

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СОФИЯ  
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО НЕФРОЛОГИЯ

**АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

**ЗНАЧЕНИЕТО НА ХИПЕРУРИКЕМИЯТА КАТО ФАКТОР  
ЗА ПРОГРЕСИЯТА НА ХРОНИЧНИТЕ БЪБРЕЧНИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**Докторант: Д-р Янка Николова Коларска**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:**

**проф. Боряна Делийска, дмн**

**СОФИЯ, 2017**

Дисертационният труд се представен на 189 стандартни машинописни страници, съдържа 36 фигури, 50 таблици. Библиографският списък включва 291 литературни източника, от които 15 на български език и 276 на чуждестранни автори.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Клиничен център по нефрология, Медицински университет – гр. София на 04.09.2017г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 07.12. 2017 год. в Аулата на Втора хирургична клиника на УМБАЛ“ Александровска“ в 12 часа пред научно жури в състав :

1. проф. д-р Емил Паскалев Димитров, дмн- вътрешен член, УМБАЛ“ Александровска“ София, Клиничен център по нефрология, медицински факултет при МУ- София
2. проф. д-р Валентина Христова Маджова, дмн- външен член, МУ-Варна
3. проф. д-р Боряна Петрова Делийска, дмн- вътрешен член, УМБА “Царица Йоанна- ИСУЛ“ София, Клиничен център по нефрология, Медицински факултет при МУ- София
3. Доц. д-р Велислава Димитрова Димитрова, външен член, УБ “Лозенец“, Медицински факултет при СУ- София
5. Доц. д-р Светла Василева Стайкова, външен член, МУ- Варна

Резервни членове:

1. доц. д-р Валентин Йорданов Лазаров, УМБАЛ“ Царица Йоанна- ИСУЛ“ София, Клиничен център по нефрология, Медицински факултет при МУ- София- вътрешен член
2. проф. д-р Димитър Ненов Стефанов, дмн- външен член

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересующите се в библиотеката на УМБАЛ“ Александровска“- София

*Забележка: Номерата на таблиците и графиките в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.*

## **1. Използвани съкращения**

АСЕ инх/ ARB - инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим/ ангиотензин 2 рецепторен блокатор

АТ2- ангиотензин 2

АН- артериално налягане

АХ- артериална хипертония

ГФ- гломерулна филтрация

GFR- скорост на гломерулна филтрация

ДАН- диастолично артериално налягане

ЗДТ2- захарен диабет тип 2

ИБС- исхемична болест на сърцето

ИНС- идеопатичен нефритен синдром

ИР- инсулинова резистентност

ИТМ, ВМІ- индекс на телесна маса

KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MDRD- Modification of Diet in Renal Disease

NADPH-оксидазата- никотинамид аденин динуклеотид фосфат

NHANES- National Health and Nutrition Examination Surveys

NO- азотен окис

ОСГСХ- огнищна сегментна гломерулна склероза и хиалиноза

ПББ – пункционна бъбречна биопсия

ПК- пикочна киселина

ПМ- предсърдно мъждене

ПУ- протеинурия

РААС- ренин-ангиотензин-алдостероновата система

SGLT 2 - натриево-глюкозен котранспортер 2

САН-систолично артериално налягане

URAT 1 - Urate Anion Transporter 1

ULT – urate-lowering therapy- урат понижаваща терапия

ХБЗ- хронично бъбречно заболяване

ХУ- хиперурикемия

ХИН- хроничен интерстициален нефрит

## 2. Увод

Значението на безсимптомното повишение на нивата на ПК се изследва едва от последното десетилетие. Редица епидемиологични проучвания доказват връзката между подаграта и повишения сърдечно-съдов риск и ролята на хиперурикемията (ХУ) за прогресията на бъбречната патология, захарния диабет тип 2 (ЗДТ2) и преживяемостта след исхемичен мозъчен инсулт. За разлика от тях при проспективните проучвания резултатите са противоречиви. Трудностите произтичат от факта, че при повечето болни подаграта и ХУ са в контекста на метаболитния синдром. Асимптомната ХУ е честа при болните с хронични бъбречни заболявания (ХБЗ). Определянето на основните причини, ранното откриване и превенцията на рисковите фактори, включително повишените нива на ПК, биха имали отношение за прогресията на ХБЗ.

При анализ на научната литература по отношение на значението на ХУ за прогресията на ХБЗ установихме, че ХУ е относително нов рисков фактор, който има отношение към много патологични състояния. Значението на безсимптомното повишение на нивата на ПК се проучват едва от последното десетилетие. Някои въпроси в този аспект са все още дискутабилни или не напълно проучени, като това са:

1. Данните за връзката на ХУ с прогресията на ХБЗ са противоречиви и не са напълно еднозначни по отношение на влиянието на този показател като допълнителен фактор за по-бързата прогресия на ХБЗ.

2. Относително малко са данните за съчетаното въздействие на повишените нива на ПК с други клинични и лабораторни параметри като артериално налягане (АН), индекс на телесна маса (ИТМ), липиди, протеинурия (ПУ) и други върху прогресията на гломерулопатиите.

3. В литературата съществуват крайно оскъдни данни за връзката на повишените нива на ПК с морфологичните промени при имунни и автоимунни нефропатии.

4. Не е напълно изяснено дали ХУ допълнително влошава и засилва някои хистопатологичните изменения при гломерулопатиите.

5. Няма много проучвания с проследяване на пациентите с гломерулопатии за определяне значението на ХУ за прогресията на ХБЗ.

6. Лисват съпоставителни данни за видовете на сърдечно-съдовите промени при болни с ХУ и с различна по степен ХБЗ, включително и на диализно лечение.

След анализ на литературните източници ние си определихме целта и задачите на настоящата разработка.

### **3. Цел и задачи**

#### **3.1. Цел**

Да се изясни значението на ХУ за прогресията на хроничното бъбречно заболяване.

#### **3.2. Задачи**

**Поставени бяха следните задачи:**

1. Да се анализират основните клинични и лабораторни показатели при болни с ХУ.
2. Да се съпоставят тези клинично-лабораторни параметри при болни с ХУ, сравнени с контролна група пациенти без ХУ.
3. Да се отчете до каква степен ХУ като самостоятелен фактор или в съчетание с други известни показатели има значение за тежестта на морфологичните промени от пункционна бъбречна биопсия (ПББ).
4. Да се съпоставят морфологичните изменения от ПББ на болни с ХУ с контролна група на пациенти без повишена ПК.
5. Да се отчете продължителното самостоятелно или в съчетание с други фактори значение на ХУ за прогресията на ХБЗ при проследяване на болните в продължение на двугодишен период.
6. Да се съпоставят типа на сърдечно-съдовите изменения при болни с ХУ в преддиализен и диализен период.

### **4. Материали и методи**

#### **4.1. Материали**

За решаване на така поставените цели са анализирани данните на следните групи пациенти:

Анализирана са данните на общо 395 пациенти, хоспитализирани в клиника по нефрология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”, за периода от месец януари 2013г. до месец декември 2015г.

Болните са разпределени както следва:

А. При 150 от тях, подбрани на случаен принцип са съпоставени основните клинични и лабораторни данни, като болните са разделени в 2 групи- 64 пациента без ХУ и 86 с ХУ с оглед уточняване на пола и възрастова характеристика, съпоставяне на основните клинични данни -давност на ХБЗ, САН, ДАН, ИТМ, степен на затлъстяване и лабораторни данни- серумен креатинин, креатининов клирънс, ПУ, еритроцитурия, хемоглобин, електролити. Средната възраст на цялата група е била 46,62 $\pm$ 14,54 години в диапазона 18-80 год., от които 70 (46,7%) мъже и 80 (53,3%) жени.

Б. При 110 болни с ПББ- 48 без и 62 с ХУ са разгледани поотделно, а впоследствие съпоставени видът и степента на отделните морфологични промени, както и са анализирани зависимости между хистологичната находка и основни клинично-лабораторни фактори, имащи значение за прогресията на ХБЗ като САН, ДАН и ПУ. Средната възраст на групата е била 45,22 $\pm$ 15,02 години в диапазона 18-79 год., от които 67 (60,9%) мъже и 43 (39,1%) жени. Сравнителният анализ на групите е направен с отчитане на някои клинични и лабораторни показатели като възраст (години), давност на бъбречно заболяване (месеци), давност на АХ (месеци), САН (mmHg), ДАН (mmHg), протеинурия (g/24 h), креатинин ( $\mu$ mol/l), креатининов клирънс (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), серумен албумин (g/l), серумен холестерол (mmol/l), триглицериди (mmol/l) и пикочна киселина( $\mu$ mol/l).

В. При 84 от болните с ХУ проспективно са проследени за 2 годишен период с оглед изясняване на значението на ПК като самостоятелен рисков фактор или в комбинация с други критерии (възраст, пол, систолно АН, диастолно АН, индекс на телесна маса, креатинин, креатининов клирънс, ПУ, холестерол, триглицериди, прием на диуретици, аспирин и урикоинхибитори) за прогресията на ХБЗ. Средната възраст на изследвания контингент е 50,89 $\pm$ 11,63 години в диапазона 23-79 год., от които 51 (60,7%) мъже и 33 (39,3%) жени.

Г. При 51 болни с ХУ и различна по степен ХБЗ се анализира типа на сърдечно- съдовите изменения. От тях 36 са били в преддиализен стадий с ХБЗ от 1-ви до 5 стадий, 12 жени и 24 мъже на средна възраст 68,06 $\pm$ 14,2г. и 15 пациента са били на диализно лечение в Клиниката по нефрология и диализа в УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, 6 жени и 9 мъже, при средна възраст 67,62 $\pm$ 18,4г. При цялата група са отчетени следните клинични и лабораторни показатели: степен на ХБЗ, давност на ХБЗ, на АХ, на диализното лечение, наличие на ЗД, стойностите от пълната кръвна картина,

серумен креатинин, гломерулна филтрация, изчислена по MDRD, серумните нива на ПК, на холестерол и триглицериди, електролити и ПУ и вида на сърдечно-съдовата патология.

## 4.2.Методи

### 4.2.1 Клинични изследвания

Клиничните изследвания включват подробна анамнеза и обективен физикален статус:

- при първата хоспитализацията,
- при следваща хоспитализация на първата и втората година при проследяването при групата 84 пациенти с ХУ.

Стойностите на креатинина при изследванията са: за мъже 50-133  $\mu\text{mol/l}$  и за жена 40-120  $\mu\text{mol/l}$ .

За оценка на гломерулната филтрация е използван клирънсът на креатинина, изчислен по формулата на MDRD.

Стадирането на ХБЗ, според препоръките на KDIGO-2012, както следва:

ГФ (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)

G1	над 90	Нормална или висока
G2	60–89	Леко намалена
G3a	45–59	Леко до умерено намалена
G3b	30–44	Умерено до силно намалена
G4	15–29	Силно намалена
G5	под 15	Бъбречна недостатъчност

Пикочната киселина е определена чрез ензимен колориметричен тест.

