипсилатеральной ОСА, V2 во время компрессии, V3 после прекращения компрессии и восстановления исходной ЛСК.

Согласно таблице 4.7 в сравнительной группе после компрессии ОСА скорость кровотока (V2) в ипсилатеральной СМА снизилась в 1,5 раза (до 41,5%) по сравнению с первоначальным данным (V1) ($p < 0,05$), после прекращения надавливания ОСА (V3) наблюдали усиление кровотока до 55,1%. В 1-п/группе после компрессии ОСА скорость кровотока в ипсилатеральной СМА снизилась в 1,4 раза, после прекращения надавливания (V3) кровоток усилился до 28%. В 2-п/группе отмечали усиление кровотока до 17,1%, что означало снижения кровенаполнения исследуемых сосудов в связи со снижением их эластико-тонических свойств, которое было равносильно со снижением ауторегуляторных функций церебральных артерий (табл. 14).

При сравнении коэффициента Овершута в группе сравнения и в 1-п/группе отметили, что разница между ними составила 1,3 и 1,4 раза соответственно справа и слева, с превалированием в группе сравнения, при этом снижение КО было равно 30% и 27% (dехи sin) ($p < 0,05$). В то время как, коэффициент снижения кровотока имел разницу до 25%, а коэффициент повышения кровотока выступал с разницей в 50% по сравнению с группой сравнения. Далее сравнили разницу КО 2-подгруппы с группой сравнения, согласно которой также, как и в 1-подгруппе она уступала в 1,3 и 1,4 раза соответственно в правой и левой стороне. Коэффициент снижения кровотока имела разницу в от 53,0% до 56,6% по отношению с группой сравнения. Коэффициент повышения кровотока имела разницу в 69-75,3%. Подобная значимая разница между имеющимися кровотоками при функциональных пробах означала дисфункцию ауторегуляторной системы сосудов головного мозга при имеющейся ХБП, что требовало неизбежной коррекции именно в начальных стадиях заболевания для предотвращения развития дальнейших, осложненных форм.

Таким образом, анализ ауторегуляторных способностей сосудов головного мозга с помощью функциональных проб, в частности коэффициента Овершута (КО), показал значимое снижение КО, который доказывает на достоверное снижение резервных и адаптационно-компенсаторных способностей мелких сосудов головного мозга, прогнозируя развитие почечно-обусловленную энцефалопатию или хроническую ишемию мозга со всеми последующими неврологическими проявлениями – когнитивные дисфункции, психо-эмоциональные нарушения и вегетативные расстройства.

§4.2. Особенности церебральной гемодинамики по данным дуплексного сканирования

С помощью дуплексного сканирования изучали анатомические особенности брахецефальных артерий – наличие стенозов, атеросклеротических бляшек, наличие извитости, аномалии развития, аневризмы, состояние сосудистой стенки и проходимость просвета сосуда в исследуемой зоне. Измеряли диаметр сосуда и толщину комплекса интима-медиа (КИМ) в экстракраниальных артериях. В данное исследование из сравнительной группы было подключено 20 (47,6%) пациентов, из 1-п/группы 44 (51,2%) и из 2/п/группы 52 (50,9%) пациентов.

При исследовании сосудов в сравнительной группе не было патологических деформаций и аномалий, проходимость сосудов было в норме (табл.15). В 1-п/группе диаметр сосудов ОСА, ВСА и НСА не имели достоверных различий с группой сравнения, однако отмечалась предрасположенность к уменьшению диаметра кровеносного русла, что подтверждало наличие гипертонии сосудов. Следовательно, КИМ в данных сосудах также не имели достоверной статистической разницы, но наблюдалась тенденция к утолщению интима-медиа.

Показатели УЗДС экстракраниальных сосудов у больных с ХБП

Показатели		Сравнительная группа (n=20)	Основная группа		Норма
			1-п/группа (n=44)	2-п/группа (n=52)	
ОСА (мм)	Диаметр	6,98	6,14	5,12	4,5-9,5
	КИМ	0,65	0,71	0,75	До 1 мм
ВСА (мм)	Диаметр	5,76	5,27	4,78	3,8-7,0
	КИМ	0,58	0,62	0,72*	До 1 мм
НСА (мм)	Диаметр	4,96	5,12	5,03	3,8-7,0
	КИМ	0,55	0,62	0,74	До 1 мм

Примечание: - различия относительно сравнительной группе значимы (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$)

В бассейне ОСА у 21 (47,7%) пациентов из 44-х обследованных в дуплексном сканировании обнаружено незначительные атеросклеротические бляшки, где высокий процент данного явления объясняется с наличием сопутствующей патологией, таких как, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет. При этом дефицит кровотока составил в пределах 10-15%. КИМ в 1-п/группе на протяжении исследуемого кровеносного русла имел шероховатую поверхность, отмечалась легкая деформация с изменением цвета (темно-красный).

В 2-п/группе диаметр сосудов ОСА, ВСА и НСА имели статистическую разницу относительно к сравнительной группе. В бассейне ОСА диаметр сосудов был меньше на 1,4 раза, а ВСА на 1,2 раза по отношению к сравнительной группе. У 3 (5,7%) пациентов с 2-п/группы выявлена S-образная извитость ВСА, кроме того, выявлены атеросклеротические бляшки у 36 (69,2%) из 52 обследованных в дуплексном сканировании сосудов головного мозга, где дефицит кровотока составил в пределах 15-20%. КИМ в 2-п/группе также имел шероховатую поверхность, отмечалась легкая деформация с изменением цвета (темно-красный). Следует отметить, что данные результаты не имели явных достоверных различий в количественном

отношении, но имели статистическую разницу в качественном отношении между сравнительной группой.

Таким образом, при ХБП отмечается качественные изменения сосудов головного мозга, таких как, наличие шероховатости, легкой деформации интима-медиа, которые влияют на снижение кровотока, что конечно, не проходит без участия сопутствующей патологии.

§4.3. Результаты исследования ренального кровотока при ХБП

По мнению С.С.Нагайцевой и соавт. (2014), большое количество больных с ХБП обычно не предъявляют жалоб и ухудшения самочувствия, особенно в ранних стадиях, поэтому они включают данное заболевание к категорию «тихих убийц». Именно в данном случае ультразвуковая доплерография ренального кровотока хорошо продемонстрировала себя. Исходя из вышесказанного убеждения, следующей задачей нашей работы было изучить состояние ренального кровотока среди обследованных групп для раннего выявления почечных патологий. С этой целью было сформировано группировка больных по стадиям ХБП согласно международной классификации (KDOQI, 2012), где стадии отобраны в зависимости от СКФ и уровни альбуминурии. Следуя доплерографическим показателям ренальной сосудистой системы, был осуществлен сравнительный анализ между группами больных. Среди ренальных сосудов было исследовано почечная артерия (ПА), сегментарная артерия (СА), междолевая артерия (МА) и дуговая артерия (ДА).

По началу исследовали сравнительную группу (42/100), имеющую у 31 (73,8%) больных начальную стадию ХБП С1, где уровень СКФ >90 мл/мин/1,73 м² и градации альбуминурии А1 $<10-29$ мг/сутки и у 11 (26,2%) пациентов с стадией С2, где уровень СКФ незначительно снижена 60-89 мл/мин/1,73 м² и градация альбуминурии А1 $<10-29$ мг/сутки, т.е. в данной

категории больных основную часть составили пациенты с С1, А1 стадией ХБП.

Таблица 16

Показатели УЗДГ ренальных сосудов у больных с ХБП в сравнительной группе

Артерии		Доплерографические показатели						
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	RI индекс Пурселло	PI индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB
ПА	Dex	78,2	19,6	48,9	0,75	1,19	3,98	0,28
	Sin	80,5	20,4	50,4	0,75	1,19	3,94	0,28
СА	Dex	50,3	14,8	32,5	0,71	1,09	3,39	0,36
	Sin	52,1	12,5	32,3	0,76	1,23	4,17	0,44
МА	Dex	33,6	10,2	21,9	0,70	1,07	3,29	0,29
	Sin	34,7	9,7	22,2	0,72	1,13	3,57	0,35
ДА	Dex	23,5	10,6	17,1	0,55	0,75	2,22	0,25
	Sin	24,3	10,2	17,2	0,58	0,82	2,38	0,25

Как видно, из таблицы 16, в группе сравнения ЛСК в ренальных артериях была относительно ближе к верхней границе нормы, так как, показатели линейной систолической и диастолической скорости были в пределах пограничной нормы, соответственно показатели индекса Пурселло (RI), Гослинга (PI) и Стюарта также были в высоких уровнях, показывая увеличение тонуса и упруго-эластических свойств в исследуемых артериях. У 5 (11,9%) больных выявили незначительное повышение систолического (V_{max}) и диастолического кровотока (V_{min}) в бассейне МА, соответственно, снижением индекса Пурселло (RI), Гослинга (PI) и Стюарта (ISD), приводящие к относительному снижению индекса спектрального расширения (SB), но представленные показатели не имели статистически достоверной разницы. В бассейне ДА отмечали почти идентичные результаты, без значимой асимметрии сторон. Наиболее высокие показатели скорости кровотока, индекса циркуляторного сопротивления и пульсации отмечались в СА. Следует отметить, что, относительно нормальные показатели ЛСК, RI, PI

и ISD в исследуемых ренальных сосудах указывали оптимальную деятельность ауторегуляции ренальных сосудов в группе сравнения.

Следующим этапом было исследование ренальных артерий в 1-п/группе (86/100) из основной группы, где у 59 (68,6%) больных выявлено стадия ХБП С2 (СКФ незначительно снижена- 60-89мл/мин/1,73 м2) с оптимальной градацией альбуминурии (А1- <10-29 мг/сутки), а также у 27 (31,4%) пациентов обнаружено стадия С3а (СКФ умеренно сниженная - 45-59мл/мин/1,73 м2) с высокой градацией альбуминурии (А2 - 30-299 мг/сутки), т.е. данную группу в основном составили пациенты с стадией ХБП С2 и А1 альбуминурией.

Таблица 17

Показатели УЗДГ ренальных сосудов у больных с ХБП в 1-п/группе

Артерии		Допплерографические показатели						
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	RI индекс Пурселло	PI индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB
ПА	Dex	66,4	10,1	38,2	0,85	1,48	6,57	0,66
	Sin	68,3	11,3	39,8	0,84	1,43	6,04	0,68
СА	Dex	45,6	9,4	27,5	0,80	1,32	4,85	0,60
	Sin	44,8	9,1	26,9	0,80	1,33	4,92	0,71
МА	Dex	31,6	8,6	20,1	0,73	1,16	3,67	0,53
	Sin	29,4	8,1	18,7	0,73	1,15	3,63	0,51
ДА	Dex	21,7	9,8	15,7	0,55	0,76	2,21	0,24
	Sin	20,3	9,1	14,7	0,56	0,77	2,23	0,24

Согласно таблице 17, исходя из норматива соответствующего каждой ренальной артерии можно сделать вывод, что ЛСК снижено во всех исследуемых ренальных артериях относительно к сравнительной группе, однако, как в правой, так и в левой стороне не было выявлено достоверной разницы и только у 8 (9,3%) больных выявлено повышение как систолической, так и диастолической скорости кровотока, приводящие к снижению индекса Пурселло, индекса Гослинга и индекса Стюарта. В остальных случаях при анализе данных было выявлено статистически достоверное повышение

индекса периферического сопротивления (RI), индекс пульсации(PI) и систолодиастолического индекса (ISD) в исследуемых сосудах по отношению к сравнительной группе ($p < 0,05$), доказывающих об увеличении периферической сопротивляемости и ухудшения упруго-эластических свойств в исследуемых артериях. В СА индекс резистентности относительно высокий, тогда как в ДА он понижен. Это объясняется тем, что при увеличении резистентности сосудов, образуются патологические артериоло-венозные шунты и кровь выбрасывается в венулы, вместо идти к капиллярным сосудистым сетям.

В 2-п/группе (102/100) из основной группы, у 67 (65,7%) больных выявлено стадия ХБП С3а (СКФ умеренно сниженная - 45-59мл/мин/1,73 м2) с высокой градацией альбуминурии (А3 - 300-1999 мг/сутки), и у 35 (34,3%) пациентов обнаружено С2 (СКФ незначительно снижена- 60-89 мл/мин/1,73 м2) с оптимальной градацией альбуминурии (А2- <10-29 мг/сутки), т.е. данную группу в основном составили пациенты с стадией ХБП С3а и А3 альбуминурией.

Таблица 18

Показатели УЗДГ ренальных сосудов у больных с ХБП в 2-п/группе

Артерии		Допплерографические показатели						
		V _{max}	V _{min}	V _{med}	RI индекс Пурселло	PI индекс Гослинга	ISD индекс Стюарта	SB
ПА	Dex	58,5	9,4	33,9	0,84	1,45	6,22	0,71
	Sin	60,3	10,2	35,2	0,83	1,43	5,91	0,70
СА	Dex	42,4	8,2	25,3	0,81	1,36	5,17	0,32
	Sin	40,6	8,1	24,3	0,80	1,35	5,01	0,71
МА	Dex	29,8	7,2	18,5	0,76	1,23	4,14	0,66
	Sin	28,1	7,0	17,5	0,76	1,21	4,01	0,58
ДА	Dex	20,8	8,7	14,8	0,58	0,82	2,39	0,25
	Sin	19,2	8,2	13,7	0,57	0,80	2,34	0,27

Как видно из таблицы 18, наблюдается снижение ЛСК во всех артериях по сравнению к двум другим обследованным группам. При анализе данных

было выявлено статистически достоверное повышение индекса Пурселло, индекса Гослинга и индекса Стюарта в исследуемых сосудах по отношению к сравнительной группе ($p < 0,01$) и относительно к 1-п/группе ($p < 0,05$), доказывающих об увеличении резистентности ренальных сосудов и ухудшения упруго-эластических свойств в исследуемых артериях. В данной группе, также, как и в предыдущих группах выявляются низкие показатели в ДА. V_{\max} в ДА 2,5 раза снижен по отношению к ПА ($p < 0,01$) и V_{\min} в ДА 1,2 раза снижен. В целом, показатели резистентности значительно нарастают по мере развития нефропатии на всех ренальных артериях, кроме ДА.

Если подытожить все три обследованные группы, ЛСК в 2-п/группе снижена значительно по сравнению 1-п/группой и с группой сравнения. Так к примеру, V_{\max} (максимальная систолическая скорость кровотока) в ПА снижена на 1,5 раза по отношению к сравнительной группы и на 1,3 раза сравнительно к 1-п/группе. V_{\min} (диастолическая скорость кровотока) снижена на 3,2 раза относительно сравнительной группе ($p < 0,01$) и на 1,3 раза сравнительно к 1-п/группе ($p < 0,05$). В СА и МА V_{\max} не показал значительного снижения и только на 1,2 раза наблюдалось снижение относительно к сравнительной группе. Однако, в V_{\min} наблюдался значительное снижение, так как, в 2-п/группе он был на 2 раза снижен относительно к сравнительной группе ($p < 0,05$) и на 1,8 раза по отношению к 1-п/группе. Следует отметить, что в ДА во всех группах индексы резистентности всегда были ниже сравнительно к другим двум группам. Следовательно, результаты индекса периферического сопротивления, индекс пульсации и систолодиастолического индекса в исследуемых сосудах увеличивались, указывая на эндотелиальную дисфункцию, за счёт которого уменьшается скорость кровотока и повышается резистентность в ренальных артериях. При стабильном спазме ренальных сосудов происходит сброс крови в вены, как говорилось ранее, минуя капиллярную сеть. При этом дистальное сопротивление уменьшается, индекс Пурселло в ДА снижается,

следовательно, ренальные артерии не смогут обеспечить оптимального кровоснабжения для почечных клеток, приводя к необратимым последствиям в нефронах.

Следует отметить, что определяется прямая корреляционная связь между показателями экстракраниальной и интракраниальной доплерографией с результатами доплерографии ренальных артерий. По мере усугубления патологического процесса в почках одновременно снижается ЛСК как церебральных, так и ренальных сосудов, следовательно, повышается индексы резистентности, пульсации и систоло-диастолический индекс в обеих органах параллельно, показывая тесную взаимосвязь между ними.