За ХУ се приема ПК при мъже над 420  $\mu\text{mol/l}$  и при жени над 340  $\mu\text{mol/l}$ .

Количество белтък в урина за 24 часа– липса на протеинурия е при стойности до 0,15g/24 часа, лека протеинурия е от 0,16 до 0,50g/24 часа, умерена 0,6 до 3,5 g/24 часа и значителна протеинурия е над 3,5 g/24 часа

Изследване на мастната обмяна: Определени са следните показатели на мастната обмяна: общ холестерол (Chol) и триглицериди (TG). Липидният профил е изследван след 10-12-часово гладуване. За патологични са приемани следните стойности: Chol  $\geq$  5.5 mmol/l; TG  $\geq$  1.7 mmol/l. За дислипидемия се приема състояние, при което е

повишено нивото на поне един от показателите: Chol, LDL, TG, и/или е понижен HDL, и/или е налице прием на антилипемични медикаменти.

Резултатите са отчетени в мерни единици по SI системата.

#### **4.2.2 Инструментални методи**

Пункционна бъбречна биопсия е проведена под ехографски контрол. Анализирани са биопсиите с достатъчен материал, който е изследван със светлинна микроскопия и имунофлуоресцентна техника.

Морфологичните изменения са били отчетени полуколичествено по следния начин:

Мезангиална пролиферация, отчетена със скалата по степени от 1 до 3+, като 1+ е липса на морфологична промяна, 2- умерено изразена и 3+ - обилно и дифузно изразена.

Увеличението на мезангиалния матрикс отчетено в степени от от 1-3+, като

1-липса на разрасване на матрикса, 2- умерено изразено и 3 - обилно изразено.

Отчетени бяха броят на склерозиралите гломерули, наличие на полулуния, задебеляване на базална гломерулна базална мембрана, тубулни изменения, включващи тубулна дистрофия и атрофия, наличие на интерстициални промени като инфилтрация и фиброза, промени от хипертоничен тип в достъпните за изследване извънгломерулни съдове.

С имунофлуоресцентно изследване, полуколичествено е установена интензивността и местоположението на ИгА, ИгГ, ИгМ и трета фракция на комплемента

Изследването на хистологичния материал е проведено в лаборатория по патология на отделителната система при Медицински университет, София от проф.

д-р Виолина Минкова, дмн.

#### **4.2.3 Статистически методи**

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 22.0.

За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието  $p < 0.05$ .

Бяха приложени следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
4. Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.
5. Точен тест на Фишер и тест  $\chi^2$  - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.
6. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.
7. Т-критерий на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
8. Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
9. Корелационен анализ – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.
10. Бинарен логистичен регресионен анализ – за количествена оценка влиянието на изследваните фактори.
11. Непараметричен тест на Фридман – за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки.
12. Непараметричен тест на Wilcoxon – за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.

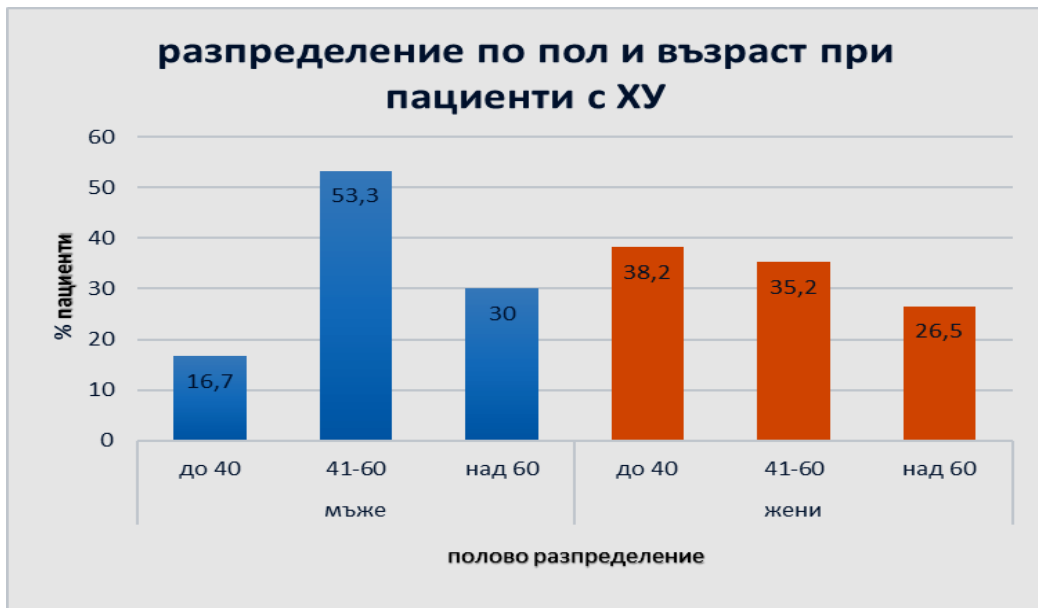
Използван беше и статистически пакет Excel от Microsoft Office -XP

Статистическият анализ е консултиран с проф. Генчо Генчев, завеждащ секция “Биостатистика и медицинска информатика”, МУ-София.

## 5. Собствени проучвания

### 5.1. Анализ на клинични и лабораторни показатели при пациенти с и без хиперурикемия и с ХБЗ

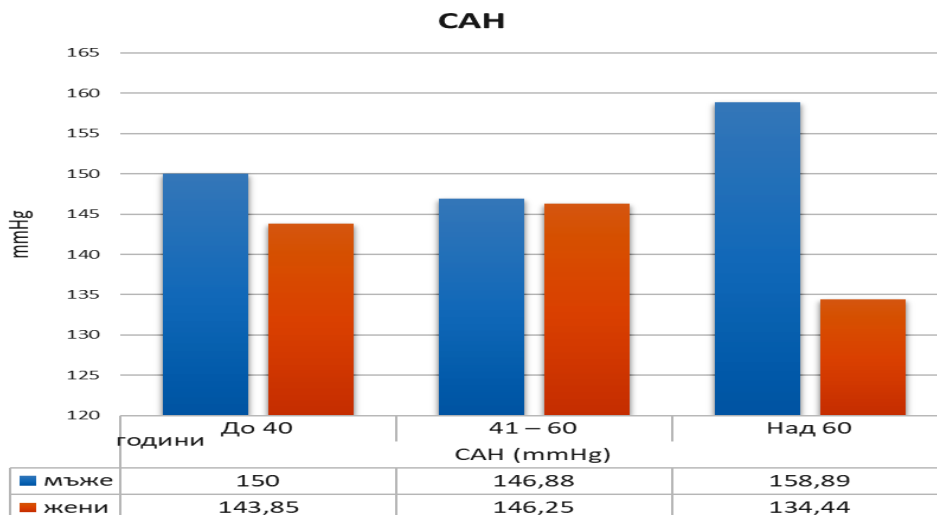
При проведения анализ на данните на 150 пациенти с и без ХУ беше отчетено, че при мъжете с ХУ са по-често на възраст 41-60г., а при жените до 40г. и между 41-60г. (фиг. 1).



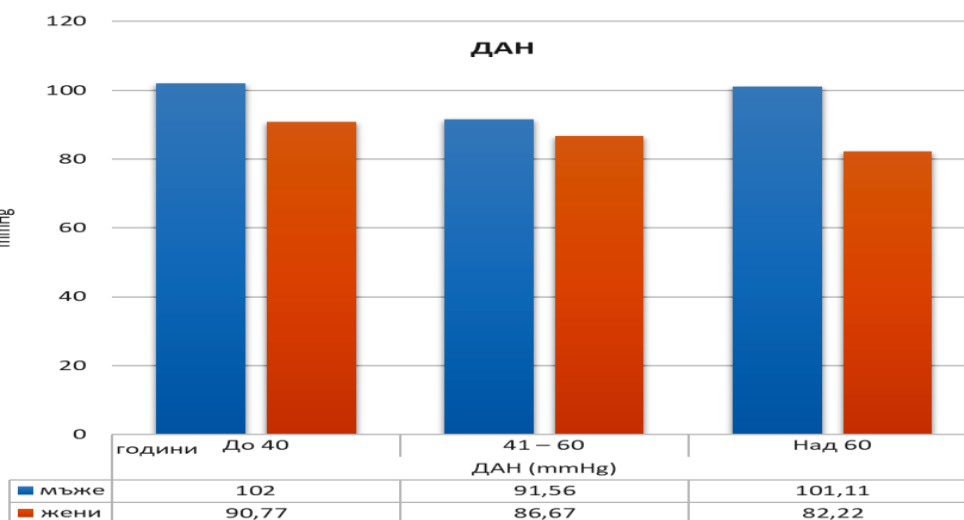
Фиг.1 Разпределение на пациентите с ХУ по пол и възраст.

Направи се сравнителен анализ на всички мъже с ХУ, разпределени по възрастови групи 40г., 41-60г. и над 60г. и клинично-лабораторните показатели: САН, ДАН, ИТМ, серумен креатинин, креатининов клирънс, давност на ХБЗ и ПУ.

От направените анализи се установи, че САН е най-високо при мъже над 60г., а при жените в групата на възраст 41-60г. ДАН е най-високо при мъже до 40г. ДАН при жените е по-ниско и в трите групи спрямо мъжете (фиг.2 и фиг. 3).

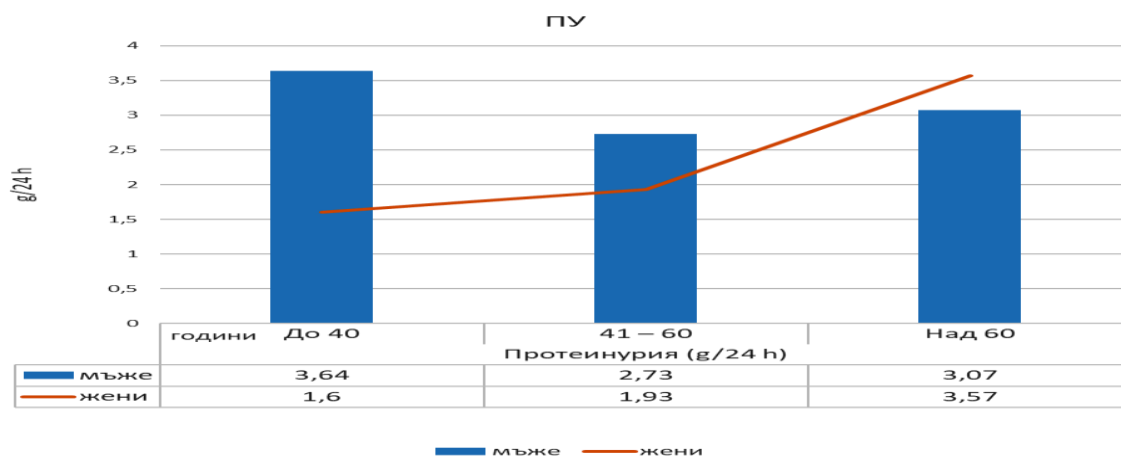


Фиг.2 Сравнителен анализ на САН при мъже и жени с ХУ в различни възрастови групи

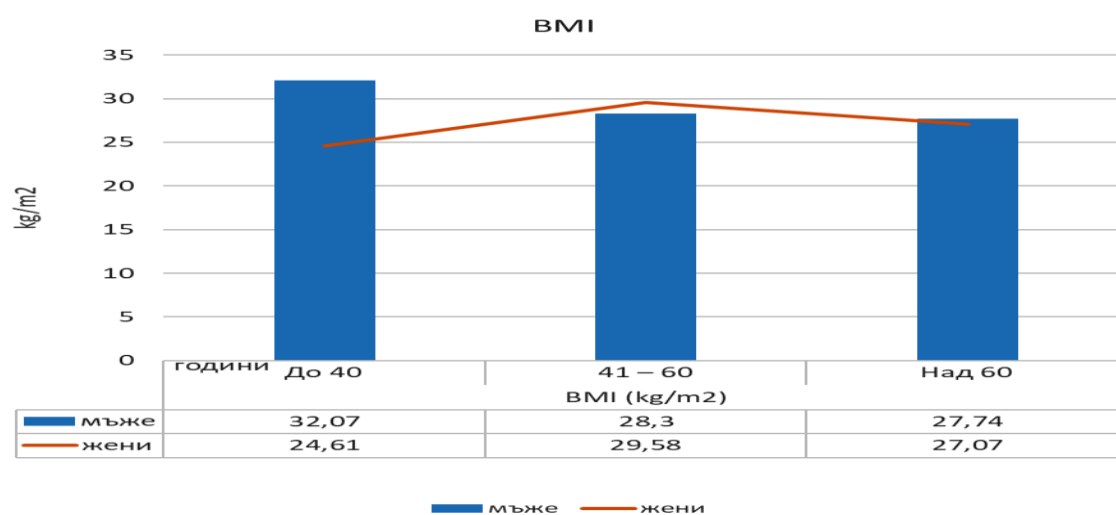


Фиг.3 Сравнителен анализ на ДАН при мъже и жени в различни възрастови групи при болни с ХУ

Анализира се въздействието на ПУ и ИТМ при болни с ХУ по пол и възрастови групи и се установи, че с най-висока ПУ са мъжете до 40г. и жените над 60г. С на-висок ИТМ са мъжете и жените до 40г. ( фиг.4 и фиг.5).

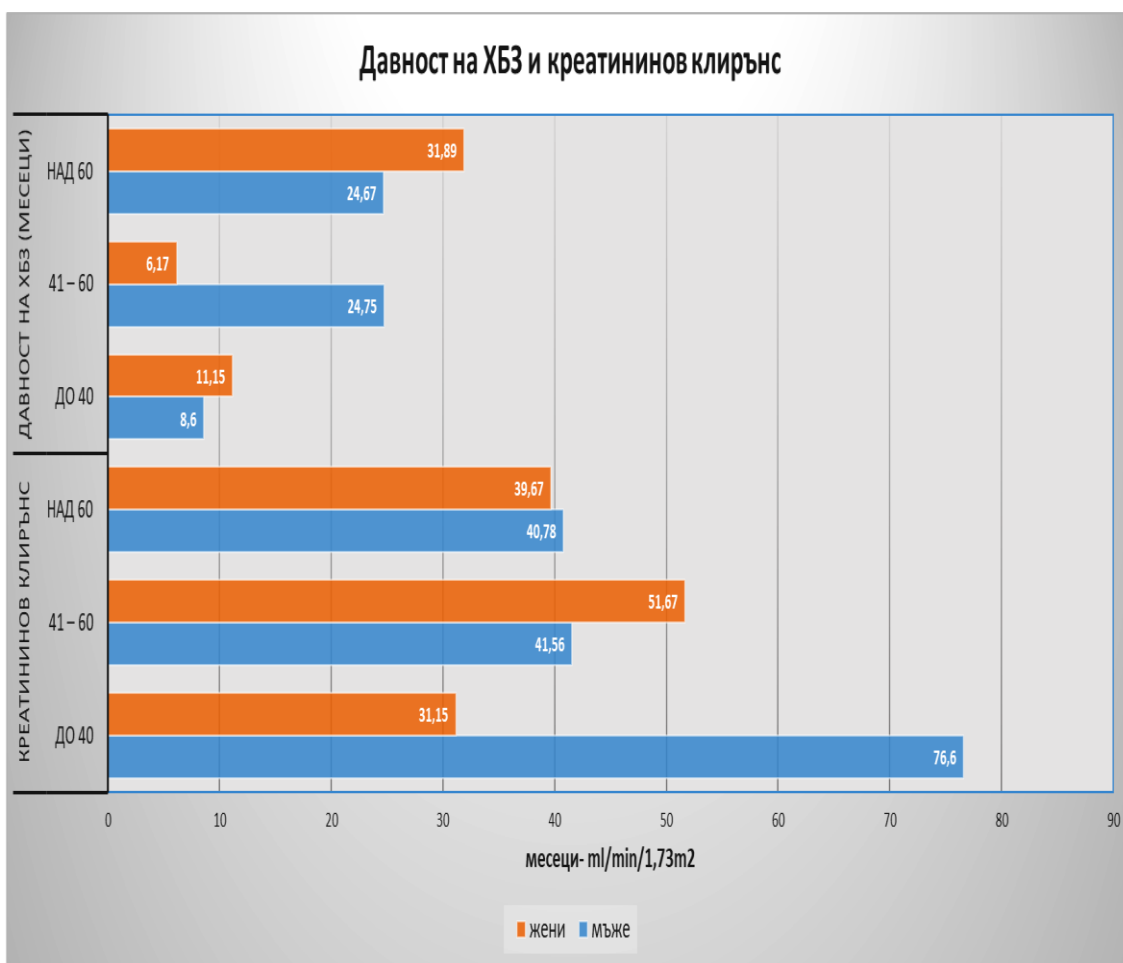


Фиг.4 Сравнителен анализ на ПУ при мъже и жени с ХУ в различни възрастови групи



Фиг.5 Сравнителен анализ на ИТМ (BMI) при мъже и жени в различни възрастови групи при болни с ХУ

Анализирахме давността на ХБЗ и креатининовия клирънс при болни с ХУ по пол и възрастови групи и се установи, че при жените с най-голяма давност на ХБЗ са болни над 60г., а при мъжете са в 2 групи: между 41-60г. и при над 60г. Креатининовият клирънс е най-висок при жените между 41-60г., а при мъжете до 40г.(фиг.6).



Фиг.6 Сравнителен анализ на давност на ХБЗ и креатининов клирънс при мъже и жени в различни възрастови групи при болни с ХУ

За да преценим дали има полова и възрастова разлика между пациентите с и без ХУ съпоставихме двете групи по пол и възраст. Възрастовите интервали бяха до 40г., 41-60г. и над 60г. Статистическият анализ отчете, че липсва сигнификантна разлика между половете и възрастовите групи при болните с нормални нива на ПК и тези с повишена (табл. 1)

Таблица 1: Честотно разпределение на пациентите по пол, възрастови групи, с и без ХУ

Пол	Възрастови групи (години)	Статистика	ХУ		
			Не	Да	
Мъже	До 40	Брой	15	5	n.s.
		%	37,5	16,7	
	41 – 60	Брой	17	16	n.s.
		%	42,5	53,3	

	Брой	8	9	
Над 60	%	20,0	30,0	n.s.
	%	45,7	38,2	
41 – 60	Брой	21	12	n.s.
	%	45,7	35,3	
Над 60	Брой	4	9	n.s.
	%	8,7	26,5	

Направи се сравнителен анализ на всички мъже с и без хиперурикемия, разпределени по възрастови групи 40г., 41-60г. и над 60г. и клинично-лабораторните показатели: САН, ДАН, ИТМ, серумен креатинин, креатининов клирънс, давност на ХБЗ, ПУ и серумен хемоглобин (табл. 2). Очете се, че няма статистически значима разлика между стойностите на изследваните показатели при пациентите мъже с и без хиперурикемия в разглежданите възрастови групи. Групата мъже с ХУ и възраст до 40 години не участва в анализа поради липса на статистическа представителност.

Таблица 2: Сравнителен анализ на пациентите (мъже по възрастови групи) с и без ХУ по изследваните показатели

Показатели	Възрасто- ви групи (години)	ХУ						P
		Не			Да			
		n	SD	n	SD	n	SD	
САН (mmHg)	До 40	15	135,33	14,45	5	150,00	12,25	-
	41 – 60	17	143,53	14,12	16	146,88	14,93	0,513
	Над 60	8	145,63	13,48	9	158,89	17,64	0,167
ДАН (mmHg)	До 40	15	83,00	10,66	5	102,00	4,47	-
	41 – 60	17	88,53	8,97	16	91,56	8,70	0,382
	Над 60	8	93,75	10,61	9	101,11	19,00	0,888
ВМІ (kg/m <sup>2</sup> )	До 40	15	27,62	4,32	5	32,07	6,84	-
	41 – 60	17	29,49	4,48	16	28,30	5,34	0,490
	Над 60	8	26,65	2,74	9	27,74	3,40	0,484
Серумен креатинин (□mol/l)	До 40	15	124,47	72,74	5	121,80	49,83	-
	41 – 60	17	149,00	69,20	16	225,00	149,74	0,127
	Над 60	8	202,00	120,48	9	181,89	77,58	0,888
Креатинино в клирънс	До 40	15	82,13	32,50	5	76,60	29,92	-
	41 – 60	17	55,82	24,60	16	41,56	24,95	0,108
	Над 60	8	36,63	18,17	9	40,78	22,14	0,681
Давност на ХБЗ (месеци)	До 40	15	10,00	23,77	5	8,60	15,37	-
	41 – 60	17	19,06	57,27	16	24,75	32,08	0,102
	Над 60	8	20,00	25,90	9	24,67	48,31	0,606
Протеинури я (g/24 h)	До 40	15	1,24	1,53	5	3,64	2,59	-
	41 – 60	17	2,14	2,54	16	2,73	2,47	0,444
	Над 60	8	2,56	3,06	9	3,07	3,28	0,963

	До 40	15	143,27	16,87	5	146,80	25,53	-
Серумен хемоглобин (g/l)	41 – 60	17	140,47	18,05	16	142,56	27,60	0,797
	Над 60	8	129,13	25,93	9	128,22	26,14	0,944

\* - групата с ХУ и възраст до 40 години не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Същите съпоставителни анализи се проведеха и при жените, разпределени според възрастта и наличието или липсата на ХУ (табл. 3). Групата без ХУ и възраст над 60 години не участва в анализа поради липса на статистическа представителност. Установи се, че при жените до 40 години има статистически достоверна разлика между пациентките с и без ХУ по отношение на стойностите на САН, серумен креатинин, креатининов клирънс, давност на ХБЗ и серумен хемоглобин. Средните стойности на САН на жени до 40г. с ХУ са значимо по-високи 143,851+/-7,58mmHg в сравнение с тези без ХУ 129,29+/-18,05mmHg ( $p = 0,028$ ). В същата възрастова група се установиха по-високи стойности на серумен креатинин и креатининов клирънс. Пациентките до 40г. с повишени нива на ПК бяха с по-голяма давност на ХБЗ съотв.11,15+/-8,24мес. в сравнение с тези без ХУ, където давността на ХБЗ беше 10,95+/-23,59 мес. ( $p = 0,027$ ). Серумният хемоглобин е с по-високите стойности при нямащите това заболяване 128,67+/-12,57 в сравнение с тези с ХУ 113,69+/-17,10 с  $p=0,006$ .