§4.4. Характеристика электроэнцефалографических методов исследования головного мозга при ХБП

Ранняя диагностика патологий функциональной активности головного мозга, к примеру когнитивных дисфункций имеет важное значение, так как позволит уменьшить и даже предотвратить развитие деменции. И для достижения этой цели немаловажную роль играет нейрофизиологический метод. Учитывая, что ранние признаки когнитивных нарушений выявляется только при тщательном нейрофизиологическом обследовании, электроэнцефалография (ЭЭГ) в данном случае играет как чувствительный индикатор нормы и патологии функционального состояния головного мозга. Исследование проведено на основе классификации Е.А. Жирмунской (1991) в основной и группе сравнения (табл. 19).

Согласно табл. 19, организованный I-тип ЭЭГ фв основном преобладал в группе сравнения (50%) относительно основной гркуппе, встречаясь на 2,3 раза больше по отношению 1 п/группе ($p < 0,05$) и на 5,3 раза больше относительно к 2-п/группе ($p < 0,001$).

**Количественные особенности биоэлектрической активности
головного мозга при ХБП**

Типы ЭЭГ		Сравнительная группа (n=42)		Основная группа (n=188)			
				1-п/группа (n=86)		2-п/группа (n=102)	
		абс	%	Абс	%	абс	%
I	Организованный	21	50	9	10,5	4	3,9***
II	Гиперсинхронный	13	30,9	12	13,9*	5	4,9***
III	Десинхронный	6	14,3	21	24,4*	24	23,5*
IV	Выраженный дезорганизованный	2	4,8	18	20,9***	33	32,4***
V	Грубый дезорганизованный	0	0	7	8,1	36	35,3***

Примечание:- достоверно относительно сравнительной группе (- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)*

В I-типе ЭЭГ отмечалось регулярный альфа-ритм, отчетливо модулированный, имел четкие между зональные дифференциации, и наибольшая амплитуда регистрировалась в затылочной области (O1, O2). Однако, в передних отделах коры отмечалось снижение амплитуды α -ритма. Гиперсинхронный II-тип также превалировал в сравнительной группе, но не имел статистически достоверной разницы с 1-п/группой, однако регистрировался на 2,6 раза чаще по сравнению с 2-п/группой ($p < 0,05$). Он отличался усилением синхронизации биопотенциалов, в основном частыми регулярными колебаниями α -ритма, а иногда β -активности по всем отделам головного мозга. Хотя, данный тип имел свою универсальную характеристику, он отличался по некоторыми специфическими показателями между группами, так как, в 1-п/группе превалировал слабо-модулированный, мало проявляемый региональным отличием α -ритм с потерей быстрой и медленной активности, регулярная β -активность имел заниженную амплитуду, тогда как, в 2-п/группе преобладал регулярная β -активность с высокой амплитудой при отсутствии межрегиональных различий, интерпретирующие как значительно нарушенное

ЭЭГ, которая объясняется снижением стимулирующих воздействий ретикулярной формации на кору головного мозга. Десинхронный III-тип ЭЭГ наиболее характерным был в основной группе, в обеих п/группах, без статистически достоверной разницы, однако имел значительную разницу по отношению к сравнительной группе, так как данный тип регистрировался на 3,5 раза чаще в 1-п/группе ($p < 0,001$) и на 4 раза чаще в 2-п/группе относительно сравнительной группы ($p < 0,001$). Десинхронный III-тип ЭЭГ проявлял себя низкоамплитудной биоэлектрической активностью биопотенциалов с резким уменьшением количества α -волн, тогда как, отмечался умеренное увеличение амплитуды β -волн. Десинхронизации α -активности, по-видимому связано с усилением активирующих действий ретикулярной формации. Выраженный дезорганизованный- IV тип ЭЭГ был характерным в основной группе, в обеих п/группах, без статистически достоверной разницы, однако в сравнительной группе данный тип регистрировался всего лишь у 4,8% больных. IV тип ЭЭГ отличался дезорганизацией α -ритма по частоте, амплитуде, форме и такой извращенный альфа-ритм имел своё превалирование во всех долях головного мозга. В тоже время определялся β -активность с повышенной амплитудой, но с низкой частотой колебания, в частности в 2-п/группе отмечались появление пиков, острых волн, вспышек в различных частях головного мозга. Изменение биопотенциалов в таком виде, объясняется микроструктурными поражениями различных регионов мозга, особенно коры, что, по-видимому, было связано с нарушением микроциркуляции головного мозга, приводящее к нарушению метаболизма, нейротрофической и нейропластической деятельности. Грубый дезорганизованный V-тип ЭЭГ регистрировался исключительно в основной группе, но соотношение между п/группами имел различие, он отмечался на 4,4 раза чаще во 2-п/группе сравнительно к 1-п/группе ($p < 0,001$). Для V-типа ЭЭГ было характерно очень слабой регистрацией α -ритма, отмечается преобладание θ -, δ -активности. Обычно

такое колебание всех биопотенциалов без чёткой последовательности, свидетельствует об органическом поражении головного мозга.

При анализе фоновой записи каждой исследуемой группы, мы изучали амплитуды, регулярность, активность биопотенциалов. Так, в сравнительной группе мы наблюдали изменения амплитуды альфа-ритма, которые характерны для организованного I-типа ЭЭГ (табл. 20).

Таблица 20

**Качественные особенности биоэлектрической активности
головного мозга при ХБП**

Биоэлектрическая активность	Сравнительная группа (n=42)		Основная группа (n=188)			
			1-п/группа (n=86)		2-п/группа (n=102)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Фоновые пароксизмы	0	0	7	8,1	11	10,8*
Фотопароксизмы	4	9,5	12	15,1**	17	16,7**
Г/вентиляционные пароксизмы	5	11,9	18	20,9**	26	25,5***
Билатеральные вспышки	0	0	6	6,9	9	8,8

Примечание: - достоверно относительно к сравнительной группе (- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)*

В сравнительной группе (42/100) выявили легкое снижение амплитуды альфа-ритма с превалированием быстрых волн и сглаженностью межрегиональных дифференциаций. Фоновые пароксизмы не регистрировались. При ритмичной фотостимуляции количество больных с фотопароксизмальной активностью отмечалось у 4 (9,5%) больных, на частотах 20-24 Гц. При проведении пробы с гипервентиляцией (ГВ) выявлялась пароксизмальная активность у 5 (11,9%) больных. Было зарегистрировано единичные высокоамплитудные α -, β - волны, доминирующие

в основном лобно-височных отделах с увеличением синхронизации биоэлектрической активности.

В 1-п/группе из основной группы отмечалось значительное уменьшение амплитуды альфа-ритма, медленные волны имели свои превосходства над быстрыми волнами, в тоже время определялись единичные патологические волны без региональных отличий. Пароксизмальную активность отмечали у 8,1% больных, он отмечался на 1,5 раза реже от 2-п/группы. Проба с фотостимуляцией показало выявление фотопароксизмальной активности у 15,1% больных, встречаясь на 3 раза чаще по отношению к сравнительной группе ($p < 0,01$), почти сходную картину наблюдали и при проведении пробы с гипервентиляцией, гипервентиляционные пароксизмы отмечались на 3,6 раза чаще относительно к сравнительной группе ($p < 0,001$), встречаясь у 20,9% больных. В данной группе больных также при фоновой записи определялись билатеральные вспышки с высоко амплитудными α - и θ -волнами, отмечалось выраженная β -активность. Билатеральные вспышки в частности регистрировались в височных и лобных отделах головного мозга.

Фоновая запись ЭЭГ во 2-п/группе показало значительное уменьшение количества альфа-волн, с появлением низко амплитудных альфа-ритмов, одновременно отмечалось повышение количества низкоамплитудной β - и θ -ритмов, отмечались хаотично расположенные патологические волны без четких региональных различий и доминировали медленные волны. Фоновые пароксизмы имели свою привилегию, отмечаясь на 1,5 раза чаще по отношению к 1-п/группе. Появление фотопароксизмальной активности во 2-п/группе тоже имел свои статистические отличия, он превалировал по частоте проявления от 1-п/группе на 1,4 раза, тогда как от сравнительной группе на 4,2 раза ($p < 0,001$). Во время проведения гипервентиляционной пробы пароксизмальная активность регистрировалось у 14,7% больных, она имела превосходство над 1-п/группой на 1,4 раза, относительно к сравнительной группена 5,2 раза ($p < 0,001$). Выше указанные пароксизмальные явления, в

основном были локализованы в лобных и лобно-височных областях головного мозга. В данной группе тоже отмечались единичные билатеральные вспышки, которые встречались на 1,5 раза чаще по отношению к 1-п/группе.

Согласно вышесказанным результатам, можно сделать вывод, что легкие изменения в биоэлектрической активности были характерными для больных группы сравнения. Пароксизмальный тип ЭЭГ превалировал в основной группе, который доказывает дисфункцию мозговой деятельности больше во 2-п/группе. Было выявлено нарушение зональной четкости биоэлектрической активности мозга в основной группе, которая указывало об уменьшении функциональной активности нейронов, вследствие нарушения микроциркуляции головного мозга, приводящая к гипоксии нейронов.

§4.5. Характеристика методов нейровизуализации головного мозга при ХБП

По результатам проведенных исследований можно констатировать на то, что кроме особенностей течения сосудистого процесса, происходящего в сосудистых бассейнах головного мозга и ренальных артерий, в развитии неврологических расстройств при ХБП немаловажную роль играет локализация и объем поражения вещества мозга на фоне перфузионной недостаточности. Результаты нейровизуализационных данных оценивались по шкале Fazekas, который показывает микроваскулярные изменения в белом веществе мозга, а также степень и локализацию структурного повреждения вещества мозга. Нейровизуализационное обследование было проведено всем 230 больным. В основном акцентировали на МР-признаков, присущих сосудистому поражению вещества головного мозга, т.е., расширение конвекситальных ликворных пространств, единичные и множественные очаговые изменения белого вещества головного мозга дистрофического и постишемического характера, очаги глиоза и единичные лакунарные кисты в базальных ганглиях, таламусе и стволе мозга, перивентрикулярный

лейкоареоз. Следует отметить, что выявляемые МР-признаки демонстрируют церебральную перфузионную недостаточность, которая обычно развивается после уменьшения уровня церебральной ауторегуляции вследствие повышения периферического сосудистого сопротивления магистральных артерий головы.

В сравнительной группе повышение МР-сигнала в лобной доле отмечалось у 6 (14,3%) больных, тогда как, повышение МР-сигнала в лобной, теменной и затылочной области наблюдалось у 36 (41,8%) пациентов 1-п/группы и у 61 (59,8%) больных 2-п/группы. По шкале Fazekas (максимальный 6 баллов) в сравнительной группе повреждение перивентрикулярной области выявлено по типу «шапочек» или линейные «карандашные» очаги, который соответствует 1 баллу наблюдался у 3 (7,14%) больных, по типу «облачка», который равен 2 баллам по шкале Fazekas отмечалось у 2 (4,8%) больных. В данной группе не было выявлено повреждения глубокого белого вещества, т.е., Fazekas 0 баллов.

В 1-п/группе по шкале Fazekas выявлено 2-3 балла, т.е., отмечался единичные повреждение перивентрикулярной области (2 балла) у 12 (13,9%) и по множественные перивентрикулярные очаги (1 балл) очаги у 9 (10,4%) больных, а также у 23 (26,7%) больных регистрировался повреждение глубокого белого вещества по типу точечные очаги(1 балл).

В 2-п/группе отмечались более глубокие структурные повреждения головного мозга, соответственно с повышением баллов шкалы Fazekasa. У 29 (28,4%) больных выявлен распространение повреждения перивентрикулярной области в глубокое белое вещество, т.е., 3 балла, у 32 (31,4%) больных отмечались повреждение глубокого белого вещества в виде очагов, имеющих тенденцию к слиянию (2 балла). У 31 (30,4%) больных наблюдался МР-признаки по шкале Fazekas по типу точечные очаги (1 балл).

При анализе наблюдаемых патологических картин на МРТ среди 3-х обследованных групп, выявлено, что единичные субкортикальные очаги

гиперинтенсивности в наибольшем количестве отмечались в 1-п/группе превышая по встречаемости от сравнительной группы в 3 раза ($p < 0,001$). Единичные перивентрикулярные очаги гиперинтенсивности также встречались чаще в 1-п/группе доминируя в 2 раза от сравнительной ($p < 0,05$). Множественные субкортикальные очаги гиперинтенсивности наблюдались с преобладанием во 2-п/группе по сравнению к 1-п/группе, превышая в 3 раза ($p < 0,01$), тогда как множественные перивентрикулярные очаги гиперинтенсивности в 4,5 раза превышали по частоте выявления в 2-п/группе относительно к 1-п/группе ($p < 0,001$). Расширение боковых желудочков наблюдались исключительно в 2-п/группе (табл.21).

Следует отметить, что выявляемые очаги энцефаломалации имели корреляционную связь с неврологической очаговой симптоматикой у больных 2-п/группы.

Таблица 21

МРТ-признаки головного мозга среди обследованных групп

МРТ признаки	Срав. группа (n=42)		Основная группа			
			1-п/группа (n=86)		2-п/группа (n=102)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Единич.субкортикальной очаги гиперинтенсивности	3	7,1	18	20,9***	16	15,6*
Единич.перивентрик. очаги гиперинтенсивности	3	7,1	11	12,8*	9	8,8
Множ.субкортик.очаги гиперинтенсивности	-	-	7	8,1	24	23,5***
Множ.перивентрик.очаги гиперинтенсивности	-	-	4	4,6	21	20,6***
Расширение боковых желудочков	-	-	-	-	7	6,9

Примечание :-достоверно относительно к сравнительной группе (- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)*

Следуя вышеизложенным, можно констатировать, что нейровизуализационные патологические признаки в головном мозге наблюдались в той или иной степени во всех трёх обследуемых группах,

однако соотношение между группами имели статистически достоверные отличия, т.е., во 2-п/группе они имели целый арсенал патологических картин по сравнению к 1-п/группе. А аргументацией данных признаков является эндотелиальная дисфункция сосудов головного мозга. Именно сосудистая дисфункция может привести к формированию очагов энцефаломалиции, лейкоареоза и в конце концов к развитию дисциркуляторной энцефалопатии. Согласно вышесказанному можно утверждать, что ХБП является немаловажным фактором риска для формирования разного вида структурных повреждений головного мозга, непосредственно действуя сосудистую систему. В неврологическом осмотре он проявляется в виде неврологических очаговых симптомов, психоэмоциональных дисфункций и вегетативных расстройств.

§4.6. Особенности результатов биохимических анализов крови при неврологических осложнениях у больных с ХБП.

Как говорилось в предыдущих параграфах, ХБП в начальных стадиях не проявляет себя никакими либо признаками, но тихо начинает повреждать другие органы, и мозг в данном случае является главной мишенью. Поэтому перед нами была поставлена цель изучить ранние маркёры для выявления начальных почечных патологий и их взаимосвязь с развитием неврологических расстройств. В данном случае биохимические показатели имели немаловажную роль. Всем больным был проведён забор крови на креатинин, мочевины, холестерин, сахар, СКФ, цистатин-С (табл. 21).

В данном случае каждый биохимический показатель имеет свою практическую значимость, так к примеру, креатинин является одним немаловажным маркером при оценке функции почек, тогда как мочевины является маркером, который показывает состояние общего обмена белков, мочевины играет ключевую роль в обмене азота и выведении аммиака из организма, тем самым сохраняя азотное равновесие в организме,

предотвращает накопление аммиака, который является токсичным для нервной системы.