Таблица 3: Сравнителен анализ на пациентите (жени по възрастови групи) с и без ХУ по изследваните показатели.

Показатели	Възрастови групи (години)	ХУ		Да		SD	SD	
		Не	Да	n	SD			
САН (mmHg)	До 40	21	129,29	18,05	13	143,85	17,58	0,028
	41 – 60	21	134,76	19,90	12	146,25	16,94	0,103
	Над 60	4	145,00	23,80	9	134,44	20,22	-
ДАН (mmHg)	До 40	21	81,43	12,26	13	90,77	14,98	0,112
	41 – 60	21	85,48	11,61	12	86,67	8,88	0,726
	Над 60	4	85,00	12,91	9	82,22	10,93	-

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	До 40	21	22,41	2,86	13	24,61	5,14	0,119
	41 – 60	21	26,39	3,66	12	29,58	6,62	0,083
	Над 60	4	29,83	5,81	9	27,07	3,73	-
Серумен креатинин (□mol/l)	До 40	21	112,48	61,68	13	223,23	85,27	<0,001
	41 – 60	21	135,24	129,11	12	131,33	56,75	0,365
	Над 60	4	171,75	122,22	9	169,44	100,39	-
Креатининов клирънс	До 40	21	71,95	31,97	13	31,15	21,76	<0,001
	41 – 60	21	61,00	26,73	12	51,67	25,90	0,337
	Над 60	4	44,75	33,98	9	39,67	26,13	-
Давност на ХБЗ (месеци)	До 40	21	10,95	23,59	13	11,15	8,24	0,027
	41 – 60	21	12,24	28,93	12	6,17	10,07	0,471
	Над 60	4	2,75	2,36	9	31,89	36,78	-
Протеинурия (g/24 h)	До 40	21	2,24	3,23	13	1,60	1,05	0,753
	41 – 60	21	1,30	1,72	12	1,93	2,90	0,754
	Над 60	4	0,84	0,92	9	3,57	3,17	-
Хемоглобин (g/l)	До 40	21	128,67	12,57	13	113,69	17,10	0,006
	41 – 60	21	130,71	16,40	12	129,33	15,07	0,812
	Над 60	4	116,00	20,51	9	126,78	8,90	-

\* - групата без ХУ и възраст над 60 години не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

За да отчетем дали съществува разлика в анализираните параметри между двете групи болни с и без ХУ според пола съпоставихме давността на заболяването, САН, ДАН, ИТМ, серумен креатинин, креатининов клирънс, давност на ХБЗ, протеинурия и серумен хемоглобин при мъже, жени, разпределени по възрастови групи (табл. 4).

При сравнителният анализ на всички мъже с и без ХУ, при болните с повишени нива на ПК се отчетоха по- високи стойности на САН - съответно 151,00+/-15,83mmHg, спрямо 140,88+/-14,45mmHg с p=0,003, на ДАН съответно 96,17+/-12,91mmHg и 87,50+/-10,50mmHg с p =0,004.

Както при мъжете, така и при жените с ХУ, серумният креатинин беше по-висок, в сравнение с групата с нормална ПК, като съответно ГФ беше намалена.

При жените с ХУ се установи, че САН е по-високо, докато такава зависимост по отношение на стойностите на ДАН не се установи.

Мъжете с ХУ имаха по-високостепенна протеинурия 2,98+/-2,68 g/d и p=0,070 в сравнение с тези без ХУ. Такава разлика не беше отчетена при жените.

Жените с ХУ бяха с по висок ИТМ -27,01+/-5,68 в сравнение с тези без ХУ 24,87+/-4,23, p=0,057 и давност на заболяването 14,88+/-22,33 в сравнение с тези без ХУ-10,83+/-25,03, p=005.

Таблица 4: Сравнителен анализ на пациентите с и без ХУ по изследваните показатели.

Пол	Показатели	ХУ						
		Не			Да			
		n	SD		n	SD		
<b>Мъже</b>								
	САН (mmHg)	40	140,88	14,45	30	151,00	15,83	0,003
	ДАН (mmHg)	40	87,50	10,50	30	96,17	12,91	0,004
	ВМІ (kg/m2)	40	28,22	4,20	30	28,76	5,17	0,634
	Креатинин (□mol/l)	40	150,40	85,29	30	194,87	122,78	0,083
	Кр.кл	40	61,85	31,48	30	47,17	27,57	0,046
	Давност на ХБЗ (месеци)	40	15,85	41,11	30	22,03	35,30	0,101
	Протеинурия (g/24 h)	40	1,89	2,33	30	2,98	2,68	0,070
	Хемоглобин (g/l)	40	139,25	19,61	30	138,97	26,95	0,960
<b>Жени</b>								
	Давност на заболяването (месеци)	46	61,78	56,07	34	67,44	77,87	0,686
	САН (mmHg)	46	133,15	19,48	34	142,21	18,18	0,038
	ДАН (mmHg)	46	83,59	11,91	34	87,06	12,19	0,299
	ИТМ (kg/m2)	46	24,87	4,23	34	27,01	5,68	0,057
	Креатинин (□mol/l)	46	128,02	101,99	34	176,56	88,19	0,003
	Кр.кл	46	64,59	30,25	34	40,65	25,32	<0,001
	Давност на ХБЗ (месеци)	46	10,83	25,03	34	14,88	22,33	0,005
	Протеинурия (g/24 h)	46	1,68	2,51	34	2,24	2,51	0,127
	Хемоглобин (g/l)	46	128,50	15,30	34	122,68	15,93	0,102

За да се отчете до каква степен стойностите на ПК имат връзка със САН, ДАН, серумен креатинин, ИТМ, давността на ХБЗ, протеинурия се проведе корелационен анализ (табл. 5).

Отчете се, че стойностите на ПК корелират правопрпорционално с показателите на САН, ДАН, серумен креатинин, ИТМ, давност на ХБН, протеинурията и възрастта.

Най-силна е корелацията със САН, серумния креатинин и ИТМ, а най-слаба с възрастта.

Таблица 5: Корелационен анализ на пикочната киселина с изследваните предиктори

Предиктори	ПК
САН	0,380***
Серумен креатинин	0,330***
ИТМ	0,309***
ДАН	0,293***
Давност на ХБН	0,278**
Протеинурия	0,258**
Възраст	0,217**
Давност на бъбречно заболяване	0,043

\*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

При сравнителния анализ на останалите показатели: ИТМ, диагноза, наличие или липса на анемия и ХБЗ при пациентите с и без ХУ липсва статистически значима разлика между двете изследвани групи по категориите на ИТМ, диагноза и анемия (табл. 6).

Докато пациентите с нива на ПК в референтни граници по-често са с 1 и 2 стадий ХБЗ, то 4 стадий са по-често болните с ХУ ( $p < 0,01$ ).

Таблица 6: Сравнителен анализ на групите с и без ХУ по изследваните категорийни признаци

Показател	Без ХУ		С ХУ		
	n	%	n	%	
<b>ВМІ</b>					
Поднормено тегло	2	2,3	1	1,6	n.s.
Норма	33	38,4	18	28,1	n.s.
Наднорма	36	41,9	27	42,2	n.s.
Затлъстяване клас I	10	11,6	11	17,2	n.s.
Затлъстяване клас II	5	5,8	5	7,8	n.s.
Затлъстяване клас III	0	0,0	2	3,1	n.s.
<b>Диагноза</b>					
Колагеноза	14	16,3	4	6,3	<0,05
Гломерулонефрит и бъбречна недостатъчност	2	2,3	5	7,8	n.s.
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит	28	32,6	17	26,6	n.s.
Популунен гломерулонефрит	2	2,3	4	6,3	n.s.
Мезангиокапилярен гломерулонефрит	3	3,5	1	1,6	n.s.
Хроничен интерстициален нефрит	3	3,5	4	6,3	n.s.
ОСГСХ	10	11,6	7	10,9	n.s.
ИНС	14	16,3	8	12,5	n.s.
Мембранозен гломерулонефрит	6	7,0	6	9,4	n.s.
Амилоидоза	0	0,0	2	3,1	n.s.
<b>Анемия</b>					
Няма	66	76,7	43	67,2	n.s.
Има	20	23,3	21	32,8	n.s.
<b>ХБЗ - стадий</b>					
1	21	24,4	5	7,8	<0,01
2	28	32,6	11	17,2	<0,05
3а	10	11,6	9	14,1	n.s.
3б	11	12,8	14	21,9	n.s.
4	12	14,0	19	29,7	<0,01
5	4	4,7	6	9,4	n.s.

Допълнително съпоставихме данните на двете групи пациенти по отношение на следните параметри: електролити в серума –серумен калций, фосфор, калий, натрий, хлор и степен на ПУ (табл. 7). Отчетено беше, че групите с и без ХУ се различават с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ) по отношение на серумен калций, чиято категория „Нисък“ е значимо повече при нямащите хиперурекия, а категорията „Норма“ – при имащите. Категорията „Нисък“ е значимо повече при нямащите ХУ и при показателя степен на серумен фосфор. При останалите показатели в таблицата статистически значима разлика между двете изследвани групи не се установи.