Таблица 21

Биохимические результаты среди обследованных групп

Биохимические показатели	Срав. группа (n=42)		Основная группа			
			1-п/группа (n=86)		2-п/группа (n=102)	
	C1, A1 (n=31)	C2, A1 (n=11)	C2, A1 (n=59)	C3a A2 (n=27)	C2, A1 (n=35)	C3a A3 (n=67)
Глюкоза, ммоль/л	4,08±0,3	4,6±0,6	5,2±0,7	5,8±0,8	7,2±1,1*	6,4±1,2*
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,4	4,8±0,3	5,2±0,3	5,9±0,5	5,6±0,5	6,8±0,6*
Креатинин, мкмоль/л	82,8 ±6,2	94,5 ±5,4	98,2±5,7	112 ±4,2*	105,6±7,7	118±5,2*
Цистатин-С, мг/л	0,9 ±0,04	1,4 ±0,03	1,5±0,02	2,5 ±0,04*	1,9±0,06*	2,6±0,04 *
Мочевина, ммоль/л	5,7±0,4	8,8±0,3	9,2±0,3	11,3±0,5*	9,8±0,5	15,6±0,6 *
СКФ,мл/мин/1,73 м ²	105±6,2	82,6±6,2	81,2±4,6	54,5±5,6*	78,1±4,1*	50,4±4,3 *

Примечание :-достоверно относительно к сравнительной группе (- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)*

Согласно таблице 21, в сравнительной группе биохимические показатели были практически в пределах нормы у больных с стадией C1 и A1, тогда как у пациентов с стадией C2 и A1 той же группы данные показатели незначительно превышали без статистически достоверной разницы. Среди них цистатин С и мочевины были на 1,5 раза больше у больных с C2 и A1, тогда как СКФ был на 1,3 раза выше у больных с C1 и A1. Стоит отметить, что уровень мочевины и креатинина непосредственно связаны с питанием (высококалорийная еда с высоким содержанием белка), с массой тела и физической нагрузкой пациента, тогда как цистатин С не зависит от выше перечисленных факторов, поэтому при оценке состояния функции почек

уровень цистатина С имеет большую диагностическую ценность, чем другие вышеперечисленные маркёры.

В 1-п/группе в результатах была иная картина, уровень показателей имел статистически достоверную разницу относительно к сравнительной группе ($p < 0,05$). Более того, в разрезе стадий ХБП имеющих в данной п/группе тоже имелись некоторые различия. И более достоверная разница отмечалась среди маркёров цистатин С и СКФ, это было логично, поскольку уровень СКФ измерялась по уровню цистатина С. Так, к примеру, в данной п/группе у больных с стадией ХБП С3а и А2 показатели цистатина С превышали на 1,7 раза сравнительно у больных с стадией ХБП С2 и А1 на той же группы ($p < 0,05$). Однако, при сравнении результатов 1-п/группы с сравнительной группой, уровень цистатина С превалировал на 2,8 раза у больных с С3а и А2 относительно С1 и А1 из сравнительной группы ($p < 0,01$). Показатели СКФ тоже имели достоверные различия между стадиями ХБП в 1-п/группе. Так, в стадии С3а и А2 СКФ был ниже относительно С2 и А1 на 1,5 раза ($p < 0,05$). Однако, по отношению сравнительной группе СКФ был снижен на 2 раза. Отмечалось отрицательная корреляция с результатами цистатина С и СКФ, т.е., по мере увеличения стадий ХБП, увеличивалась уровень цистатина С, но снижалась степень СКФ. Уровень сахара и холестерина в данной подгруппе превышали на 1,4 и на 1,3 раза соответственно относительно к сравнительной группе. Креатинин в крови был на 1,3 раза больше в 1-п/группе по отношению к сравнительной группе, однако результаты мочевины превышали на 2 раза в данной группе относительно к сравнительной ($p < 0,05$).

В 2-п/группе значительные различия также имелись по результатам цистатина С и СКФ. Так к примеру, уровень цистатина С был на 1,9 раза выше сравнительно 1-п/группе ($p < 0,05$) и на 3 раза выше относительно к сравнительной группе ($p < 0,01$). Результаты СКФ был снижены на 1,6 раза по сравнению к 1-п/группе и на 2,1 раза по отношению к сравнительной группе ($p < 0,05$). Результаты мочевины в крови также были схожими с СКФ превышая

на 1,6 раза от 1-п/группы и на 2,7 раза выше относительно сравнительной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, по выше представленным результатам, можно сделать вывод, что для раннего выявления ренальной патологии наиболее чувствительными маркерами являются цистатин С и СКФ, имея между собой отрицательную корреляционную связь по степени нарастания стадий ХБП.

§4.7. Роль BDNF – нейротрофического фактора в развитии неврологических осложнений при ХБП

В современной неврологии на сегодняшний день большое внимание уделяется к потенциальным функциям нейротрофических факторов в качестве нейропротекторов. Эти факторы влияют на дифференцировку, рост, выживание и гибель нейронов. Они играют значительную роль для нормальной деятельности головного мозга, центральной нервной системы, и высшей нервной деятельности в том числе. Среди представителей семейства нейротрофических факторов или так называемых нейротрофинов является – BDNF (brain derived neurotrophic factor).

В данной работе было проведена оценка изменений уровня BDNF у больных с ХБП и влияния его на развитие неврологического и когнитивного дефицита, и поскольку функциональная способность сосудистой системы головного мозга и ренальных сосудов практически идентичны, и как было сказано выше – малейшие изменения в ренальной системе может повлиять на функцию головного мозга, особенно высшей корковой деятельности, тем более, что доплерография экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга и функциональная проба данной методики нам доказали имеющиеся патологические изменения и дисфункцию ауторегуляции сосудов головного мозга. В связи с чем, мы решили изучить возможную взаимосвязь некоторые биохимические показатели головного мозга и почек для подтверждения результатов, полученных по

инструментальным исследованиям. Провели корреляционную связь между некоторыми полученными данными, которая способствовала ранней диагностике патологии ЦНС при ХБП.

При исследовании количественного содержания нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке периферической крови у пациентов в разных стадиях ХБП, получены следующие результаты: у пациентов в сравнительной группе с С1-А1 стадией ХБП содержание BDNF в составил $868,6 \pm 11,3$ пг/мл, тогда как, с С2, А1 стадией $786,7 \pm 6,5$ пг/мл. В 1-п/группе показатели BDNF были на 1,4 раза ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, тогда как, в 2-п/группе результат нейротрофического фактора был снижен на 1,7 раза у больных с стадией ХБП С2, А1 и на 1,8 раза с стадией ХБП С3а-А2 ($p < 0,05$), т.е., по мере усугубления патологического процесса в почках, пропорционально снижается уровень нейротрофического фактора, что, на наш взгляд, является показателем степени гипоксически-ишемического поражения головного мозга при ХБП (рис. 22).

Таблица 22

Показатели количественного содержания нейротрофического фактора сыворотки крови у обследованных групп

Группа пациентов	Стадии ХБП	BDNF (пг/мл)
Гр. сравнения (n=42)	С1-А1	$868,6 \pm 11,3$
	С2, А1	$786,7 \pm 6,5$
1-п/группа (n=86)	С2, А1	$638,1 \pm 12,4$
	С3а А2	$587,8 \pm 10,4^*$
2-п/группа (n=102)	С2, А2	$512,4 \pm 13,5^*$
	С3а-А3	$436,7 \pm 14,6^{**}$

Примечание: - достоверно относительно сравнительной группе (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)

Далее, было проведено сравнение показателей нейротрофического фактора и почечных маркёров, таких как, Цистатин-С, скорость клубочковой

филтрации, мочевины и креатинин. Во время сопоставления данных показателей, были выявлены интересные факты. Перечисленные маркёры имели статистически достоверные результаты по стадиям ХБП и по мере увеличения стадий ХБП, менялись и результаты биохимических показателей и пропорционально к этим менялась и результаты BDNF. Показатели мочевины, креатинина и цистатина-С повышались по мере увеличения стадий ХБП, тогда как уровень СКФ снижалась. Стоит отметить, что уровень мочевины и креатинина в какой-то степени зависят от физической нагрузки, от рациона питания (употребление высококалорийных белковых продуктов), имея тенденцию к нарастанию показателей. Однако, цистатин-С считается чувствительным почечным маркёром, потому что его концентрация никак не связано выше перечисленными факторами (табл.23).

Таблица 23

Сравнительный анализ между показателями нейротрофического фактора и почечными маркерами

Биохимические показатели	Срав. группа (n=42)		Основная группа			
			1-п/группа (n=86)		2-п/группа (n=102)	
	C1, A1 (n=31)	C2, A1 (n=11)	C2, A1 (n=59)	C3a A2 (n=27)	C2, A1 (n=35)	C3a A2 (n=67)
BDNF, (пг/мл)	868,6±7,3	786,7±6,5	638,1±5,4	587,8±4,4	512,4±3,5*	436,7±6,6*
Цистатин-С, мг/л	0,9 ±0,04	1,4 ±0,03	1,5±0,02	2,4 ±0,04**	1,9±0,06*	2,6±0,04*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	105±6,2	82,6±6,2	81,2±4,6	54,5±5,6*	78,1±4.1*	50,4±4.3*
Мочевина, ммоль/л	5,7±0,4	8,8±0,3	9.2±0.3	11,3±0,5*	9,8±0.5*	15,6±0,6*
Креатинин, мкмоль/л	82,8 ±6,2	94,5 ±5,4	98,2±5.7	112 ±4,2	105,6±7,7*	118±5.2*

Примечание:- достоверно относительно сравнительной группе (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)

Согласно табл. 23, в 1-п/группе Цистатин-С повышался на 3 раза ($p<0,01$), мочевины на 1,7 раза и уровень креатинина на 1,5 раза ($p<0,05$), при снижении СКФ на 2 раза ($p<0,05$) относительно к сравнительной группе, тогда как, BDNF снижался на 1,5 раза ($p<0,05$). Стоит отметить, что уровень креатинина хотя и увеличился на 1,5 раза, но его показатели были равны с высокими показателями нормы. В 2-п/группе наблюдалась практически идентичная картина уровня повышения Цистатин-С ($p<0,05$), мочевины ($p<0,05$) и креатинина ($p<0,05$) при снижении СКФ на 2 раза ($p<0,05$).

При анализе уровня альбуминурии среди обследованных групп, в сравнительной группе выявлено только А1, в 1-п/группе А1 и А2, в 2- п/группе А2 и А3 (табл.4.17). при сравнении нейротрофическим фактором, выявлено что, при увеличении уровня альбуминурии снижается уровень BDNF и именно, уровень альбуминурии указывает на степень выраженности когнитивной дисфункции, вследствие развития эндотелиальной дисфункции.

Таблица 24

Анализ уровня альбуминурии среди обследованных групп

Показатель	Срав.группа (n=42)	Основная группа			
		1-п/группа (n=86)		2-п/группа (n=102)	
	A1	A1 (n=59)	A2 (n=27)	A2 (n=35)	A3 (n=67)
Альбуминурия мг/в сутки	14,6±3,2	18,3±4,4*	68,7±2,9**	97,6±3,7***^^	324,6±4,3***^^

Примечание: *-относительно сравнительной группе значимы (*- $p<0,05$, **- $p<0,01$), **- $p<0,01$); ^-к 1-п/группе значимы (^- $p<0,05$, ^^- $p<0,01$, ^^^- $p<0,001$)

При проведении корреляционного анализа выявлено, что отмечается прямая сильная корреляционная связь между количественным содержанием BDNF и скоростью клубочковой фильтрацией (СКФ) ($r=0,84$) (рис.4.1)

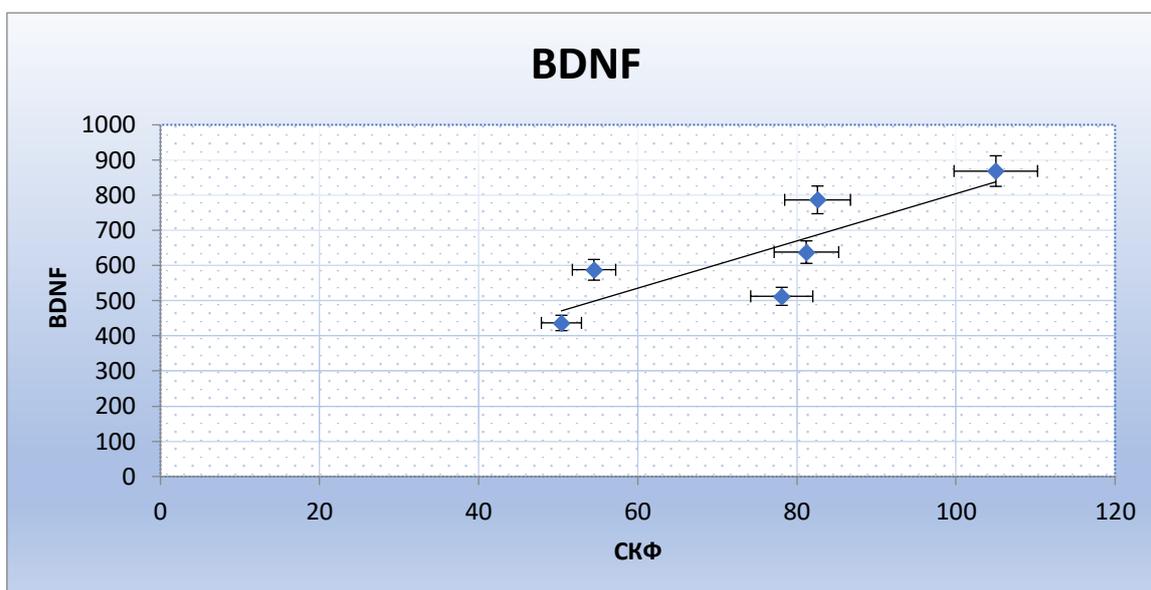


Рис. 7. Корреляционная связь количественного показателя BDNF (пг/мл) с показателем скорости клубочковой фильтрации ($r= 0,84$).

Тогда как, с уровнем Цистатина-С наблюдалось обратная корреляционная связь ($r=-0,88$) (рис.4.2). Стоит отметить, что по мере усугубления почечной функции ухудшается и функция головного мозга, такие как, нейропластические, нейротрофические, адаптационные свойства нейронов и в случаи малейшей гипоксии развивается ишемизация и гибель нейронов, развивая в разной степени субатрофические проявления в головном мозге.

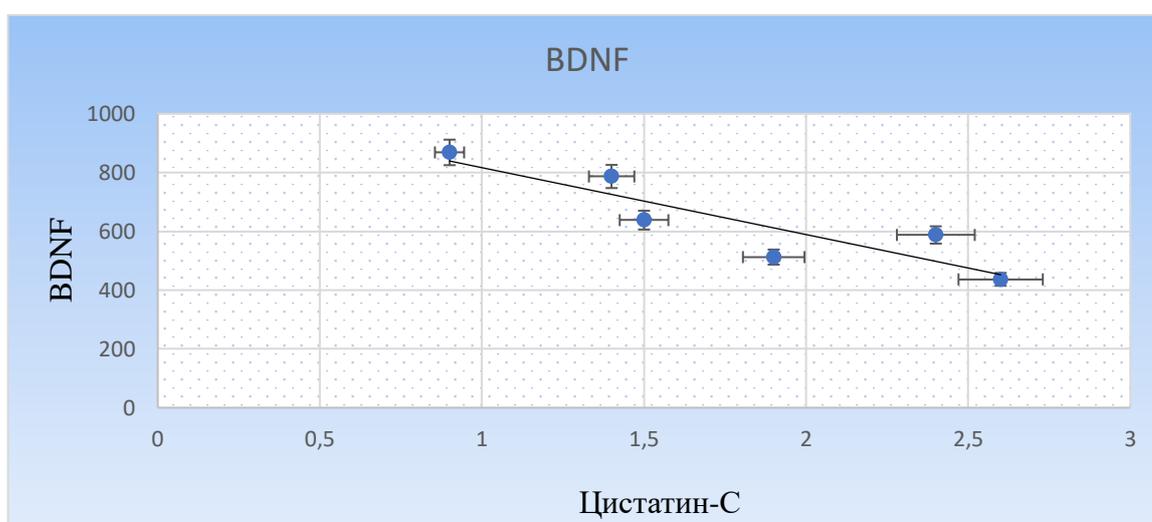


Рис. 8. Корреляционная связь количественного показателя BDNF (пг/мл) с уровнем цистатина С ($r= -0,88$)

Также количественный показатель BDNF имел обратную корреляционную связь с креатинином ($r=-0,65$) и с альбуминурией ($r=-0,76$) демонстрируя, что по мере увеличения количественного показателя креатинина и альбуминурии пропорционально уменьшается показатель нейротрофического фактора (рис.4.3). Исходя из выше указанных, следует, что количественные показатели мочевины, креатинина, цистатин-С и альбуминурии имеют обратную корреляционную связь с BDNF, тогда как уровень СКФ показывает прямую корреляционную связь с нейтрофическим фактором.