Таблица 7: Сравнителен анализ на групите с и без ХУ по изследваните категорийни признаци

Показател	Без ХУ		С ХУ		p
	n	%	n	%	
<b>Степен на серумен калций</b>					
Нисък	23	26,7	9	14,1	0,071
Норма	62	72,1	54	84,4	0,071
Завишен	1	1,2	1	1,6	n.s.
<b>Степен на серумен фосфор</b>					
Нисък	7	8,1	1	1,6	<0,05
Норма	73	84,9	56	87,5	n.s.
Завишен	6	7,0	7	10,9	n.s.
<b>Степен на серумен калий</b>					
Нисък					
Норма	69	80,2	47	73,4	n.s.
Завишен	17	19,8	17	26,6	n.s.
<b>Степен на серумен натрий</b>					
Нисък	3	3,5	4	6,3	n.s.
Норма	80	93,0	56	87,5	n.s.
Завишен	3	3,5	4	6,3	n.s.
<b>Степен на серумен хлор</b>					
Нисък					
Норма	37	43,0	23	35,9	n.s.
Завишен	49	57,0	41	64,1	n.s.
<b>Степени на протеинурията</b>					

Няма	14	16,3	6	9,4	n.s.
Лека	23	26,7	10	15,6	n.s.
Умерена	35	40,7	31	48,4	n.s.
Значителна	14	16,3	17	26,6	n.s.

Проведе се сравнителен анализ на пациентите с и без ХУ по броя на еритроцити в кръвта, креатининов клирънс, серумен калций, серумен фосфор, серумен калий серумен натрий, серумен хлор (табл. 8). Двете изследвани групи се различават статистически единствено по креатининовия клирънс, който е с по-ниска средна стойност при болните с хиперурекия  $51,55 \pm 29,19 \text{ ml/min/1,73m}^2$  спрямо тези без ХУ  $68,67 \pm 27,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ( $p < 0,001$ ).

Сигнификантна разлика по останалите показатели, разглеждани в таблица 8 не се отчете.

Таблица 8: Сравнителен анализ на пациентите с и без ХУ по изследваните показатели

Показатели	ХУ						
	Не		Да				
	n	SD	n	SD			
Еритроцити	85	4,47	0,56	63	4,35	0,74	0,314
Креатининов клирънс в $\text{ml/min/1,73m}^2$	85	68,67	27,81	63	51,55	29,19	<0,001
Серумен калций ( $\text{mmol/l}$ )	85	2,25	0,17	63	2,29	0,17	0,119
Серумен фосфор $\text{mmo/l}$	85	1,14	0,25	63	1,19	0,23	0,177
Серумен калий ( $\text{mmol/l}$ )	85	4,70	0,64	63	4,88	0,70	0,103
Серумен натрий ( $\text{mmol/l}$ )	85	139,68	3,44	63	140,43	3,20	0,358
Серумен хлор ( $\text{mmol/l}$ )	85	107,56	3,81	63	108,76	3,56	0,095

### 5.1.1 Обсъждане

Включените в настоящия раздел 150 болни са били подбрани на случаен принцип. Анализът на данните ни отчита, че сред болните с ХБЗ при 42,66% се установяват повишени нива на ПК, което не е репрезентативно за популацията, тъй като в нефрологична клиника се приемат селектирани болни с ХБЗ. Въпреки това, настоящите данни дават основание да се установи висока честота на ХУ при пациенти с ХБЗ. Особено важно е да се отчете, че именно тези болни, независимо от пола, са с висок серумен креатинин и намалена гломерулна филтрация, в сравнение с пациентите без ХУ. Честотата на ХУ сред пациенти с различна по степен ХБЗ налага системно изследване на нивата на ПК, внимателно прилагане на медикаменти, повишаващи нейното ниво и необходимост от прилагане на уратопонижаваща терапия.

Бяха установени някои възрастови и полови характеристики на ХУ, а именно, че най-често с ХУ са мъже на възраст 40-59г. и жени във възрастовия интервал до 40 и 41-59г. Според литературни данни, хиперурикемията е честа при постменопаузални жени. Данните от настоящето проучване дават основание да предположим, че при пациентки с ХБЗ повишените нива на ПК се установяват и значително често и в по-млада възраст- до 40г.

Известна е връзката между АН и ХУ. Нашите данни отчитат също такава зависимост. Интересното е, че докато мъжете с ХУ са с по-високи стойности както на САН, така и на ДАН, то при жените се отчита връзка само със САН.

Липсват значими разлики в степените на протеинурията при групите с и без ХУ, но мъжете с повишена ПК бяха със сигнификантно по-високи стойности на екскрецията на белтък в урината. Същевременно отчетохме че стойностите на ПК корелират положително със САН, ДАН, серумен креатинин, ИТМ, давност на ХБЗ, ПУ и възрастта. Най-силна е корелацията със САН, серумния креатинин и ИТМ, а най-слаба с възрастта.

Неблагоприятният ефект на повишените нива на ПК върху бъбречната функция се отчита и от други автори, като настоящите данни потвърждават тази зависимост и негативния ефект на ХУ върху серумния креатинин и ГФ. В този аспект може да добави и факта, че докато болните без ХУ са предимно с 1 и 2 стадий на ХБЗ, то по-голяма част от пациентите с ХУ са били 4 стадий ХБЗ.

## 5.2. Въздействието на хиперурикемията върху морфологичните промени от пункционна бъбречна биопсия

Тъй като в достъпната литература установихме само няколко публикации за значението на ХУ върху морфологичните изменения в бъбрека при имунни и автоимунни нефропатии анализирахме данните на 110 пациента- 62 от тях с ХУ, съпоставени с контролна група пациенти без повишени нива на ПК- 48.

Средната възраст на двете групи е без съществена разлика съотв. 42,46 +/- 16,12г. при болните с ХУ и 47,35 +/- 13,87г. при контролната група. Давността на АХ при групата с ХУ е по-голяма 26,63 +/-46,50 месеца в сравнение с тази без ХУ -22,52 +/- 35,50 месеца. При пациентите с ХУ, средната ПУ беше от нефрозен тип- 3,75 +/- 3,64g/24 h и малко по-висока, от тази в групата без повишени нива на ПК, която беше 3,00 +/- 3,77g/24ч, /p>0,05/. Триглицеридите също бяха по-високи при болните от първата група с ХУ- 2,02 +/-1,00 mmol/l в сравнение с тези без ХУ- 1,86 +/-0,96mmol/l. (p>0,05).

От направения анализ по останалите показатели не се отчетоха статистически значими разлики между групите с и без ХУ, с изключение на стойностите на ПК (табл.9).

Таблица 9: Сравнителен анализ на групите без и с хиперурикемия по изследваните количествени показатели

Показател	Без ХУ (n=48)		С ХУ (n=62)		
		SD		SD	
Възраст (години)	42,46	16,12	47,35	13,87	0,090
Давност на ХБЗ (месеци)	25,75	51,26	24,42	54,97	0,265
Давност на АХ (месеци)	22,52	35,50	26,63	46,50	0,737
САН (mmHg)	141,04	29,43	144,42	20,30	0,417
ДАН (mmHg)	86,46	14,91	86,94	12,02	0,610
Протеинурия (g/24 ч.)	3,00	3,77	3,75	3,64	0,119
Креатинин ( $\mu\text{mol/l}$ )	208,57	111,45	212,60	143,47	0,589
Креатининов клирънс ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )	44,67	27,18	49,75	34,18	0,691

Серумен албумин (g/l)	34,94	8,73	35,69	8,89	0,657
Серумен холестерол (mmol/l)	6,34	1,38	6,78	2,27	0,942
Триглицериди (mmol/l)	1,86	0,96	2,02	1,00	0,456
Пикочна киселина(μmol/l)	321,96	67,53	<b>474,24</b>	84,22	<b>&lt;0,001</b>

Допълнително анализирахме и съпоставихме данните на двете групи по отношение на пол, морфологична диагноза от ПББ и стадия на ХБЗ (табл.10).

Сравнителният анализ установи, че тези с ХУ са по-често мъже на възраст 35+/- 56,5г, но 43,5% все пак бяха жени, което отново отчита, че ХУ е заболяване, което може да се установи и при двата пола. Болните без ХУ също бяха по-често мъже, но без значима разлика между двата пола.

Не се отчетоха значими разлики между морфологичната диагноза при двете групи.

Болните без ХУ най-често бяха G3b стадий по KDIGO, следвани от тези с 2 и 4 стадий. Болните с ХУ най-често бяха 4 стадий, следвани по относителен дял на пациентите в G3b стадий. Не се отчете статистически значима разлика между относителният дял на пациентите от двете групи според стадия на ХБЗ.

Таблица 10: Сравнителен анализ на групите без и с ХУ по пол, диагноза и стадий на ХБЗ

Показател	Без ХУ (n=48)		С ХУ (n=62)		
	n	%	n	%	
<b>Пол</b>					0,327
Мъже	32	66,7	35	56,5	
Жени	16	33,3	27	43,5	
<b>Диагноза</b>					
Хроничен интерстициален нефрит - ХИН	8	16,7	6	9,7	n.s.
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит - С3 тип	1	2,1	2	3,2	n.s.
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит - ИГА тип	3	6,3	3	4,8	n.s.
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит	16	33,3	18	29,0	n.s.

Огнищна гломерулна склероза и хиалиноза	5	10,4	9	14,5	n.s.
Полулунен гломерулонефрит при васкулит	4	8,3	7	11,3	n.s.
Мембранозен гломерулонефрит	4	8,3	6	9,7	n.s.
Мезангиокапилярен гломерулонефрит	5	10,4	5	8,1	n.s.
Минимални изменения при идиопатичен нефозен синдром	1	2,1	2	3,2	n.s.
Амилоидоза	1	2,1	3	4,8	n.s.
Гломерулни увреждания при захарен диабет	0	0,0	1	1,6	n.s.
<b>Стадий на ХБЗ</b>					
1	3	6,3	13	21,0	
2	10	20,8	9	14,5	
3a	8	16,7	7	11,3	
3b	12	25,0	12	19,4	
4	10	20,8	15	24,2	
5	5	10,4	6	9,7	

За да отчетем влиянието на ХУ върху промените в различните структури от ПББ анализирахме всяко морфологично изменение отделно в съответната групи, след което съпоставихме резултатите при пациентите с и без ХУ. За да отчетем значението на повишените нива на ПК беше анализирана степента на изменението, заедно с данните от САН, ДАН и протеинурия, които са фактори, доказали значението си за неимунната прогресия на ХБЗ.

### 5.2.1 Мезангиално- клетъчна пролиферация и хиперурикемия

Стойностите на САН, ДАН и протеинурията, според степента на мезангиално-клетъчната пролиферация и увеличението на мезангиалния матрикс при пациентите с и без ХУ са представени на съотв. на табл.11 и табл.12.