Полученные в работе данные свидетельствуют о снижении количественного содержания фактора роста нервов в сыворотке периферической крови пациентов с ХБП что, на наш взгляд, является индикатором гипоксии нейронов головного мозга. В подтверждение этому выявлена корреляционная зависимость количественных показателей BDNF с клинической оценкой когнитивного дефицита по шкале Адденбрука.

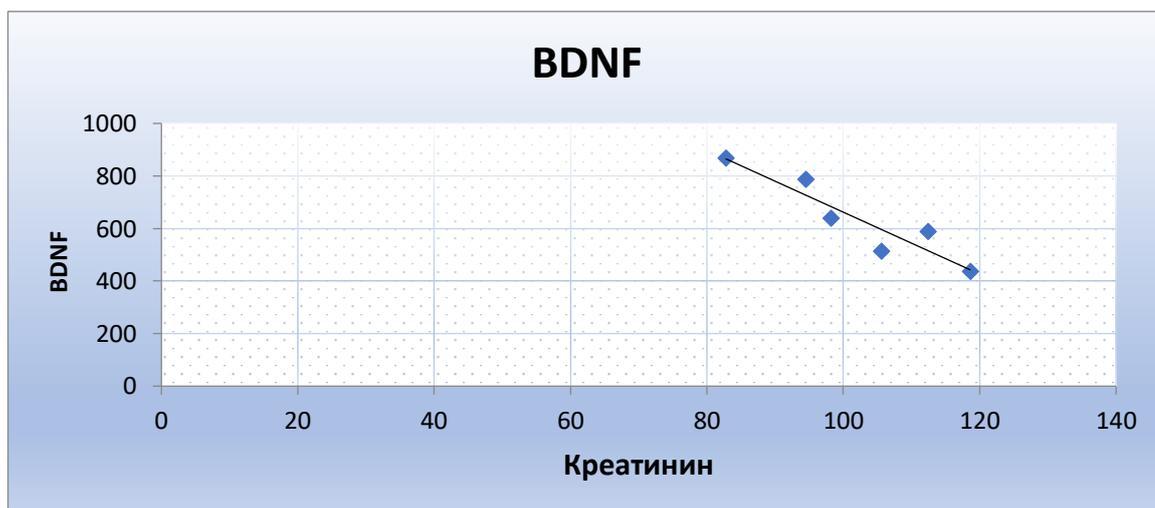


Рис. 9. Корреляционная связь количественного показателя BDNF (пг/мл) с креатинином в крови($r= -0,65$)

Не зависимо от возрастной категории, т.е., у пациентов молодого, а также у пациентов среднего возраста наблюдалась положительная корреляционная связь с количественным показателем нейротрофического фактора. Так как, по мере уменьшения баллов по шкале Адденбрука уменьшалась и

количественный показатель BDNF ($r=-0,72$). Следует отметить, что у пациентов с выраженной депрессией и тревогой также наблюдался снижение показателей BDNF, указывая на снижение адаптационной функции головного мозга.

По данным ультразвуковой доплерографии экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга выявлены интересные факты, имелась определенная особенность среди обследованных групп, т.е., во всех исследуемых сосудистых бассейнах отмечалось повышение эластико-тонических свойств, где доминировала 2-п/группа по сравнению с 1-п/группой ($p<0,05$), и группой сравнения ($p<0,01$). Наблюдалась обратная корреляционная связь между максимальной систолической и диастолической скоростью кровотока с индексами резистентности и упруго-эластичности, т.е., по мере уменьшения ЛСК увеличивается индексы Пурселло, Гослинга и Стюарта. Для оценки ауторегуляторных свойств сосудов головного мозга определяли коэффициент Овершута (КО), где значимое снижение КО ($N=1,23-1,54$), который доказывает на достоверное снижение резервных и адаптационно-компенсаторных способностей мелких сосудов головного мозга, тем самым повышение индекса резистивности Пурселлота (RI) ($N=0,57-0,67$), индекс пульсации Гослинга (PI) ($N=1,05-1,17$) и систоло-диастолического индекса в исследуемых кровеносных бассейнах доказывало повышение периферического сопротивления, ухудшение упруго-эластических свойств в исследуемых сосудистых бассейнах, прогнозируя развитие почечно-обусловленную энцефалопатию или хроническую ишемию мозга со всеми последующими неврологическими проявлениями – когнитивные дисфункции, психо-эмоциональные нарушения и вегетативные расстройства.

По данным дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов обнаружено незначительные атеросклеротические бляшки, где высокий процент данного явления объясняется с наличием сопутствующей патологией,

таких как, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет. Следует отметить, что данные результаты не имели явных достоверных различий в количественном отношении, но имели статистическую разницу в качественном отношении между сравнительной группой, отмечая наличие шероховатости, легкой деформации интима-медиа, которые влияют на снижение кровотока, что конечно, не проходит без участия сопутствующей патологии.

По данным ультразвуковой доплерографии ренальных сосудов выявлено, что индексы Пурселло, Гослинга и индекс Стюарта в исследуемых сосудах увеличивались, указывая на эндотелиальную дисфункцию, за счёт которого уменьшается скорость кровотока и повышается резистентность в ренальных артериях. Отмечалась прямая корреляционная связь между показателями экстракраниальной и интракраниальной доплерографией с результатами доплерографии ренальных артерий. По мере усугубления патологического процесса в почках одновременно снижается ЛСК как церебральных, так и ренальных сосудов, следовательно, повышается индексы резистентности, пульсации и систоло-диастолический индекс в обоих органах параллельно, показывая тесную взаимосвязь между ними.

При изучении функционального состояния биоэлектрической активности головного мозга определили, что легкие изменения биоэлектрических потенциалов были характерными для больных группы сравнения. Пароксизмальный тип ЭЭГ превалировал в основной группе, демонстрируя дисфункцию мозговой деятельности больше во 2-й группе ($p < 0,05$). Было выявлено нарушение зональной четкости биоэлектрической активности мозга в основной группе, которая указывало об уменьшении функциональной активности нейронов, вследствие нарушения микроциркуляции головного мозга, приводящая к гипоксии нейронов.

По данным МРТ выявлено, что патологические признаки в головном мозге наблюдались в той или иной степени во всех трёх обследуемых группах, однако соотношение между группами имели статистически достоверные

отличия, т.е., во 2-п/группе они имели целый арсенал патологических картин по сравнению к 1-п/группе ($p < 0,01$). А аргументацией данных признаков является эндотелиальная дисфункция сосудов головного мозга, которая развивается при ХБП, тем самым являясь фактором риска для формирования разного вида структурных повреждений головного мозга, непосредственно действуя сосудистую систему.

По данным лабораторных методов исследования было проведено сравнение показателей нейротрофического фактора и почечных маркёров, таких как, Цистатин-С, СКФ, мочевины и креатинина. Перечисленные маркёры имели статистически достоверные результаты по стадиям ХБП и по мере увеличения стадий ХБП, менялись и результаты биохимических показателей и пропорционально к этим менялась и результаты BDNF. Показатели мочевины, креатинина, цистатина-С и альбуминурии повышались по мере увеличения стадий ХБП, тогда как уровень СКФ снижалась. Стоит отметить, что уровень мочевины и креатинина в какой-то степени зависят от физической нагрузки, от массы тела, от рациона питания (употребление высококалорийных белковых продуктов), имея тенденцию к нарастанию показателей. Однако, цистатин-С считается чувствительным почечным маркёром, потому что его концентрация никак не связано с выше перечисленными факторами. Отмечалась обратная корреляционная связь с количественным показателем BDNF и с мочевиной, креатинином и цистатином-С, тогда как выявлено прямая корреляция между BDNF и СКФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП продолжает занимать лидирующие позиции среди причин смертности во всем мире из-за увеличения факторов риска ХБП. Этиология ХБП варьируется по разному и зависит как первоначальным поражением самих почек, так и выявляется коморбидность с другими нозологиями как, сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, но несмотря на этиологические факторы ХБП всегда сопровождается неврологическими осложнениями, которая включает в себе как ЦНС, так и ПНС. Синюхин В.Н. и соавторы (2017) утверждают, что при ХБП патологические изменения мозговых сосудов встречаются в 10 раз чаще, чем у больных без почечной патологии. Среди пациентов ХБП додиализного этапа риск развития как ишемического, так и геморрагического инсульта значительно выше, но всё же ишемический инсульт по частоте встречаемости превалирует по отношению к геморрагическому. Кроме этого, головной мозг у больных с ХБП постоянно подвергается воздействию уремической интоксикации.

Последнее 10 лет учёные все больше и больше стали уделять внимание к изучению ХБП и к неврологическим расстройствам, развивающимся вследствие данного заболевания. Однако, все ещё остаются открытыми вопросы, посвященные точной этиологии, патогенезу развития неврологических расстройств при ХБП, есть ли какая та взаимосвязь между этими двумя жизненно важными органами, так как, при развитии патологического процесса в одном органе, непременно развивается негативный процесс в другом. Почки и мозг очень тесно взаимосвязаны друг с другом. Однако, патогенез данной связи и структура патологического процесса остаются не до конца изученными. Очень мало работ посвящены ранним неврологическим осложнениям уже в начальных стадиях ХБП. Кроме того, отсутствуют работы по сравнительному анализу, комплексно проведенных клинико-неврологических, инструментальных, лабораторных методов исследования одновременно двух органов. Несмотря на целый

арсенал научных работ мировых учёных о гемодинамическом нарушении, вследствие которого развивается эндотелиальная дисфункция, всё ещё не решенными остаются вопросы о формировании когнитивной дисфункции на ранних стадиях ХБП даже у молодого возраста. Кроме того, лечение неврологических осложнений при ХБП в зависимости от стадии заболевания, до сих пор остаётся предметом споров, дискуссий и открыта для дальнейших исследований. Также несмотря на трудоёмкую работу зарубежных и отечественных учёных, убедились в наличии не только некоторых пробелов в вопросах терапии НЛН, но и отсутствия определённого алгоритма диагностики и лечения, в зависимости от степени ХБП.

Исходя из вышесказанного, представленная нами научная работа бесспорно является актуальной и может стать пусковым механизмом к решению вопросов ранней диагностики, прогнозирования и дифференцированной терапии к терапии неврологических осложнений при ХБП, и является своевременной для приоритетных направлений здравоохранения Республики Узбекистан.

В представленной нами научной работе поставлена цель, на основании чего чётко определены задачи. Для их решения нами было проведено детальное клинико-неврологическое, лабораторное и инструментальное исследование, изучены особенности проявлений неврологических осложнений при ХБП, и на основе полученных результатов предложена дифференцированная терапия направленная на лечение неврологических расстройств в зависимости от стадии ХБП.

Для решения вышеуказанных не до конца изученных вопросов нами было изучено 230 больных с начальными стадиями ХБП, наблюдавшихся в Бухарском областном многопрофильном медицинском центре, в Бухарском областном эндокринологическом диспансере и в многопрофильной клинике «Кахрамон-Рахимжон» г.Бухары с 2022 по 2024 гг.

Все 230 пациентов были разделены на 2 группы: к 1-группе отнесены пациенты с начальной стадией ХБП без неврологических осложнений, рассмотренные как группа сравнения – 42 (18,3%) пациента; к 2-группе отнесены пациенты с начальными стадиями ХБП, имеющие неврологические осложнения, которые рассмотрены как основная – 188 (81,7%) пациентов. В свою очередь основная, 2-группа пациентов разделена на 2 подгруппы: 1-п/группа с легкими неврологическими осложнениями – 86 (45,7%) пациентов, и 2-п/группа с умеренными неврологическими расстройствами – 102 (54,2%) пациента.

Возрастная категория больных была выбрана по классификации ВОЗ (2021), согласно которой определяется следующим образом: молодой возраст – 18-44 лет; средний возраст – 45-59 лет; пожилой возраст – 60-74 лет; старческий возраст – 75-90 лет; долголетие – 90 и старше. Исходя из выбранной патологии и цели нашего исследования – анализировать ранние неврологические расстройства при ХБП, и учитывая, что в более старшей возрастной группе развитие глубоких неврологических проявлений (когнитивные, сосудистые, психоэмоциональные) являются в основном физиологическим процессом, и связь их с ХБП представит не достоверные результаты нами была выбрана возрастная категория от 18 до 59 лет, т.е. молодой и средний возраст, при этом средний возраст обследованных в общей группе составил $43,6 \pm 3,4$ лет. Средний возраст 1-группы составил $41,8 \pm 1,28$ лет, 2-группы $51,8 \pm 2,32$ лет.

Больные были распределены по классификации Национального почечного фонда (National Kidney Foundation-(NKF)) и рабочей группы по улучшению исходов почечных заболеваний (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)) (2012), где стадии определяются по уровню скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²). Согласно данной классификации, начальные стадии заболевания определяются по уровню СКФ и были отмечены как С1 – начальная стадия, С2 – легкая стадия, С3а – средняя стадия.

Однако, ХБП всегда сочетается с альбуминурией, поэтому мы в наших исследованиях, для чёткой интерпретации состояния почечной функции, сочетали уровень СКФ и уровень градации альбуминурии. Так к примеру, в сравнительной группе С1- уровень СКФ составляет больше 90 мл/мин/1,73 м², тогда как А1 соответствует оптимальному или повышенному уровню альбуминурии (<10-29 мг/сутки), которая соответствует начальным стадиям ХБП. Основной контингент больных в 1-п/группе составили С2 (уровень СКФ незначительно сниженная, 60-89 мл/мин/1,73 м²) и альбуминурия А1, меньшая часть составили больные с стадией С3а-А2, где С3а (СКФ умеренно сниженная, т.е. 45-59 мл/мин/1,73 м²), тогда как градация альбуминурии высокая (30-299 мг/сутки). В 2-п/группе имелись стадии ХБП – С2 и С3а, тогда как уровень альбуминурии составлял А2 и А3, однако С3а-А3 встречался чаще сравнительно С2-А2.

В сравнительной группе (42/100%) наблюдали наличие ХБП С1-А1 стадию у 31 (73,8%) больного, тогда как, стадия С2-А1 наблюдалась у 11 (26,2%) пациентов, т.е. в данной категории больных основную часть составили пациенты с оптимальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), которая была не ниже >90 мл/мин. В 1-п/группе (86/100%) из основной выявляли более выраженные стадии ХБП, т.е., в стадии С2-А1 составили 59 (68,6%) пациентов, и в стадии С3а-А2– 27 (31,4%) пациентов. Как видно, в 1-п/группе превалировало количество пациентов с С2-А1 стадией в 2,2 раза, что имело статистическую достоверность ($p<0,05$). Во 2-п/группе (102/100%) из основной наблюдали С2-А2 стадию ХБП у 35 (34,3%) пациентов, и стадию С3а-А3 у 67 (65,7%) пациентов. Как видно, в данной подгруппе пациентов С3а-А3 было почти в 2 раза больше, чем с стадией С2-А2, т.е. 2-подгруппа отличалась более среднетяжелым клиническим течением ХБП по сравнению с 1-подгруппой ($p<0,05$).

По анализу литературных данных мы убедились, что ранние неврологические проявления выявляются у пациентов при начальных стадиях

хронической болезни почек, в то время как более глубокие и тяжелые неврологические проявления выявляются уже при развернутых стадиях заболевания. Несомненно, при таких подходах каждое научное исследование должно анализировать и доказывать подобную версию, и приводить данные на основе доказательной базы. Следует отметить, что начальные стадии ХБП встречались не только при изолированной патологии почек, но и при некоторых соматических патологиях, которые непременно приводят к нарушению патофизиологических функций мочевыделительной системы, а именно почек. Поэтому в первую очередь, в нашей работе при анализе по каждой группе выявили частоту встречаемости сопутствующих заболеваний, и выявлено, что среди всех сопутствующих заболеваний с достоверной разницей от других патологией встречались гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение II-III степени ($p < 0,001$).

При анализе субъективных неврологических симптомов, во всех исследуемых группах наиболее часто встречались симптомы головных болей (ГБ). По субъективным данным обследованных групп было проанализировано количественная и качественная интерпретация ГБ. С целью объективной оценки интенсивности ГБ было использовано Цифровая рейтинговая шкала для боли (Numeric rating Scale for pain (NRS)). Результаты данной шкалы демонстрировали, что интенсивность, длительность, частота возникновения ГБ достоверно увеличивалось по мере развития клинической картины ХБП. Так к примеру, в 2-п/группе он был на 2,6 раза больше относительно к сравнительной группе ($p < 0,01$) и на 1,5 раза сравнительно к 1-п/группе ($p < 0,05$). Стоит акцентировать, что среди субъективных признаков, ГБ во всех группах лидировала по частоте встречаемости при ХБП. Так к примеру, в сравнительной группе данный симптом превалирует на 3,7 раза относительно к вертиго и шуму в голове ($p < 0,001$) и на 2 раза по отношению к общей слабости и быстрой утомляемости ($p < 0,05$), которые имели 2-место по частоте встречаемости после ГБ, но общая слабость уступало быстрой утомляемости

без статистически достоверной разницы. таким образом, не зависимо от стадии ХБП среди субъективных симптомов с значимой статистической достоверностью доминировала ГБ и жалоба на быструю утомляемость, доказывая об процессе ишемизации сосудистого генеза на фоне ХБП.

При анализе объективных симптомов среди обследуемых групп, наиболее часто встречались псевдобульбарный, пирамидный и координаторные нарушения. Однако, в сравнительной группе данные синдромы выявлены при глубоком неврологическом осмотре, которые не имели статистически достоверных результатов. Кроме того, субъективных жалоб по отношению к выше перечисленным неврологическим синдромам не было выявлено, поэтому данную категорию больных мы включили в сравнительную группу, т.е. больные ХБП без неврологических осложнений. Тогда как, в основной группе среди 1-ой и 2-ой подгруппы их большую долю составил пирамидный синдром. В 1-п/группе он был на 1,7 раза больше от синдромов нарушения равновесия ($p<0,05$), на 2 раза больше от экстрапирамидных нарушений ($p<0,05$), и на 3 раза превышал от краниальных поражений ($p<0,01$). Во 2-п/группе также превалировал пирамидный синдром, однако, данный синдром не имел статистически достоверной разницы с координаторными нарушениями и псевдобульбарным синдромом, но имел превосходство по частоте встречаемости с экстрапирамидным синдромом на 2,4 раза и с краниальными невропатиями на 2,7 раза ($p<0,01$).

Для оценки когнитивной функции головного мозга мы в нашей работе выбрали Адденбрукскую шкалу оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III UK, Version A (2017), включающую в себя совокупность самых важных когнитивных доменов, таких как, внимание, память, речь, скорости вербальных ассоциаций и зрительно-пространственные функции. Следует акцентировать, что когнитивная функция головного мозга меняется с возрастом, потому что мозг физиологически будет стареть и учитывая, разницу в возрастной категории

обследованных больных, мы в нашей работе оценили когнитивную функцию по отдельности исходя от возраста пациентов. Соответственно, возрастная категория среди пациентов распределялась по классификации ВОЗ (2021). Первоначально, исследование проводилось у лиц молодого возраста (18-44 лет).

При категоризации количественных данных, по вышеизложенным нейрокогнитивным доменам, общая сумма в сравнительной группе составил 95,5 балла, тогда как в 1-п/группе 87,2 балла и в 2-п/группе 79,3 балла, где четко прослеживается тенденция к уменьшению общего балла по Адденбрукской шкале пропорционально к увеличению стадии ХБП, т.е. наблюдался обратная корреляционная связь между данными показателями. Учитывая молодой возраст пациентов, в сравнительной группе показатели были практически в пределах нормы и не наблюдалось чётко выраженной разницы между группами.

При категоризации количественных данных, среди групп среднего возраста нейрокогнитивные домены имели больше статистически достоверных различий по сравнению у обследованных групп молодого возраста. Сравнительная группа составила 90,6 балла, 1-п/группа 78,1 балла и 2-п/группа 66,8 балла, т.е., сравнительная группа превышала на 1,2 раза от 1-п/группы и на 1,4 раза от 2-п/группы.

Следуя вышеизложенным, можно констатировать, что картина когнитивных расстройств и спектр включённых нейрокогнитивных доменов отличались между обследованными группами и особенно данная дифференциация явно наблюдалось у лиц среднего возраста, свидетельствуя об проявляющихся расстройствах нейробиологических механизмов, участвующих в регуляции когнитивных процессов, под воздействием развивающихся патологических процессов в почках. Следует отметить, что у обеих возрастных категорий наблюдается чётко сформированная тенденция к уменьшению проявлений нейрокогнитивных доменов в ответ на увеличения

степени тяжести ХБП, демонстрируя обратную корреляционную связь между ними.

Как описывалось выше, когнитивная дисфункция проявляет себя параллельно с психоэмоциональными расстройствами, порой усугубляя друг друга. Поэтому, исходя из сказанных соображений, провели исследование психоэмоционального фона у всех 230 пациентов (136 мужчин и 94 женщин), с использованием шкалы DASS21 (Depression Anxiety Stress Scale-21) адаптированной, русской версии А.А. Золотаревой (2020). Данная шкала оценивает уровень депрессии, тревоги и стресса. В ходе работы выявлено, что по мере увеличения стадии ХБП, ярче проявляется психо-эмоциональные расстройства, однако, они имеют некие подъёмы и снижения между симптомами, по началу проявляя себя в начальных стадиях ХБП в виде тревоги, а затем симптомы меняются своими местами, и тревога в следующих стадиях ХБП уступает свое места депрессии, указывая на развитие энцефалопатии. Психоэмоциональная дисфункция усугубляет течение заболевания, нарушает нейропластичность мозга с развитием когнитивной дисфункции, снижением повседневной активности. Данная конструкция психических состояний ещё раз доказывает тесную взаимосвязь когнитивных расстройств с психо-эмоциональным состоянием больного, т.е., депрессия, тревога и когнитивный дефицит являются поведенческим проявлением головного мозга и интерпретируется, как единым клиническим симптомокомплексом.

Одним из часто встречающийся неврологическим расстройством при ХБП, является вегетативные дисфункции, которая развивается при хроническом действии определенного патологического фактора, а в нашем случае ХБП, приводящая к напряжению, в последующем к истощению центральных и периферических механизмов регуляции нервной системы, что вызывает нарушение баланса автономной нервной системы. Вегетативный дисфункции оценивались по опроснику Вейн, где они отмечались у 93,1%

больных в 1-п/группе, с преобладанием симпатикотонического типа на 6,3 раза от ваготонического ($p < 0,001$) и 95,% в 2-п/группе, с превышением также симпатикотонического типа на 7 раза от ваготонического ($p < 0,001$). Выраженность вегетативных расстройств зависела в основном от степени ХБП, чем выражена стадия, тем более выражены вегетативные нарушения. Различия по частоте встречаемости эйтонического и симпатотонического типов вегетативного тонуса между основной и сравнительной группами больных были статистически значимы ($p < 0,001$).

Для выбора дифференцированной терапии с целью улучшения кровоснабжения и питания головного мозга, требуется глубокое и тщательное изучение состояния гемодинамики церебральных сосудов, и поскольку как было сказано выше, что ряд работ было проведено об идентичности структуры сосудистой системы краниальных и ренальных сосудов, мы в нашей работе решили непосредственно сравнить сосудистую конструкцию этих двух органов и оценить параллельные изменения сосудов по мере развития ХБП и неврологических осложнений, в связи с чем, нами проведена оценка качественного и количественного анализа церебральных и ренальных сосудов с помощью УЗДГ у больных с начальными стадиями ХБП. Следовательно, по УЗДГ данным как интра-, так и экстракраниальных сосудов, отмечалось повышение эластико-тонических свойств, где доминировала 2-п/группа по сравнению с 1-п/группой ($p < 0,05$), и группой сравнения ($p < 0,01$). Наблюдалась обратная корреляционная связь между максимальной систолической и диастолической скоростью кровотока с индексами резистентности и упруго-эластичности, т.е., по мере уменьшения ЛСК увеличивается индексы Пурселло, Гослинга и Стюарта.

Повышение сосудистого сопротивления в определенных сосудистых бассейнах приведет к нарушению кровообращения соответствующего участка головного мозга, следовательно, развивающийся оксидативный стресс приводит к гибели нейронов. С целью предотвращения вышесказанных

патологических процессов, мы должны оценить уровень ауторегуляции церебральных сосудов. Для оценки ауторегуляторных свойств сосудов головного мозга определяли коэффициент Овершута (КО), где его нормальный показатель составляет 1,23-1,54.

При сравнении коэффициента Овершута в группе сравнения и в 1-й/группе отметили, что разница между ними составила 1,3 и 1,4 раза соответственно справа и слева, с превалированием в группе сравнения, при этом снижение КО было равно 30% и 27% (дехи sin) ($p < 0,05$), тогда как, при сравнении КО 2-подгруппе с группой сравнения, также, отмечалось снижение КО на 1,3 и 1,4 раза соответственно в правой и левой стороне. Подобная значимая разница между имеющимися кровотоками при функциональных пробах означала дисфункцию ауторегуляторной системы сосудов головного мозга при имеющейся ХБП, который доказывает на достоверное снижение резервных и адаптационно-компенсаторных способностей мелких сосудов головного мозга, прогнозируя развитие почечно-обусловленную энцефалопатию или хроническую ишемию мозга со всеми последующими неврологическими проявлениями – когнитивные дисфункции, психо-эмоциональные нарушения и вегетативные расстройства, что требовало неизбежной коррекции именно в начальных стадиях заболевания для предотвращения развития дальнейших, осложненных форм.

По мнению С.С.Нагайцевой и соавт. (2014), большое количество больных с ХБП обычно не предъявляют жалоб и ухудшения самочувствия, особенно в ранних стадиях, поэтому они включают данное заболевание к категорию «тихих убийц». Именно в данном случаи, ультразвуковая доплерография ренального кровотока предоставит возможность для раннего выявления развивающихся патологических процессов в почках. Среди ренальных сосудов было исследовано почечная артерия (ПА), сегментарная артерия (СА), междолевая артерия (МА) и дуговая артерия (ДА).

Следуя доплерографическим показателям ренальной сосудистой системы, был осуществлен сравнительный анализ между группами больных. Так, ЛСК в 2-п/группе снижена значительно по сравнению 1-п/группой и с группой сравнения. Так к примеру, V_{max} в ПА снижена на 1,5 раза по отношению к сравнительной группы и на 1,3 раза сравнительно к 1-п/группе. V_{min} снижена на 3,2 раза относительно сравнительной группы ($p < 0,01$) и на 1,3 раза сравнительно к 1-п/группе ($p < 0,05$). В СА и МА V_{max} не показал значительного снижения и только на 1,2 раза наблюдалось снижение относительно к сравнительной группе. Однако, в V_{min} наблюдался значительное снижение, так как, в 2-п/группе он был на 2 раза снижен относительно к сравнительной группе ($p < 0,05$) и на 1,8 раза по отношению к 1-п/группе. Следует отметить, что в ДА во всех группах индексы резистентности всегда были ниже сравнительно к другим двум группам. Следовательно, результаты индекса периферического сопротивления, индекс пульсации и систолодиастолического индекса в исследуемых сосудах увеличивались, указывая на эндотелиальную дисфункцию, за счёт которого уменьшается скорость кровотока и повышается резистентность в ренальных артериях. При стабильном спазме ренальных сосудов происходит сброс крови в вены, как говорилось ранее, минуя капиллярную сеть. При этом дистальное сопротивление уменьшается, индекс Пурселло в ДА снижается, следовательно, ренальные артерии не смогут обеспечить оптимального кровоснабжения для почечных клеток, приводя к необратимым последствиям в нефронах.

При сравнении доплерографических результатов церебральных и ренальных артерий, определяется прямая корреляционная связь между ними, т.е., по мере усугубления патологического процесса в почках одновременно снижается ЛСК как церебральных, так и ренальных сосудов, следовательно, повышается индексы резистентности, пульсации и систолодиастолический

индекс в обоих органах параллельно, показывая тесную взаимосвязь между ними.

Учитывая, что ранние признаки когнитивных нарушений выявляется только при тщательном нейрофизиологическом обследовании, электроэнцефалография (ЭЭГ) в данном случае играет как чувствительный индикатор нормы и патологии функционального состояния головного мозга. Исследование проведено на основе классификации Е.А. Жирмунской(1991)в основной и группе сравнения. Следуя по данной классификации, организованный I-тип ЭЭГ в основном преобладал в группе сравнения (50%) относительно основной группе, встречаясь на 2,3 раза больше по отношению 1-п/группе ($p<0,05$) и на 5,3 раза больше относительно к 2-п/группе ($p<0,001$). Гиперсинхронный II-тип также превалировал в сравнительной группе, но не имел статистически достоверной разницы с 1-п/группой, однако регистрировался на 2,6 раза чаще по сравнению с 2-п/группой ($p<0,01$). Десинхронный III-тип ЭЭГ наиболее характерным был в основной группе, в обеих п/группах, без статистически достоверной разницы, однако имел значительную разницу по отношению к сравнительной группе, так как данный тип регистрировался на 3,5 раза чаще в 1-п/группе ($p<0,001$) и на 4 раза чаще в 2-п/группе относительно сравнительной группе ($p<0,001$). Грубый дезорганизованный V-тип ЭЭГ регистрировался исключительно в основной группе, превалируя на 2,1 раза чаще во 2-п/группе сравнительно к 1-п/группе ($p<0,05$).

При анализе фоновой записи отмечалось дифференциация между группами. Так, в сравнительной группе фоновые пароксизмы не регистрировались, тогда как, в 1-п/группе регистрировались единичные патологические волны без региональных отличий. Пароксизмальная активность отмечалась на 1,5 раза реже от 2-п/группы, фотопароксизмальная активность встречалась на 3 раза чаще по отношению к сравнительной группе ($p<0,01$), гипервентиляционные пароксизмы отмечались на 3,6 раза чаще

относительно к сравнительной группе ($p < 0,001$). Фоновая запись ЭЭГ во 2-п/группе фоновые пароксизмы имели свою привилегию, отмечаясь на 1,5 раза чаще по отношению к 1-п/группе. Появление фотопароксизмальной активности превалировало по частоте проявления от 1-п/группе на 1,4 раза, тогда как от сравнительной группе на 4,2 раза ($p < 0,001$). Во время проведения гипервентиляционной пробы пароксизмальная активность имела превосходство над 1-п/группой на 1,4 раза, относительно к сравнительной группе на 5,2 раза ($p < 0,001$).

Согласно выше сказанным результатам, можно сделать вывод, что легкие изменения в биоэлектрической активности были характерными для больных группы сравнения. Пароксизмальный тип ЭЭГ превалировал в основной группе, который доказывает дисфункцию мозговой деятельности больше во 2-п/группе.

Кроме нейрофизиологических исследований было проведено МРТ головного мозга и выявлено, что нейровизуализационные патологические признаки в головном мозге наблюдались в той или иной степени во всех трёх обследуемых группах, однако соотношение между группами имели статистически достоверные отличия, т.е., во 2-п/группе они имели целый арсенал патологических картин по сравнению к 1-п/группе. А аргументацией данных признаков является эндотелиальная дисфункция сосудов головного мозга. Именно сосудистая дисфункция может привести к формированию очагов энцефаломалации, лейкоареоза и в конце концов к развитию дисциркуляторной энцефалопатии. Согласно вышесказанным можно утвердить, что ХБП является немаловажным фактором риска для формирования разного вида структурных повреждений головного мозга, непосредственно действуя на сосудистую систему. В неврологическом осмотре он проявляется в виде неврологических очаговых симптомов, психо-эмоциональных дисфункций и вегетативных расстройств.