Таблица 11: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на мезангиално-клетъчна пролиферация в групата с ХУ

Показател	Мезангиална пролиферация	n		SD
САН (mmHg)	Няма	19	144,42	18,69
	Умерена	19	148,42	24,33
	Изразена	24	141,25	18,25
ДАН (mmHg)	Няма	19	87,11	12,05
	Умерена	19	87,89	13,16
	Изразена	24	86,04	11,51
Протеинурия (g/24 h)	Няма	19	3,33	3,62
	Умерена	19	3,47	2,03
	Изразена	24	4,31	4,60

Таблица 12: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на мезангиалната пролиферация, група без ХУ

Показател	Мезангиална пролиферация	n		SD
САН (mmHg)	Няма	15	133,33	28,95
	Умерена	14	139,64	23,73
	Изразена	19	148,16	33,13
ДАН (mmHg)	Няма	15	83,33	14,47
	Умерена	14	85,36	11,84
	Изразена	19	89,74	17,20
Протеинурия (g/24 h)	Няма	15	2,65	4,42
	Умерена	14	3,86	4,69
	Изразена	19	2,64	2,28

Съпоставянето на данните по отношение на САН, ДАН и протеинурия между двете групи отчете, че ПУ при болните с ХУ и с изразена мезангиално-клетъчна пролиферация са със значително по-висока ПУ спрямо контролната група.

### 5.2.2 Промяна в мезангиалния матрикс при болни с и без хиперурикемия

Съпоставихме стойностите на САН, ДАН и протеинурията според степента на увеличение на мезангиалния матрикс при двете групи (табл. 13 и табл. 14). Отчетохме значима разлика в ПУ между двете групи. Болните с ХУ и умерено увеличен мезангиален матрикс бяха със значително по-висока ПУ спрямо контролната група със същата степен на промяна в извънклетъчния матрикс съотв 4,45+/-4,48 g/24 h и 2,57+/-2,81 g/24h. Тъй като най-честата гломерулна патология, на болните включени в проучването, беше мезангиопролиферативен тип гломерулонефрити може да свържем средната ПУ със заболяването, но единствената разлика между двете сравнявани групи беше липсата или наличието на повишени нива на ПК. Това дава основания да предположим, че именно ХУ е причина за тази разлика в екстречията на белтъци в урината. Броят болни в двете групи със значителна и дифузна мезангиална експанзия е относително малък /под 8/ и не дава условия за статистическа обработка.

Таблица 13: САН, ДАН и протеинурия според степени на увеличение на извънклетъчния матрикс в групата с ХУ

Показател	Матрикс	n		SD
САН (mmHg)	Неувеличена	23	148,7	20,74
	Умерено увеличена	33	142,24	21,06
	Значително увеличена	6	140	12,65
ДАН (mmHg)	Неувеличена	23	88,7	13,59
	Умерено увеличена	33	86,21	11,32
	Значително увеличена	6	84,17	10,21
Протеинурия (g/24 h)	Неувеличена	23	2,91	2,93
	Умерено увеличена	33	4,45	4,08
	Значително увеличена	6	3,13	3,29

Таблица 14: САН, ДАН и протеинурия според степените на увеличаване на мезангиалния матрикса при групата без ХУ

Показател	Матрикс	n		SD
САН (mmHg)	Неувеличена	20	140,5	26,30
	Умерено увеличена	25	140	30,69
	Значително увеличена	3	153,33	47,26
ДАН (mmHg)	Неувеличена	20	85	13,57
	Умерено увеличена	25	87,2	16,14
	Значително увеличена	3	90,00	17,32
Протеинурия (g/24 h)	Неувеличена	20	3,59	4,90
	Умерено увеличена	25	2,57	2,81
	Значително увеличена	3	2,60	2,16

### 5.2.3 Хиперурикемия и интерстициална фиброза

Тъй като е известно, че както АХ, така и ПУ са фактори, имащи отношение към промените в интерстициума, съпоставихме тези показатели при различните степени на изява на интерстициална фиброза при пациентите с и без ХУ.

При сравнителен анализ на САН, ДАН и протеинурията според изявата на интерстициална фиброза в двете групи болни се отчете, че САН е по-високо при болните с ХУ и с изразена интерстициална фиброза в сравнение с контролната група съотв. 156,15 $\pm$ 19,81mmHg и 144,17 $\pm$ 32,04mmHg. Болните с ХУ и с умерена фиброза бяха с по-висока протеинурия от тези без ХУ съответно 2,99 $\pm$ 2,95 g/24 h и 1,55 $\pm$ 1,05 g/24 h. Пациентите с ХУ и с изразена фиброза също бяха с по-висока протеинурията в сравнение с контролите- съответно 5,32 $\pm$ 5,24 g/24 h. и 3,85 $\pm$ 4,90 g/24 h ( табл.15 и табл. 16).

Таблица 15: Сравнителен анализ на САН, ДАН и протеинурия при различните нива на интерстициална фиброза при ХУ

Показател	Интерстициална фиброза	n		SD
САН (mmHg)	Няма	33	142,24	21,35
	Умерена	16	139,38	15,26
	Изразена	13	<b>156,15</b>	19,81
ДАН (mmHg)	Няма	33	85,76	11,60
	Умерена	16	88,13	13,28
	Изразена	13	88,46	12,14
Протеинурия (g/24 h)	Няма	33	3,5	3,10
	Умерена	16	2,99	2,95
	Изразена	13	5,32	5,24

Таблица 16: Сравнителен анализ на САН, ДАН и протеинурия при различните нива на интерстициална фиброза без ХУ

Показател	Интерстициална фиброза	n		SD
САН (mmHg)	Няма	19	135,53	22,17
	Умерена	17	145	35,00
	Изразена	12	144,17	32,04
ДАН (mmHg)	Няма	19	83,95	10,35
	Умерена	17	89,71	18,58
	Изразена	12	85,83	15,64
Протеинурия (g/24 h)	Няма	19	3,76	4,28
	Умерена	17	1,55	1,05
	Изразена	12	3,85	4,90

#### 5.2.4. Хиперурикемия и интерстициални инфилтрати

При съпоставяне на САН, ДАН и протеинурия според степента на интерстициалните инфилтрати при болни с и без повишени нива на ПК се отчете, че

пациентите с ХУ и изразени интерстициални инфилтрати са с по-високо САН и ДАН в сравнение с контролната група (табл. 17 и табл. 18).

Болните с ХУ и с умерена и изразена интерстициална инфилтрация бяха с висока протеинурия спрямо контролната група съотв. при умерената инфилтрация - 4,51+/-4,42 g/24 h спрямо 2,46+/-2,53 g/24 h и при изразена инфилтрация съотв 3,11+/-2,93 g/24 h и 2,49+/-1,11 g/24 h.

Таблица 17: САН, ДАН и протеинурия според интензивността на интерстициалната инфилтрация при група с ХУ

Показател	Интерстициална инфилтрация	n		SD
САН (mmHg)	Няма	20	147,2	19,49
	Умерена	24	139,17	20,41
	Изразена	18	148,33	20,65
ДАН (mmHg)	Няма	20	86	8,52
	Умерена	24	84,17	13,81
	Изразена	18	91,67	12,00
Протеинурия (g/24 h)	Няма	20	3,42	3,17
	Умерена	24	<b>4,51</b>	4,42
	Изразена	18	<b>3,11</b>	2,93

Таблица 18: САН, ДАН и протеинурия според интензивността на интерстициалната инфилтрация група без ХУ

Показател	Интерстициална инфилтрация	n		SD
САН (mmHg)	Няма	18	139,44	33,34
	Умерена	19	145	28,63
	Изразена	11	136,82	25,52
ДАН (mmHg)	Няма	18	85,83	15,93
	Умерена	19	89,21	16,01
	Изразена	11	82,73	11,04
Протеинурия (g/24 h)	Няма	18	3,88	5,51
	Умерена	19	<b>2,46</b>	2,53
	Изразена	11	<b>2,49</b>	1,19

## 5.2.5 Гломерулосклероза и хиперурикемия

Съпоставихме степента на гломерулосклерозата според стойностите на САН, ДАН и протеинурията при групата с ХУ и контролната група. (табл. 19 и табл. 20).

Таблица 19: САН, ДАН и протеинурия според степента на гломерулна склероза при група с ХУ

Показател	Гломерулна склероза	n		SD
САН (mmHg)	Няма	29	148,76	19,76
	Умерена	20	144	19,84
	Изразена	13	135,38	20,66
ДАН (mmHg)	Няма	29	85	11,10
	Умерена	20	91	12,52
	Изразена	13	85	12,58
Протеинурия (g/24 h)	Няма	29	4,3	4,27
	Умерена	20	3,16	3,39
	Изразена	13	3,43	2,34

Таблица 20: САН, ДАН и протеинурия при различните нива на гломерулната склероза, група без ХУ

Показател	Гломерулна склероза	n		SD
САН (mmHg)	Няма	28	139,46	28,56
	Умерена	11	130,45	29,36
	Изразена	9	158,89	27,13
ДАН (mmHg)	Няма	28	86,25	15,31
	Умерена	11	79,55	11,93
	Изразена	9	95,56	13,33
Протеинурия (g/24 h)	Няма	28	1,66	1,17
	Умерена	11	4,89	5,20
	Изразена	9	4,85	5,47

При сравнителни анализи на САН, ДАН, протеинурия и гломерулосклероза при двете групи болни не се отчетоха сигнификантна разлика.

### 5.2.6 Хиперурикемия, тубулна дистрофия и тубулна атрофия

За да отчетем до каква степен ХУ е свързана с промени в тубулите съпоставихме данните на групата с и без ХУ, съчетани с анализ на стойностите на САН, ДАН и протеинурия и степента на морфологичните изменения в тубулите (табл. 21 и табл. 22)

Таблица 21: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на тубулната дистрофия, група с ХУ

Показател	Тубулна дистрофия	n		SD
САН (mmHg)	Няма	45	145,64	21,28
	Умерена	17	141,18	17,64
ДАН (mmHg)	Няма	45	86,78	12,89
	Умерена	17	87,35	9,70
Протеинурия (g/24 h)	Няма	45	3,7	3,24
	Умерена	17	3,88	4,65

Таблица 22: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на тубулната дистрофия, група без ХУ

Показател	Тубулна дистрофия	n		SD
САН (mmHg)	Няма	32	139,84	27,13
	Умерена	14	141,79	36,14
	Изразена	2	155,00	21,21
ДАН (mmHg)	Няма	32	85,16	13,29
	Умерена	14	87,5	18,27
	Изразена	2	100,00	14,14
Протеинурия (g/24 h)	Няма	32	2,97	3,32
	Умерена	14	3,29	4,96
	Изразена	2	1,50	0,28

Не отчетохме съществени статистически значими разлики по отношение на САН, ДАН, протеинурията и степента на тубулна дистрофия при двете групи болни.

Анализ на същите показатели при двете групи направихме и по отношение на тубулната атрофия (табл. 23 и табл. 24).

Отчетохме, че болните с ХУ и изразена тубулна атрофия са с по-високо САН в сравнение с контролната група съотв 143,75 $\pm$ 18,47 и 117,50 $\pm$ 35,94mmHg.