Для выявления начальных почечных патологий и их взаимосвязь с развитием неврологических расстройств, были анализированы ранние маркёры как почек, так и головного мозга. Всем больным был проведён забор крови на креатинин, мочевины, холестерин, сахар, СКФ, цистатина-С и на нейротрофический фактор.

В 1-п/группе уровень показателей имел статистически достоверную разницу относительно к сравнительной группе ($p < 0,05$). Более того, в разрезе стадий ХБП имеющих в данной п/группе тоже имелись некоторые различия. Так, к примеру, в данной п/группе у больных с стадией ХБП С3а и А2 показатели цистатина С превышали на 1,7 раза сравнительно у больных с стадией ХБП С2 и А2 той же группы ($p < 0,05$). Однако, при сравнении результатов 1-п/группы с сравнительной группой, уровень цистатина С превалировал на 2,8 раза у больных с С3а и А2 относительно С1 и А1 из сравнительной группы ($p < 0,01$). Показатели СКФ тоже имели достоверные различия между стадиями ХБП в 1-п/группе. Так, в стадии С3а и А2 СКФ был ниже относительно С2 и А2 на 1,5 раза ($p < 0,05$). Однако, по отношению сравнительной группе СКФ был снижен на 2 раза ($p < 0,05$). Отмечалось отрицательная корреляция с результатами цистатина С и СКФ, т.е., по мере увеличения стадий ХБП, увеличивалась уровень цистатина С, но снижалась степень СКФ. Уровень сахара и холестерина в данной подгруппе превышали на 1,4 и на 1,3 раза соответственно относительно к сравнительной группе. Креатинин в крови был на 1,3 раза больше в 1-п/группе по отношению к сравнительной группе, однако результаты мочевины превышали на 2 раза в данной группе относительно к сравнительной ($p < 0,05$).

В 2-п/группе значительные различия также имелись по результатам цистатина С и СКФ. Так к примеру, уровень цистатина С был на 1,9 раза выше сравнительно 1-п/группе ($p < 0,05$) и на 3 раза выше относительно к сравнительной группе ($p < 0,01$). Результаты СКФ был снижен на 1,6 раза по сравнению к 1-п/группе и на 2,1 раза по отношению к сравнительной группе

($p < 0,05$). Результаты мочевины в крови также были схожими с СКФ превышая на 1,6 раза от 1-п/группы и на 2,7 раза выше относительно сравнительной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, по выше представленным результатам, можно сделать вывод, что для раннего выявления ренальной патологии наиболее чувствительными маркерами являются цистатин С и СКФ, имея между собой отрицательную корреляционную связь по степени нарастания стадий ХБП.

В современной неврологии на сегодняшний день большое внимание уделяется к потенциальным функциям нейротрофических факторов в качестве нейропротекторов. Эти факторы влияют на дифференцировку, рост, выживание и гибель нейронов. Они играют значительную роль для нормальной деятельности головного мозга, центральной нервной системы, и высшей нервной деятельности в том числе. Среди представителей семейства нейротрофических факторов или так называемых нейротрофинов является – BDNF (brain derived neurotrophic factor). При проведении корреляционного анализа выявлено, что отмечается прямая корреляционная связь между количественным содержанием BDNF и СКФ ($r = 0,84$) и обратно пропорционально количественным показателем Цистатина-С ($r = -0,88$), т.е., по мере усугубления почечной функции ухудшается и функция головного мозга, такие как, нейропластические, нейротрофические, адаптационные свойства нейронов и в случаи малейшей гипоксии развивается ишемизация и гибель нейронов, развивая в разной степени субатрофические проявления в головном мозге. Также количественный показатель BDNF имел обратную корреляционную связь с креатинином ($r = -0,65$) и альбуминурией ($r = -0,76$) т.е., количественные показатели мочевины, креатинина, цистатин-С и альбуминурии имеют обратную корреляционную связь с BDNF, тогда как уровень СКФ показывает прямую корреляционную связь с нейротрофическим фактором.

Проведенное исследование позволило провести поэтапный анализ эффективности имеющихся стандартов терапии, а также на фоне сравнения разработана дифференцированная терапия неврологических расстройств при ХБП в зависимости от стадии заболевания, что позволила выявить как ближайшие, так и отдалённые результаты предлагаемой терапии.

Основная группа, которая была разделена изначально на 2 подгруппы, имели неврологические расстройства: 1-п/группа–легкие неврологические осложнения и 2-п/группа – умеренные неврологические расстройства. С целью адекватной оценки эффективности предложенной нами терапии, состоящей из мозговых метаболических препаратов на фоне базисной терапии, каждая подгруппа из основной группы была разделена на 2 малые подгруппы – основная, получившая нами предложенную терапию на фоне базисной, и сравнительная, получившая только базисную терапию.

Базисная терапия включала лечение основной патологии, вызывающей ХБП. Нами предлагаемая терапия включала нейротрофическую (холина альфосцерат) и антиоксидантную (этилметил гидроксипиридина сукцинат) терапию, которую получали больные из основных групп. Больные из 1-п/группы получали нейротрофическую терапию в виде пероральных таблеток. Холина альфосцерат назначали 400 мг/сутки в течение 2-х месяцев, этилметил гидроксипиридина сукцинат 125 мг по 1 таблетки 2 раза в сутки (250 мг/сутки) в течение 3-х месяцев; сравнительная группа принимала исключительно базисную терапию.

Больные из 2-п/группы с умеренными неврологическими расстройствами, получали инфузионную терапию препаратами холина альфосцерат в дозе 1000 мг/4,0 мл №5 через день, чередуя с этилметил гидроксипиридина сукцинатом в дозе 500мг/10,0 мл №5 через день внутривенно капельно в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, с последующим приемом пероральных таблеток, при этом холина альфосцерат в дозе 400 мг 2 раза в день (800 мг/сутки) в течение 3-х месяцев, этилметил гидроксипиридина сукцинат в дозе

125 мг 3 раза в сутки (375 мг/сутки) в течение 3-х месяцев; сравнительная группа получало исключительно базисную терапию.

По результатам исследования выявлено, что при ХБП наблюдалось разнообразие неврологических симптомов, где отмечалось статистически достоверные результаты в малой основной подгруппе после нами предложенной терапии ($p < 0,01$). Однако, для более объективной оценки эффективности данной терапии, было произведено вычисление коэффициента качество (КК) терапии. Следует отметить, что КК в малой основной подгруппе был оценен как эффективный ($КК > 50\%$) по сравнению с малой сравнительной подгруппой. Однако, среди субъективных симптомов симптом быстрой утомляемости как в 1-ой так и во 2-п/группе не имел достоверно высоких положительных показателей и КК был оценен как средняя эффективность в малой основной подгруппе и малоэффективным в малой сравнительной подгруппе, что объяснялось накоплением даже в начальных стадиях ХБП, очень маленьких дозах токсинов, которые вызывают снижение энергии и больной чувствует чувство усталости. В ходе анализа объективной симптоматики выявлено, что в малой основной подгруппе клинические симптомы достоверно снизились относительно с показателями до лечения ($p < 0,01$) и наблюдался достоверное снижение краниальных поражений ($p < 0,001$), координаторных ($p < 0,001$) и экстрапирамидных нарушений ($p < 0,001$) в малой основной подгруппе 1-ой и 2-п/группы по сравнению с результатами до лечения. По результаты исследования доказали о подверженности больных риску развития когнитивной дисфункции поэтому целенаправленная - метаболическая и антиоксидантная, терапия считается своевременной в данном случаи для устранения или снижения когнитивной дисфункции головного мозга. При снижении оксидативного стресса, улучшается функционирование нейронов и их нейропластические способности. Для аргументации вышесказанного можно привести пример, что в малой основной подгруппе, домен «Речи» у пациентов молодого возраста

восстанавливается практически полностью, в 1-п/группе он повысился до нормы (26 балл), тогда как во 2-п/группе отмечалась повышение результата почти до нормы ($25,4 \pm 0,19$ балл). Кроме того, отмечалось улучшение психоэмоционального состояния пациентов в малой основной подгруппе относительно показателям до лечения ($p < 0,01$).

Кроме того, наблюдалась динамика ауторегуляторных способностей сосудов головного мозга с помощью функциональных проб, в частности коэффициента Овершута (КО) на фоне лечения и выявлено, что в малой основной подгруппе как 1-ой, так и 2-ой подгруппы, отмечалось статистически достоверное повышение КО до нормальных показателей, тем самым демонстрируя на восстановление резервных и адаптационно-компенсаторных способностей мелких сосудов головного мозга.

Основываясь на результатах нашего научного исследования можно сделать вывод, что при лечении неврологических расстройств в зависимости от стадии ХБП, проводимая дополнительная терапия к стандарту, состоящая из нейротрофической (холина альфосцерат) и антиоксидантной (этилметилгидроксипиридина сукцинат) терапии, демонстрирует высокоэффективный КК терапии, в отличие от исключительно базисной терапии, так как, предложенная превентивная терапия играет немаловажную роль для предотвращения развития когнитивных дисфункций, психоэмоциональных расстройств, улучшает гемодинамические свойства сосудов и занимает первое место для профилактики развития тяжёлых и необратимых неврологических осложнений при ХБП, которые серьёзно влияют на качество жизни пациентов.

По результатам настоящего исследования было выявлено:

1. При ХБП не зависимо от стадии развития заболевания неврологические проявления встречаются у более половины пациентов (54,0%), которые требуют раннего вмешательства адекватной, неврологической терапии и наблюдения профильных специалистов.

2. Пациенты с ХБП имеют неврологические особенности, в зависимости от стадии развития заболевания, в виде – субъективных (головные боли – 80%, тинитус – 41,8%, общая слабость – 76,3%, быстрая утомляемость – 73,2%) и объективных проявлений (пирамидный – 25,4%, псевдобульбарный – 23,0%, координаторный – 18,3%, экстрапирамидный – 12,0% синдромы), а также дисфункции автономной нервной системы в виде симпатикотонической возбудимости (у 95,1%), которые требуют раннего выявления, для предотвращения тяжелых мозговых катастроф.

3. При ХБП отмечаются легкие и умеренные нейропсихологические (83,3 и 72,5 балла по Адденбрукской шкале) и психоэмоциональные расстройства (депрессия – 11,7 балл, тревога – 9,3 балла, стрессовое состояние – 10,4 балла по шкале DASS-21) в зависимости от стадии развития заболевания, и вне зависимости от возраста пациентов, влияя на структурно-функциональное состояние головного мозга, с дефектом процесса нейропластичности, и поражением синаптогенеза, которые доказывают формирование смешанной (сосудисто-метаболической) энцефалопатии.

4. При ХБП по данным УЗДГ и дуплексного сканирования отмечаются гемодинамические изменения в цереброваскулярной системе в виде повышения тонуса и снижения эластичности сосудов ($RI > 0,68$, $PI > 1,18$, $ISD > 3,28$), повышения турбулентности кровотока ($SB > 0,37$), снижения ЛСК, тенденции к увеличению КИМ, снижения ауторегуляции со снижением резервных способностей мозга ($KO = 0,96-0,98$), что имело прямую взаимосвязь с ренальным кровотоком, прогнозируя развитие почечно-обусловленную

энцефалопатию или хроническую ишемию мозга со всеми последующими неврологическими проявлениями.

5. Деятельность биоэлектрической активности и МРТ показателей головного мозга при ХБП является непосредственным индикатором развития хронического цереброваскулярного дефицита по наличию умеренных изменений (III-тип ЭЭГ); выраженного дезорганизованного типа (IV тип ЭЭГ) по классификации М.П. Жирмунской, гипервентиляционного, фото- и фоновых пароксизмов, а также мелких и слитых субкортикальных, перивентрикулярных очагов энцефаломалации по картине нейровизуализации.

6. В ранних стадиях ХБП отмечается обратная корреляционная связь между концентрацией цистатина С (до $2,6 \pm 0,04$ мг/мл) и СКФ (до $50,4 \pm 4,3$ мл/мин/1,73 м²г). Нейротрофический фактор BDNF, как предиктор нейропластичности головного мозга при ХБП уже в начальных стадиях снижается до 2 раз ($p < 0,05$), имея обратную корреляционную связь с концентрацией Цистатина-С ($r = -0,88$), ($p < 0,01$), с мочевиной ($r = -0,58$), ($p < 0,05$) и с креатинином ($r = -0,65$), ($p < 0,05$), с альбуминурией ($r = -0,76$), ($p < 0,01$) и сильную прямую корреляционную связь с концентрацией СКФ ($r = 0,84$), ($p < 0,01$).

7. Клинико-неврологические, гемодинамические (эластико-тонические, сосудистые ауторегуляционные свойства, резервная способность головного мозга), некоторые биохимические (BDNF, цистатин-С, СКФ, альбуминурия), нейровизуализационные показатели (энцефаломалация) являются критериями ранней диагностики неврологических расстройств, и в зависимости от степени их выраженности служат прогностическими индикаторами формирования осложнений, в виде смешанной почечной энцефалопатии при ХБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова, Ю.Э. Депрессия и когнитивные нарушения: опыт использования вортиоксетина в неврологической практике / Ю.Э. Азимова // Медицинский совет.–2017.–№ 11.–С.36–39
2. Александрова Н.А. Низкодозированная нейропротекция при когнитивных нарушениях у больных с перенесенным ишемическим инсультом// Автореферат дисс. Москва. -2014
3. Амирахова Л.Ш. Нейротрофины сыворотки крови в восстановительном периоде первого ишемического инсульта полушарной локализации под влиянием терапии холина альфосцератом// Автореферат дисс. Москва. - 2014
4. Андрусев, А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг.// ОООН Российское диализное общество. – 2019. – С. 19.
5. Архипенко И.В., Гуляев С.А., Гуляева С.Е. Патологические электроэнцефалографические симптомы и синдромы// Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. - № 4. – С. 16-21
6. Астраханова Т.А. Механизмы BDNF – опосредованной адаптации нервной системы к действию гипоксии, Автореферат дисс. – Нижний Новгород, - 2019
7. Ахапкин Р.В. Когнитивные нарушения при непсихотических депрессивных расстройствах (системный клиникодиагностический и прогностический анализ)// Автореферат дисс. Москва. -2021
8. Бабаев Ф.Г., Гусейнов Х.М. Организационные и информационные основы деятельности регистра хронической почечной недостаточности в Азербайджане //Наука Новые Технологии И Инновации. - 2016. - № 3. - С. 49-52.
9. Бабиянц А. Я., Хананашвили Я. А. Мозговое кровообращение:

- физиологические аспекты и современные методы исследования// Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. - №3. – С. 46-54
10. Байбородина И.В., Завадовская В.Д., Жукова Н.Г. и др. Комплексная оценка параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности// Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, - 2020, - Том 35, - №2, - С. 140-148
 11. Батюшин М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике, Вестник Урологии, - Том 5 - № 1, - 2017. С. 42-51
 12. Бибиков Б.Т., Томилина Н.А. К вопросу об эпидемиологии острого почечного повреждения в Российской Федерации: анализ данных регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества за 2008-2012гг. // Нефрология и диализ. - 2014. - № 4. - С. 453-464.
 13. Бикбов Б.Т. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии / Б.Т. Бикбов, Н.А.Томилина // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17. - № 3. – С. 5-111.
 14. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. поражение почек при ожирении: варианты течения, механизмы развития // Терапия – 2019 - №6 С. 87-93
 15. Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. // Методические рекомендации. - 2013. - № 1. – С. 2-35.
 16. Вахнина, Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // Медицинский совет.–2015.–№ 5.–С.34–39.
 17. Вазагаева Т.И., Р.В. Ахапкин, Ю.А. Александровский Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии// Вестник РАМН. — 2019. — Т.74. — №1. — С. 20–28.
 18. Варако Н.А., Архипова Д.В., М.С. Ковязина, Д.Г. Юсупова Адденбрукская

- шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии// *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2022. - Т.16. - № 1. – С. 53-58
19. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция// *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*.—2016.—№ 8.—С.32–37.
20. Викулова О.К. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты, применение геномных и протеомных маркер// *Автореферат дисс. Москва*. -2021.
21. Викулова О.К., Зураева З.Т., Михалева О.В. и др. Ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида у больных сахарным диабетом 1-го типа//*Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 6. С. 59-64.
22. Габаев М.И. Хроническая болезнь почек. Влияние нефропротективной терапии на качество жизни пациентов в контексте стандартизации системы здравоохранения // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2019 № 5-6. С. 58-62.
23. Габаев М.И. Совершенствование организации оказания медицинской помощи пациентам с хронической болезнью почек (на примере Чеченской Республики)// *Автореферат дисс. Москва*. -2022.
24. Герасимова О.Ю., Семченко Л.Н. Эпидемиология Хронических Болезней Почек И Организация Медицинской Помощи Больным При Хронической Почечной Недостаточности (обзор Литературы)// *Южно-Уральский Медицинский Журнал*. - 2016. - № 4. - С. 4-9.
25. Главнова О.Б., Яролинская М.И., Сулова С.В., Боровик Н.В. Возможности использования цистатина С в диагностике различных заболеваний// *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2018. – Том 67. - №4. – С. 40-47.
26. Голивец Т.П., Ю.И. Журавлев, С.В. Свидовская, Н.Е. Сулов, И.С.