Таблица 23: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на тубулната атрофия, група с ХУ

Показател	Тубулна атрофия	n		SD
САН (mmHg)	Няма	27	147,56	20,49
	Умерена	27	141,48	20,88
	Изразена	8	143,75	18,47
ДАН (mmHg)	Няма	27	87,78	12,27
	Умерена	27	86,3	12,53
	Изразена	8	86,25	10,61
Протеинурия (g/24 h)	Няма	27	5,06	4,58
	Умерена	27	2,84	2,43
	Изразена	8	2,44	2,04

Таблица 24: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на тубулната атрофия, група без ХУ

Показател	Тубулна атрофия	n		SD
САН (mmHg)	Няма	30	140,67	26,93
	Умерена	14	148,57	31,34
	Изразена	4	117,50	35,94
ДАН (mmHg)	Няма	30	86,83	14,53
	Умерена	14	88,93	14,70
	Изразена	4	75,00	17,32
Протеинурия (g/24 h)	Няма	30	2,32	2,98
	Умерена	14	4,09	4,79
	Изразена	4	4,23	5,01

Групите с размер под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа достатъчност

### 5.2.7 Промяна в извънгломерулните съдове при хиперурикемия

Съпоставихме със сравнителен анализ данните при болни с и без ХУ по отношение на степента на промяна в извънгломерулните съдове и стойностите на САН, ДАН и протеинурия (табл. 25 и табл. 26).

Таблица 25: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на промяна на съдовете при болни с ХУ

Показател	Промени на съдовете	n		SD
САН (mmHg)	Няма	24	149,58	17,32
	Умерени	31	140,45	21,72
	Значителни	7	144,29	22,25
ДАН (mmHg)	Няма	24	90,42	11,70
	Умерени	31	85,48	11,57
	Значителни	7	81,43	13,45
Протеинурия (g/24 h)	Няма	24	5,03	4,61
	Умерени	31	3,06	2,76
	Значителни	7	2,44	2,12

Таблица 26: САН, ДАН и протеинурия при различните степени на промени на съдовете, група без ХУ

Показател	Промени на съдовете	n		SD
САН (mmHg)	Няма	20	139,5	27,24
	Умерени	21	145	32,09
	Значителни	7	133,57	29,54
ДАН (mmHg)	Няма	20	86,5	11,25
	Умерени	21	87,62	17,29
	Значителни	7	82,86	17,99
Протеинурия (g/24 h)	Няма	20	3,45	5,37
	Умерени	21	2,93	2,22
	Значителни	7	1,90	1,12

Сравнителният анализ установи, че при болните с ХУ изразените промени в извънгломерулните съдове се наблюдават при по-високо САН в сравнение с контролната група- съотв.144,29+/-22,25mmHg и 133,57+/-29,54mmHg. Пациентите с повишени нива на ПК и изразени промени в съдовете бяха със значимо по-висока ПУ в сравнение с контролната група, като при умерени съдови промени те бяха съотв 3,06+/-2,76 g/24 h и 2,93+/-2,22 g/24 h, а за значителни изменения съотв. 2,44+/-2,12 g/24 h и 1,90+/-1,12 g/24 h.

### 5.2.8 Влияние на някои допълнителни фактори върху степента и вида на хистологичните промени от пункционна бъбречна биопсия

Анализирахме данните и от допълнителни фактори, които самостоятелно могат да имат значение за прогресията на ХБЗ. Това бяха пол, възраст и давност на заболяването.

За да отчетем дали полът при болни с ХУ има значение за степента на морфологичните промени се анализира връзката между тези показатели при мъже и при жени (табл. 27). Не се установи значима полово обусловена разлика с интензивността на морфологичните промени.

Таблица 27: Анализ на връзката между половата принадлежност и морфологичните изменения в групата с ХУ

Показател	Мъже		Жени		p
	n	%	n	%	
<b>Интерстициална фиброза</b>					0,974
Няма	19	54,3	14	51,9	
Умерена	9	25,7	7	25,9	
Изразена	7	20,0	6	22,2	
<b>Интерстициална инфилтрация</b>					0,893
Няма	11	31,4	9	33,3	
Умерена	13	37,1	11	40,7	
Изразена	11	31,4	7	25,9	
<b>Мезангиална пролиферация</b>					0,747
Няма	10	28,6	9	33,3	

Умерена	10	28,6	9	33,3	
Изразена	15	42,9	9	33,3	
<b>Матрикс</b>					
Неувеличена	13	37,1	10	37,0	n.s.
Умерено увеличена	20	57,1	13	48,1	n.s.
Значително увеличена	2	5,7	4	14,8	n
<b>Гломерулна склероза</b>					
Няма	14	40,0	15	55,6	
Умерена	12	34,3	8	29,6	
Изразена	9	25,7	4	14,8	
<b>Тубулна дистрофия</b>					
Няма	25	71,4	20	74,1	
Умерена	10	28,6	7	25,9	
<b>Тубулна атрофия</b>					
Няма	14	40,0	13	48,1	n.s.
Умерена	16	45,7	11	40,7	n.s.
Изразена	5	14,3	3	11,1	n.s.
<b>Промени на съдовете</b>					
Няма	15	42,9	9	33,3	n.s.
Умерени	16	45,7	15	55,6	n.s.
Значителни	4	11,4	3	11,1	n.s.

За да отчетем влиянието на ХУ и възрастта с морфологичните изменения тези показатели бяха съпоставени (табл. 28). Отчете се, че пациентите с умерено изразена гломерулосклероза и с ХУ са с по-висока средна възраст.

Таблица 28: Анализ на връзката между възрастта и морфологичните изменения в групата с ХУ

Показател	Категории	n		SD
Интерстициална фиброза	Няма	33	47,42 <sup>a</sup>	11,90
	Умерена	16	44,25 <sup>a</sup>	16,14
	Изразена	13	51,00 <sup>a</sup>	15,74
Интерстициална инфилтрация	Няма	20	44,90 <sup>a</sup>	14,04
	Умерена	24	51,38 <sup>a</sup>	12,95
	Изразена	18	44,72 <sup>a</sup>	14,36
Мезангиална пролиферация	Няма	19	53,53 <sup>a</sup>	12,70
	Умерена	19	47,11 <sup>ac</sup>	13,38
	Изразена	24	42,67 <sup>bc</sup>	13,77
Матрикс	Неувеличена	23	52,26 <sup>a</sup>	14,60
	Умерено увеличена	33	44,45 <sup>b</sup>	12,40
	Значително увеличена	6	44,50	15,81
Гломерулна склероза	Няма	29	43,41 <sup>a</sup>	15,05
	Умерена	20	52,60 <sup>bc</sup>	13,41
	Изразена	13	48,08 <sup>ac</sup>	9,00
Тубулна дистрофия	Няма	45	47,73 <sup>a</sup>	13,79
	Умерена	17	46,35 <sup>a</sup>	14,46
Тубулна атрофия	Няма	27	45,93 <sup>a</sup>	13,15
	Умерена	27	48,30 <sup>a</sup>	14,58
	Изразена	8	49,00 <sup>a</sup>	15,19
Промени на съдовете	Няма	24	48,38 <sup>a</sup>	15,06
	Умерени	31	46,19 <sup>a</sup>	13,35
	Значителни	7	49,00	13,47

\* еднакви букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - групите с размер под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа достатъчност

При съпоставяне на давността на бъбречното заболяване и степента на морфологичните изменения в групата с ХУ се отчете, че само умерената тубулна атрофия се наблюдава при значимо по-голяма давност на бъбречното заболяване (табл. 29).

Таблица 29: Давността на заболяването и морфологични изменения в групата с ХУ

Показател	Категории	n		SD
Интерстициална фиброза	Няма	33	29,67 <sup>a</sup>	69,57
	Умерена	16	19,75 <sup>a</sup>	31,18
	Изразена	13	16,85 <sup>a</sup>	32,73
Интерстициална инфилтрация	Няма	20	46,50 <sup>a</sup>	85,97
	Умерена	24	13,38 <sup>a</sup>	26,46
	Изразена	18	14,61 <sup>a</sup>	28,06
Мезангиална пролиферация	Няма	19	17,89 <sup>a</sup>	32,70
	Умерена	19	6,32 <sup>a</sup>	8,92
	Изразена	24	43,92 <sup>a</sup>	80,08
Матрикс	Неувеличена	23	26,17 <sup>a</sup>	55,35
	Умерено увеличена	33	23,61 <sup>a</sup>	57,36
	Значително увеличена	6	22,17	47,99
Гломерулна склероза	Няма	29	29,72 <sup>a</sup>	64,33
	Умерена	20	18,60 <sup>a</sup>	28,16
	Изразена	13	21,54 <sup>a</sup>	65,69
Тубулна дистрофия	Няма	45	19,69 <sup>a</sup>	51,52
	Умерена	17	36,94 <sup>a</sup>	63,19
Тубулна атрофия	Няма	27	9,44 <sup>a</sup>	18,97
	Умерена	27	45,15 <sup>bc</sup>	77,01
	Изразена	8	5,00 <sup>ac</sup>	4,04
Промени на съдовете	Няма	24	20,54 <sup>a</sup>	30,90
	Умерени	31	32,23 <sup>a</sup>	72,32
	Значителни	7	3,14	2,34

\* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Отчетохме, че средните стойности на ПК при болни с изразена интерстициални фиброза са по-високи в сравнение с тази при пациентите без интерстициална фиброза, съотв.  $493,08 \pm 95,18 \mu\text{mol/l}$  и  $464,52 \pm 83,87 \mu\text{mol/l}$ . Подобна находка се отчете и при пациентите с обилни интерстициални инфилтрати, при които ПК беше  $473,39 \pm 77,34 \mu\text{mol/l}$  в сравнение с болните без инфилтрати, където

стойностите ѝ бяха  $454,3 \pm 83,50 \mu\text{mol/l}$ . Нивата на ПК при болни с изразена мезангиално-клетъчна пролиферация и тубулна дистрофия също бяха по-високи, в сравнение с пациентите без тези морфологични изменения. Тази разлика не е статистически достоверна (табл. 30).