- Котелевский Современные аспекты диагностики и лечения хронической болезни почек// Учебное пособие. - 2017
27. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики// Фармакокинетика и фармакодинамика, - 2017. - №2. - С.3-13
28. Дамулин И. В., Воскресенская О. Н. Неврологические нарушения при хронической болезни почек //Неврологический вестник. – 2017. – Т. 49. – №. 1. – С. 34-39.
29. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Деменция вследствие поражения мелких церебральных сосудов: современные представления о патогенезе и терапии// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.–2014.–№ 6.–С.94–100
30. Ефремов В. В., Залевская А.И. Диагностические возможности когнитивной ЭЭГ у больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренными когнитивными расстройствами// Южно-Российский журнал терапевтической практики, -2022, - Том 3, №1, - С. 89-94.
31. Житкова Ю.В. Когнитивные нарушения при хронической ишемии головного мозга (проспективное исследование)// Автореферат дисс. Москва. -2019.
32. Житкова Ю.В., Калинина А.С. Когнитивные нарушения при хронической ишемии головного мозга// Автореферат дисс. Москва. -2020.
33. Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р. Когнитивная дисфункция при депрессии у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: опыт применения Вортиоксетина (Бринтелликс)// Обзорение психиатрии и медицинской психологии.–2017.–№ 4.–С.81–88.
34. Замерград, М.В. Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии// Медицинский совет.–2014.–№ 5.–С.22–26.
35. Захаров, В.В., Вахнина Н.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения и их

- лечение при артериальной гипертензии / В.В. Захаров, // Медицинский совет.–2017.–№ 15.–С.6–12.
36. Золотарева А.А. Психометрическая оценка русскоязычной версии шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS-21) // Психологический журнал, - 2021. - №5 – С. 80-88.
37. Калинин П.П., Тянь К.В., Ракитова А.В. Нейротрофический фактор головного мозга как маркер тревожнодепрессивной симптоматики при головной боли напряжения// Оригинальные статьи. – 2018. - №4. – С. 61-64.
38. Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной монои мультимодальной терапии у пожилых больных с депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре)// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014.–Т. 114, № 6.–С.20–29
39. Камышова Е.С., Швецов М.Ю., Кутырина И.М. и др. Клиническое значение полиморфных маркеров генов TNF, IL6 и IL10 при хроническом гломерулонефрите// Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 6. С. 45-50.
40. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов// Журнал неврологии и психиатрии. – 2012.–Т. 112, № 9.–С.103–107.
41. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине// Нефрология. - 2012. - Том 16. - №1. – С. 22-39.
42. Котов, А.С., Елисеев Ю.В., Мухина Е.В. Сосудистая деменция// Медицинский совет.– 2016.–№ 5.–С.39–41.
43. Круглянин К. Д. Разработка комплексного алгоритма прогноза и профилактики метеоклиматической дизадаптации// Автореферат дисс. Москва. -2020.
44. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Багманова Н. Х. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета:

- результаты эпидемиологического исследования хронограф // Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 91–101
45. Кошукова Г.Н. Оценка вегетативных изменений у больных ревматоидным артритом на основе применения опросника А.М. Вейна// КТЖ. – 2011. -№2. – С. 111-115
46. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. Москва: Издательский дом Видар - М, 2015. - 392 с.
47. Кунельская Н.Л. Использование препарата Глиатилин у больных нейросенсорной тугоухостью// Вестник оториноларингологии, - 2019, - Т. 84, №6, - С. 132-136.
48. Кутырина И.М. Гломерулопатия, ассоциированная с ожирением: механизмы развития, клиническое течение // Терапевтический архив -2017- Т.89(6) С. 97-101.
49. Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Фомин В.В., и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек // Клиническая нефрология. 2015. № 4. С. 4-29
50. Мельник А.А. Белок Klotho и фактор роста фибробластов FGF23 как маркеры хронической болезни почек// Почки. - Киев. – 2017. - Том – 6. -№3 – С. 132-138.
51. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней// Казанский медицинский журнал.–2015.–Т. 96, № 4.–С.659–665.
52. Митрошина Е.В. Молекулярно-клеточные механизмы нейропротекторного действия BDNF и GDNF при моделировании гипоксии и нейродегенерации//Автореф. дисс. - Нижний Новгород – 2022.
53. Мищенко В.Н., Лапшина И.А. Глиатилин в лечении больных в восстановительном периоде мозгового инсульта// Обзорение психиатрии и медицинской психологии, - 2017. - № 3. – С. 81-88.
54. Неверовский, Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный

- диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике//
Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.–2013.–№ 2.– С.38–42.
55. Нестерова, М.В. Когнитивные расстройства при артериальной гипертензии
// Медицинский совет. – 2015.–№ 10.–С.34–38.
56. Никитина А.А., Хрулёв А.Е. Цереброваскулярные расстройства
додиализного периода хронической болезни почек и механизмы их
развития// Медицинский альманах. – 2018. - № 5. – С. 28-32.
57. Омарбекова А.Б. Роль электроэнцефалографии (ЭЭГ) в диагностике
кохлеовестибулярных нарушений у больных малым ишемическим
инсультом в остром и резидуальных периодах// Нейрохирургия и
неврология Казахстана. – 2010. - №2 (19). С. 24-26
58. Острова И.В., Аврущенко М.Ш. экспрессия мозгового нейротрофического
фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в
постреанимационном периоде//Общая реаниматология. – 2015. – Москва. –
С. 45-53.
59. Острова И. В., Н. В. Голубева, А. Н. Кузовлев, А. М. Голубев
Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового
нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга
(обзор)// General Reanimatology, - 2019, -№15;1 – С. 70-86
60. Остроумова, О.Д., Н.Ю. Галеева, Е.И. Первичко Коррекция когнитивных
нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью//
Медицинский алфавит. – 2012.–Т. 4, № 24.–С.3–6.
61. Парфенов, В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта и
когнитивных нарушений / В.А. Парфенов // Медицинский совет.–2016.–№
11.– С.18–24.
62. Парфенов, В.А., Антоненко Л.М. Диагностика и лечение пациентов с
диагнозом «вертебрально-базилярная недостаточность»// Медицинский
совет.–2014.–№ 17.–С.81–85.
63. Парфенов, В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с

- артериальной гипертензией – начальные проявления сосудистой патологии головного мозга// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.– 2011.–№ 3.–С.27–33.
64. Пилипович А.А., О.В. Воробьева Умеренные когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и терапии// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020., - т. -120, -№ 11. С. 124-130.
65. Парфенов, В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга (применение нафтидрофурила)// Медицинский совет.–2015.–№ 18.–С.11–16.
66. Пилипович, А.А. Умеренные когнитивные расстройства// Consilium Medicum.–2016.–Т. 18, № 2.–С.44–49.
67. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Бурбаева Г.Ш. Белок α -клото при нейродегенеративных и психических заболеваниях// Журнал неврологии и психиатрии. – Москва. – 2019. - №1. – С. 80-88.
68. Ржевская О.Н., Моисеева А.Ю., Эсауленко А.Н. Хроническая болезнь почек как фактор риска острого инсульта// Трансплантология.- 2021. - том 13. - № 4. – С. 382-397.
69. Рогова И.В., Фомин В.В., Дамулин И.В., Шашкова Е.В. Особенности когнитивных нарушений у больных хронической болезнью почек на додиализных стадиях//Терапевтический Архив. – 2013. – С. 25-30.
70. Розова Л.В. Дуплексное сканирование сосудов почек в поликлинической практике// здравоохранение ЮГРЫ: опыт и инновации. – 2018. - №2. – С. 26-30.
71. Рославцева В.В., Салмина А.Б., Прокопенко С.В., Кобаненко И.В., Резвицкая Г.Г. Возможности применения нейротрофического фактора головного мозга в качестве маркера эффективности терапии при дегенеративном, травматическом и ишемическом поражении головного мозга// Неврологический журнал. - 2015. - т. 20. - № 2. - С. 38-46.

72. Рипп Т. М., Рипп Е.Г. Мордовин В. Ф Оценка цереброваскулярного резерва// общая реаниматология . - Москва - 2 0 1 0. -№6. – С. 39-44.
73. Синюхин В.Н., Рабинович Э.З.Соколов., М.А., Сивков А.В. Неврологические расстройства при хронической болезни почек// Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. - №2. – С. 92-101.
74. Смирнов А.В., Васильева И.А., Нестерова О.Б., Голубев Р.В., Васильев А.Н., Коростелева Н.Ю., и др. Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинат содержащего диализирующего раствора// Терапевтический архив. – 2014. – Р. 11-17.
75. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Румянцев А.Ш., Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении// Нефрология, - 2017, - Том 21, №2, - С. 20-23.
76. Соколова М.Г. Определение нейротрофинов в сыворотке крови у детей больных детским церебральным параличом// Universum: Медицина и фармакология, - Электрон. научн. журн. - 2014. - № 9 (10).
77. Сутормина Н. В. Роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) в физической активности (обзор)// Комплексные исследования детства. – 2022. - т. -4. - № 2. –С. 124-133.
78. Топчий Н.В., Кузенкова Н.Н., Денисова Н.В. Междисциплинарный подход к лечению пациентов с цереброваскулярными расстройствами в условиях общей врачебной практики// Медицинский совет. – 2017.–№ 15.– С.122–127.
79. Фаустова А. Г., Красноручкая О. Н. Роль нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в процессе совладания с последствиями психотравмирующей ситуации// Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2021. - Том 29. - № 4. – С. 521-530.
80. Хрулев А.Е., Григорьева В.Н., Соловьянова Е.Н., Линева Н.Ю. Предикторы церебральных сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью

- почек// Медицинский альманах. – 2017. - №5. – С. 52-55.
81. Чимагомедова А.Ш., Зорина Н.А., А.В. Араблинский, О.С. Левин, Клинико-визуализационная гетерогенность деменции с тельцами Леви // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, - 2019, - т. 119, - № 9, вып. 2, С. 25-31
82. Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Нефропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида// Сахарный диабет. 2020. - С. 56-64.
83. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.) // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 160-169.
84. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине// Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. - №3. – С. 4-15.
85. Шахпаронова, Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторные энцефалопатии) / Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков // Медицинский совет.–2013.–№ 3.–С.74–80.
86. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии // Consilium Medicum. 2014. Т. 16. № 7. С. 51-64.
87. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке // Терапевтический архив. 2016. № 88, № 6. С. 84–88.
88. Шилов Е.М., Котенко О.Н., Шилова М.М и др. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в российской федерации в период с 2015 по 2019 г. //Клиническая нефрология. 2020. № 1. - С. 6-17.
89. Шипилова Д.А. Особенности внутрипочечной гемодинамики у больных

- сахарным диабетом-// Автореферат дисс. Москва. -2021.
90. Шишкина Т.В. Антигипоксическое и нейронротекторное действие глиального нейротрофического фактора при моделировании факторов ишемии// Автореферат дисс. - Санкт-Петербург – 2017.
91. Aksu, S., Unlu, G., Kardesler, A. C. et al. Altered levels of brain-derived neurotrophic factor, proBDNF and tissue plasminogen activator in children with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*. – 2018. - vol. 268. – P. 478–483.
92. Arntzen K.A., Schirmer H, Johnsen, S.H. [et al.] Carotid atherosclerosis predicts lower cognitive test results: a 7-year follow-up study of 4,371 stroke-free subjects – the Troms III study// *Cerebrovasc. Dis.*–2012.–Vol. 33.–P.159–165.
93. Alessio Polacchini, Giuliana Metelli, Ruggiero Francavilla A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays// *Scientific Reports*. – 2015. – C. 1-10
94. Alicic, R. et al. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. - 2017. - 81 Vol.12. – No 12. - P.2032–2045.
95. Aminov A., Rogers J.M., Johnstone S.J. [et al.] Acute single channel EEG predictors of cognitive function after stroke / [Электронный ресурс]. // *PLoS One*.– 2017.–Vol. 12, № 10.–P.e0185841
96. Andreska, T., Rauskolb, S., Schukraft, N. et al. Induction of BDNF expression in layer II/III and layer V neurons of the motor cortex is essential for motor learning// *The Journal of Neuroscience*. – 2020. - vol. 40. - P. 6289–6308.
97. Andrew Silverman; Nils H. Petersen. *Physiology, Cerebral Autoregulation*// *StatPearls*, - 2023.
98. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease// *JRCM Cardiovascular Disease*, - 2016. – P. 1-13.
99. Arnold J, Sims D and Ferro CJ. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease// *Journal Clin Kidney*. – 2016. – P. 29-38.

100. Attems, J. Neuropathological correlates of cerebral multimorbidity// *Curr. Alzheimer. Res.*–2013.–Vol. 10, № 6.–P.569–577.
101. Barbosa, A.G., Pratesi, R., Paz, G. S. C. et al. Assessment of BDNF serum levels as a diagnostic marker in children with autism spectrum disorder// *Scientific Reports.* – 2020. - vol. 10.
102. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70: 380–89.
103. Bathina, S., Das, U.N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications// *Archives of Medical Science.* – 2015. - vol. 11. - № 6. – P. 1164–1178.
104. Baykara, B., Koc, D., Resmi, H. et al. Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: Associations with age at onset and illness duration. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2020. - vol. 108
105. Beltran-Valls, M. R., Adelantado-Renau, M., Moliner-Urdiales, D. Association between objectively measured physical activity and plasma BDNF in adolescents: DADOS study// *Journal of Molecular Neuroscience.* – 2018. - vol. 65. –P. 467–471.
106. Brattico, E., Bonetti, L., Ferretti, G. et al. Putting cells in motion: Advantages of endogenous boosting of BDNF production// *Cells.* – 2021 - vol. 10, no. 1, article 183.
107. Brigadski, T., Leßmann, V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell and Tissue Research* - 2020. - vol. 382, pp. 15–45.
108. Bruck K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2135–47.
109. Boris Bikbov, Maria José Soler, Vesna Pešić Albuminuria as a risk factor for mild cognitive impairment and dementia-what is the evidence?//*Nephrol Dial Transplant.* – 2021. - Dec 28;37. – P. 55-62.
110. Boulenger, J.-P., Loftb, C.K. Olsen Efficacy and safety of vortioxetine

- (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder // International. Clinical. Psychopharmacology.–2014.–Vol. 29.–P.138–149.
111. Caffino, L., Mottarlini, F., Fumagalli, F. Born to protect: Leveraging BDNF against cognitive deficit in Alzheimer's disease. CNS Drugs, - 2020. - vol. 34, P. 281–297.
112. Camuso, S., Rosa, P., Fiorenza, M. T., Canterini, S. () Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: Implications for neurodevelopmental disorders. Neurobiology of Disease, - 2022. - P. 163.
113. Catherine L Jarrett Imaging transcranial Doppler ultrasound to measure middle cerebral artery blood flow: the importance of measuring vessel diameter// Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, - 2020. – P. 33-42.
114. Carvalho J.O, D. Tommet, P. Crane [et al.] Deconstructing racial differences: the effects of quality of education and cerebrovascular risk factors// J. Gerontology Series B: psychological Sciences and Social Sciences.–2015.–Vol. 70.– P.545–556.
115. Chaddock-Heyman, L., Erickson, K. I., Holtrop, J. L. et al. Aerobic fitness is associated with greater white matter integrity in children. Frontiers in Human Neuroscience, - 2014. - vol. 8
116. Chau, C. M. Y., Cepeda, I. L., Devlin, A. M. The Val66Met brain-derived neurotrophic factor gene variant interacts with early pain exposure to predict cortisol dysregulation in 7-year-old children born very preterm: Implications for cognition. Neuroscience, - 2017. - vol. 342, -P. 188–199.
117. Chen C.C. Wei, S.T., S.C. Tsaia [et al.] Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: doubleblind, placebocontrolled, randomized study// Br. J. Neurosurg.–2013.–Vol. 27, № 6.–P.803–807.
118. Chillon J M, Massy Z A, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients// NephrolDialTransplant. – 2016. – P. 1606-1614

119. Choi, S. H., Bylykbashi, E., Chatila, Z. K. et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science*, 2018. - vol. 361 (6406)
120. Cristiano Brum, Laura Stertz, Ericksen Borba, Danielle Rumi, Flávio Kapczinski, Analuiza Camozzato Association of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) with diagnosis of delirium in oncology inpatients// *Revista Brasileira de Psiquiatria*. – 2015. - №37. - P. 197–202
121. Cun-ShengWei, Cai-YunYan, Xiao-RongYu Association Between White Matter Hyperintensities and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis// *Front Med (Lausanne)*. – 2022.
122. D'Agati VD, Chagnac A, de Zeeuw D, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, Praga M. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis // *Nat Rev Nephrol*. 2016 Aug;12(8):453-71.
123. De Azevedo, K.P.M., de Oliveira, V.H., de Medeiros G.C. et al. The Effects of exercise on BDNF levels in adolescents: A systematic review with meta-analysis// *International Journal of Environmental Research and Public Health*, - 2020. - vol. 17, no.17
124. Delmotte, Q., Diabira, D., Belaidouni, Y. et al. Sonic hedgehog signaling agonist (sag) triggers BDNF secretion and promotes the maturation of GABAergic networks in the postnatal rat hippocampus// *Frontiers in Cellular Neuroscience*, - 2020 - vol. 14
125. Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Lanctôt, K. L. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: A meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, - 2017. - vol. 46, no. 1, pp. 1635–1646
126. Di Raimondo, D., Rizzo, G., Musiari, G. et al. Role of regular physical activity in neuroprotection against acute ischemia// *International Journal of Molecular Sciences*, - 2020. - vol. 21, no. 23 .

127. Ewers M., Mattsson N., Minthond L. [et al.] CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A largescale international multicenter study// *Alzheimer's & Dementia*.–2015.–№ 11.–P.1306–1315.
128. Garabed Eknoyan, MD, Norbert Lameire, MD, PhD Founding KDIGO Co-Chairs. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease//*Official Journal of the International Society of Nephrology*, - vol 3, issue 1, January (1) 2013
129. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017// *Lancet*. – 2020. Feb 29; 395(10225). - P. 709-733.
130. Getu Gamo Sagaro, Enea Traini, Francesco Amenta Activity. of Choline Alfoscerate on Adult-Onset Cognitive Dysfunctions: A Systematic Review and Meta-Analysis// *Journal Alzheimers Disease*, - 2023; 92(1). P. 59-70.
131. Griguoli, M., Cherubini, E. Early correlated network activity in the hippocampus: Its putative role in shaping neuronal circuits// *Frontiers in Cellular Neuroscience*, - 2017. - vol. 11
132. Hao Zhang, Qing-Qi Zhou, He Chen. The applied principles of EEG analysis methods in neuroscience and clinical neurology// *Mil Med Res*. - 2023 Dec 19;10(1):67.
133. Hajhosseiny R., Khavandi K., Goldsmith D. J. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: untying the Gordian knot // *International Journal of Clinical Practice* – 2013 - Vol 67(1) – p. 14–31.
134. Harward, S. C., Hedrick, N. G., Hall, C. E. et al. Autocrine BDNF–TrkB signalling within a single dendritic spine// *Nature*, - 2016. - vol. 538(7623), P. 99–103.
135. Hing, B., Sathyaputri, L., Potash, J. B. () A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder// *American Journal of Medical Genetics*.

- 2017. -vol. 177, no. 2, P. 143–167.
136. Hu JR, Coresh J. The public health dimension of chronic kidney disease: what we have learnt over the past decade. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(S_2), - P. 113-120.
137. Hwang, J., Brothers, R. M., Castelli, D. M. et al. Acute high-intensity exercise-induced cognitive enhancement and brain-derived neurotrophic factor in young, healthy adults// *Neuroscience Letters*, - 2016. - vol. 630, P. 247–253.
138. Jessen F., Amarigliod R.E., B. van Martin [et al.] A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease// *Alzheimers Dement.*–2014.–Vol. 10, № 6.–P.844–852.
139. Jodeiri Farshbaf, M., Ghaedi, K., Megraw, T. L. et al. Does PGC1 α /FND5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? // *Neuro Molecular Medicine*, - 2015. - vol. 18, P. 1–15.
140. Johnstone, A., Mobley, W. Local TrkB signaling: themes in development and neural plasticity// *Cell and Tissue Research*, - 2020. - vol. 382 (1), P. 101–111.
141. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives// *Lancet*. 2013;382(9888):260-272.
142. Keane W.F., Tomassini J.E., Neff D.R. Lipid Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease: Implications for the Pathophysiology of Atherosclerosis// *J Atheroscler Throm.*, 2013. V. 20. (2). P. 123 - 133.
143. Kim K., Han J.W., Y. So [et al.] Cognitive stimulation as a therapeutic modality for dementia: a meta-analysis// *Psychiatry Investig.*–2017.–Vol. 14, № 5.–P.626– 639.
144. Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A. et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species// *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, - 2010. - vol. 14, no. 3, P. 347–353.
145. Klein J. et al. The role of urinary peptidomics in kidney disease research. // *Kidney Int*. Elsevier Inc, 2016. Vol. 89, No 3. pp. 539–545.

146. Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E. et al. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity// Cellular and Molecular Neurobiology, - 2017. - vol. 38, no.3, P. 579–593.
147. Kobayashi M, Hirawa N, Morita S, Yatsu K, Kobayashi Y, Yamamoto Y et al. Silent brain infarction and rapid decline of kidney function in patients with CKD: a prospective cohort study// Journal of Kidney Disease, -2010. – P. 468–476.
148. Kobayashi J. Mabuchi, H. Lipoprotein lipase and atherosclerosis / H. Kobayashi J. Mabuchi // Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine. - 2015. - Vol. 52. - No 6. - P. 632-637.
149. Kurella M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies// Kidney Int. – 2011. – P. 14–22.
150. Li, A., Jing, D., Dellarco, D. V. et al. Role of BDNF in the development of an OFC-amygdala circuit regulating sociability in mouse and human //Molecular Psychiatry, - 2021. - vol. 26, P. 955–973.
151. Lin, P.-Y., Kavalali, E. T., Monteggia, L. M. Genetic dissection of presynaptic and postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synaptic efficacy of CA3-CA1 synapses// Cell Reports, - 2018. - vol. 24, no.6, - P.1550–1561.
152. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review.// Lancet 2015; 385: 1975–82.
153. Liu, Y.K., Gao, H., Jin, S.B. et al. Association of neonatal blood levels of brain-derived neurotrophic factor with development of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis// World Journal of Pediatrics, - 2021. - vol. 17, no. 2, P. 164–170
154. Lokesh Bathala, Man Mohan Mehndiratta, Vijay K Sharma. Transcranial doppler: Technique and common findings// Ann Indian Acad Neurol. - 2013 Apr;16(2):174-9
155. Lombardi, A., Jedlicka, P., Luhmann, H. J., Kilb, W. Giant depolarizing

- potentials trigger transient changes in the intracellular Cl⁻ concentration in Ca³ pyramidal neurons of the immature mouse hippocampus// *Frontiers in Cellular Neuroscience*, - 2018. - vol. 12.
156. Lu R, Kiernan M. C, Murray A, Rosner M. H, Ronco C. Kidney-brain cross talk in the acute and chronic setting// *Nat Rev Nephrol.* – 2015, - P. 707-719.
157. Luo, L., Jiang, X., Cao, G. et al. Association between BDNF gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children in Wuhan, China// *Journal of Affective Disorders*, - 2020. - vol. 264, P. 304–309.
158. Mahableshwarkar A., Zajecka J., W. Jacobson [et al.] A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder// *Neuropsychopharmacology.*– 2015.–Vol. 40, № 8.–P.2025–2037.
159. Mayuri N. Tuwar, Wei-Hung Chen, Arthur M. Chiwaya Martínez-Díaz, I. C., Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Translocator Protein (TSPO) as Diagnostic Biomarkers for Acute Ischemic Stroke// *Diagnostics.* – 2023. - № 13. – P. 1-13
160. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis// *NephrolDialTransplant.* – 2015. – P. 1162–1169.
161. Marmarelis V.Z., Shin D.C., Tarumi T., Zhang R. Comparison of model-based indices of cerebral autoregulation and vasomotor reactivity using transcranial doppler versus near-infrared spectroscopy in patients with amnesic mild cognitive impairment// *J. Alzheimers. Dis.*–2016.–Vol. 56.–P.89–105
162. Mattsson N., Lönneborg A., Boccardi M. [et al.] Clinical validity of cerebrospinal fluid Ab42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer’s disease in the context of a structured 5-phase development framework// *Neurobiology of Aging.*– 2017.– Vol. 52.–P.196–213
163. Miguez, M. J., Bueno, D., Espinoza, L. et al. Among adolescents, BDNF and

- Pro-BDNF Lasting changes with alcohol use are stage specific// *Neural Plasticity*, vol. 2020
164. Mizoguchi, Y., Yao, H., Imamura, Y. et al. Lower brain-derived neurotrophic factor levels are associated with age-related memory impairment in community-dwelling older adults: Te Sefuri study. *Scientific Reports*, - 2020. - vol. 10.
165. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Yagita Y, Sakaguchi M, et al. Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease// *Neurology*. – 2014. – P. 1051–1057.
166. Moore, D., Loprinzi, P.D. Exercise influences episodic memory via changes in hippocampal neurocircuitry and long-term potentiation// *European Journal of Neuroscience*, - 2020. - vol. 54, no. 8, P. 6960–6971.
167. Müller, P., Duderstadt, Y., Lessmann, V., Müller, N.G. Lactate and BDNF: Key mediators of exercise induced neuroplasticity? // *Journal of Clinical Medicine*, - 2020. - vol. 9, no. 4.
168. Murphy D, McCulloch CE, Lin F et al for the Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States.// *Ann Intern Med*. 2016; 165(7): 473–481.
169. Nelson RG, Grams ME, Ballew SH, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease.// *JAMA*. 2019;322(21). – P. 2104–2114.
170. Niculescu, D., Michaelsen-Preusse, K., Güner, Ü. et al. A BDNF-mediated push-pull plasticity mechanism for synaptic clustering// *Cell Reports*, - 2018. - vol. 24, no. 8, P. 2063–2074.
171. Numakawa, T., Odaka, H., Adachi, N. Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function, and its involvement in the pathophysiology of brain diseases// *International Journal of Molecular Sciences*, -2018. - vol. 19, no. 11
172. Oduyayo A., Cherney D. Cystatin C and acute changes in glomerular filtration

- rate. // Clin. Nephrol. 2012. Vol. 78, No 1. pp. 64–75.
173. Olsson B., Lautner R., Andreasson U. [et al.] CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis// Lancet Neurol.–2016. –№ 15. –P.673–684.
174. Orefice, L. L., Shih, C.-C., Xu, H. et al. Control of spine maturation and pruning through proBDNF synthesized and released in dendrites. Molecular and Cellular Neuroscience, - 2016. - vol. 71, P. 66–79.
175. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function".// J Nephrol. 2020;33(1):9-35.
176. Sabbisetti, V. et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type 1 diabetes // Journal of the American Society of Nephrology. - 2014. - Vol. 25. - No 10. - P. 2177–2186.
177. Salman I M. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney disease: a comprehensive review// Current Hypertensive Report. - 2015. – vol.17(8), - P. 59.
178. Sbrini, G., Brivio, P., Fumagalli, M. et al. Centella asiatica L. phytosome improves cognitive performance by promoting BDNF expression in rat prefrontal cortex// Nutrients, - 2020. - vol. 12, no.2.
179. Sheikhzadeh, F., Etemad, A., Khoshghadam, S. et al. Hippocampal BDNF content in response to short- and long-term exercise. Neurological Sciences, - 2015. - vol. 36, P. 1163–1166.
180. Shen Z., Cheng Y., Yang S. [et al.] Changes of grey matter volume in first-episode drug-naive adult major depressive disorder patients with different age-onset// NeuroImage. Clinical. – 2016.–Vol. 12.–P.492–498.
181. Shi, Y. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain

- disease// Stroke and Vascular Neurology.–2016.–№ 3.–P.83–92.
182. Shiferaw, Wondimeneh Shibabaw et al. “Chronic Kidney Disease among Diabetes Patients in Ethiopia: A Systematic Review and MetaAnalysis.”//International journal of nephrology vol. 2020
183. Skogstrand, K., Hagen, C. M., Borbye-Lorenzen, N. et al.Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders// Translational Psychiatry, - 2019. - vol. 9, no. 1
184. Skriver, K., Roig, M., Lundbye-Jensen, J. et al. Acute exercise improves motor memory: Exploring potential biomarkers. Neurobiology of Learning and Memory, - 2014. - vol. 116, P. 46–58.
185. Skillbäck T., Farahmand B.Y., Rosén C. [et al.] Cerebrospinal fluid tau and amyloid- β 1-42 in patients with dementia// Brain.–2015.–Vol. 138 (pt. 9).– P. 2716–2731.
186. Sleiman, S. F., Henry, J., Al-Haddad, R. et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate// Life, - 2016. - vol. 5.
187. Tianxing Feng, Yaqing Xu Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in ten metropolitan areas of China: a cross-sectional study using three kidney damage markers// Renal Failure. - 2023 Jan 31;45(1)
188. Thaminda Liyanage, Toshiharu Ninomiya Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review// [The Lancet](#). – 2015. – P. 1975-1982
189. Toh, Y. L., Ng, T., Tan, M. et al. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review. Brain and Behavior, - 2018. - vol. 8, no. 7
190. Voss, M. W., Chaddock, L., Kim, J. S. et al. Aerobic fitness is associated with greater efficiency of the network underlying cognitive control in preadolescent children// Neuroscience, - 2011. - vol. 199, P. 166–176.
191. Vittorio Calabrese, Maria Scuto, Angela Trovato Salinaro Hydrogen Sulfide

- and Carnosine: Modulation of Oxidative Stress and Inflammation in Kidney and Brain Axis// *Antioxidants* (Basel). – 2020. - 18;9(12). – P. 1303.
192. Walsh, E. I., Smith, L., Northey, J. et al. Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: A review of associations and dosage. *Ageing Research Reviews*, - 2020. - vol. 60
193. Walsh, J. J., Tschakovsky, M. E. Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, - 2018. - vol. 43, no. 11, P. 1095–1104.
194. Wang, L.-J., Wu, C. C., Lee, M.-J. et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor and contactin-1 levels in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder// *Journal of Clinical Medicine*, - 2019. - vol. 8, no. 9
195. Wardlaw, J.M. What are White Matter Hyperintensities Made of Relevance to Vascular Cognitive Impairment// *J. Am. Heart. Assoc.*–2015.–№ 4
196. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebrorenal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function// *Neurotoxicology*. – 2014. – P. 184– 193.
197. Wiegert, J. S., Oertner, T. G. Long-term depression triggers the selective elimination of weakly integrated synapses// *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013. - vol. 110, no. 47, - P. 4510–4519.
198. Winnubst, J., Cheyne, J. E., Niculescu, D., Lohmann, C. Spontaneous activity drives local synaptic plasticity in vivo// *Neuron*, - 2015. - vol. 87, no. 2, P. 399–410.