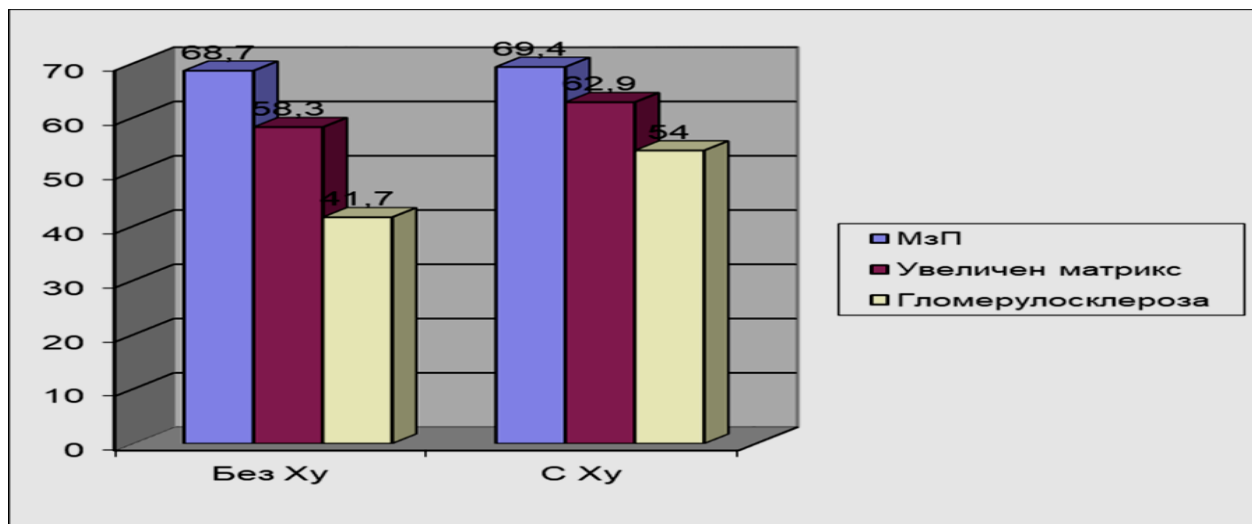
Таблица 30: Стойности на ПК според степента на морфологичните изменения при ХУ

Показател	Категории	n		SD
Интерстициална фиброза	Няма	33	464,52	83,87
	Умерена	16	479	77,79
	Изразена	13	493,08	95,18
Интерстициална инфилтрация	Няма	20	454,3	83,50
	Умерена	24	491,5	89,30
	Изразена	18	473,39	77,34
Мезангиална пролиферация	Няма	19	466,21	91,38
	Умерена	19	472,74	76,54
	Изразена	24	481,79	87,05
Увеличен матрикс	Неувеличена	23	459,74	81,89
	Умерено увеличена	33	487,03	83,04
	Значително увеличена	6	459,50	102,91
Гломерулна склероза	Няма	29	475,9	83,93
	Умерена	20	474,65	92,50
	Изразена	13	469,92	77,75
Тубулна дистрофия	Няма	45	464,87	79,38
	Умерена	17	499,06	93,87
Тубулна атрофия	Няма	27	487,26	67,00
	Умерена	27	473	100,24
	Изразена	8	434,5	73,18
Промени на съдовете	Няма	24	472,75	89,57
	Умерени	31	478	80,71
	Значителни	7	462,71	92,47

\*\* - групите с размер под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа достатъчност

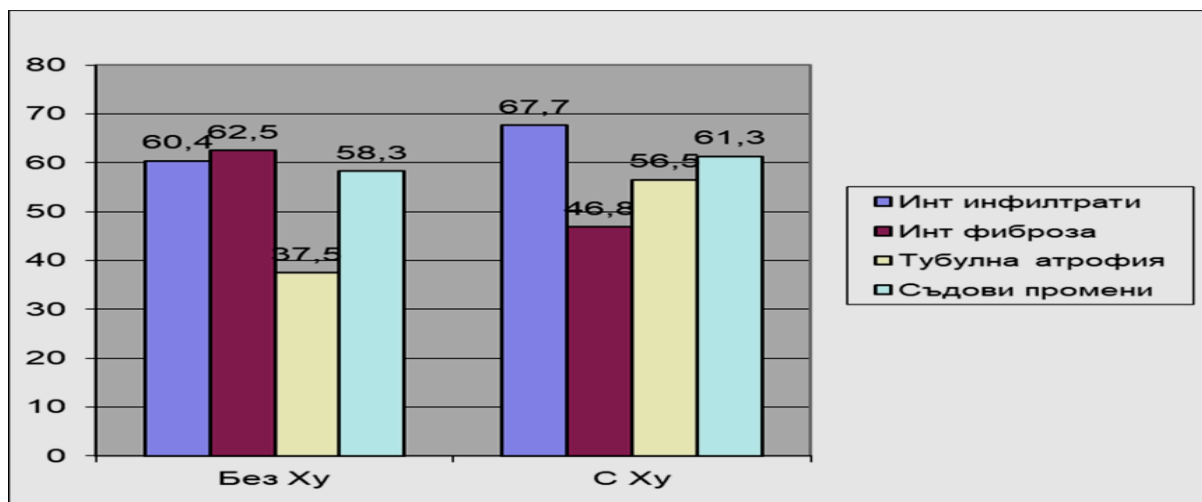
Съпоставихме морфологичните промени при двете групи с и без ХУ.

Болните с ХУ по-често са с мезангиална пролиферация, увеличение на мезангиалния матрикс и гломерулосклероза в сравнение с контролите, но липсваше сигнификантна значимост ( $p>0,05$ ) (фиг. 7).



Фиг.7 Сравнителен анализ на групите с и без ХУ по морфологичните изменения- мезангиална пролиферация, матриксна субстанция и гломерулосклероза

Групата болните с повишена ПК по-често беше с по-изразена тубулна атрофия, интерстициални инфилтрати и съдови промени, без статистически достоверна разлика в относителния дял при двете групи( $p>0,05$ ) (фиг.8)



Фиг. 8 Сравнителен анализ на групите с и без хиперурикемия по отношение на интерстициални инфилтрати, интерстициална фиброза, тубулна атрофия и съдови промени.

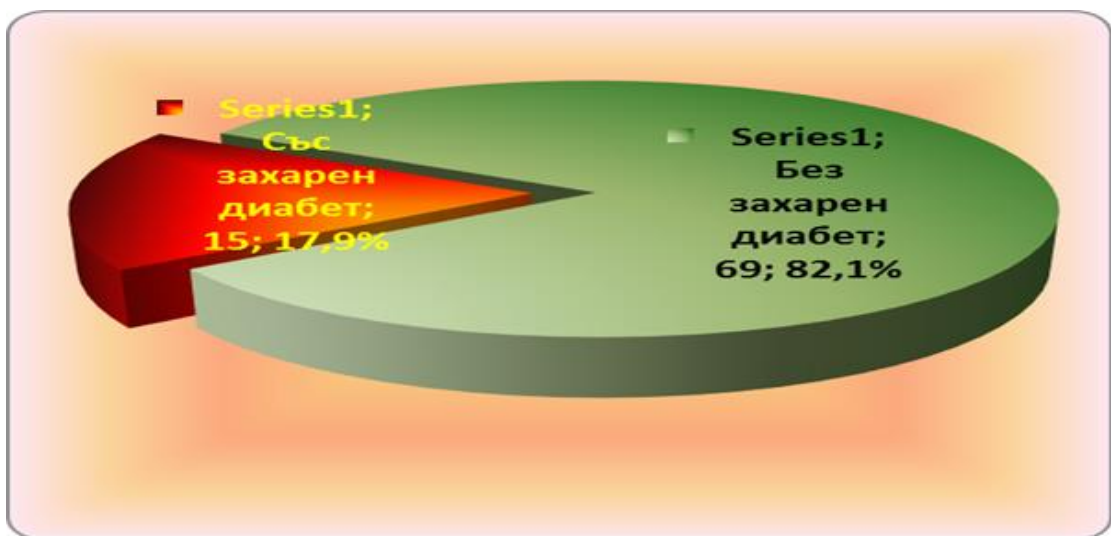
### 5.2.9 Обсъждане

При анализ на литературните данни отчетохме малък брой публикации, свързани с хистоморфологичните промени от ПББ при пациенти с ХУ и с имунни и автоимунни заболявания. Според някои проучвания повишените нива на ПК се явяват независим рисков фактор за развитие на ХБЗ. Данните от нашето изследване не отчитат значими разлики в степента и вида на морфологичните промени при болни с и без ХУ. Когато се съпоставят степента на хистологични промени при двете групи със САН, ДАН и протеинурия се отчита, че повишените нива на пикочна киселина в съчетание с изразена мезангиално-клетъчна пролиферация, с умерено увеличен мезангиален матрикс и със значително фиброза са придружени с по-висока ПУ. Може да предположим, че съчетанието на високостепенна ПУ с ХУ е свързано с развитието на умерена и значима интерстициална фиброза. При пациентите с ХУ и с интерстициални инфилтрати се установи, че САН и ДАН, както и ПУ са по-високи. Пациентите с ХУ и с изразена тубулна атрофия са с по-високо САН в сравнение с контролната група. Както при умерените, така и при значителните промени в извънгломерулните съдове при пациенти с ХУ, протеинурията беше по-висока. Анализът на данните ни дава възможност да предположим допълнителния неблагоприятен ефект на комбинацията от протеинурия/САН/ДАН и ХУ върху част от морфологичните изменения в бъбречната тъкан. Не отчетохме значими връзка между половете, възрастта и давността на заболяването с вида и степента на хистологичните промени при двете групи.

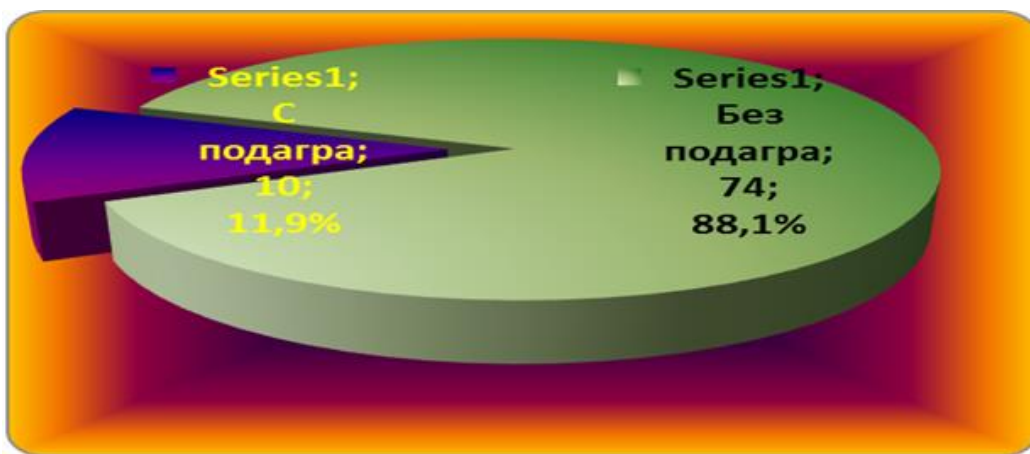
### 5.3. Проследяване на пациенти с хиперурикемия за период от две години

Във връзка с една от задачите, а именно отчитане в динамика ефекта на ПК върху прогресията на ХБЗ проследихме за двугодишен период някои клинично-лабораторни показатели при 84 пациента с ХУ.

Известна е връзката на захарният диабет и ИТМ с ХУ, затова анализирахме тези клинични данни. Установихме, че от всички 84 болни, 15 (17,9%) бяха и със ЗД, а с подагрозна артропатия - 10 (11,9%) (фиг. 9 и фиг. 10).

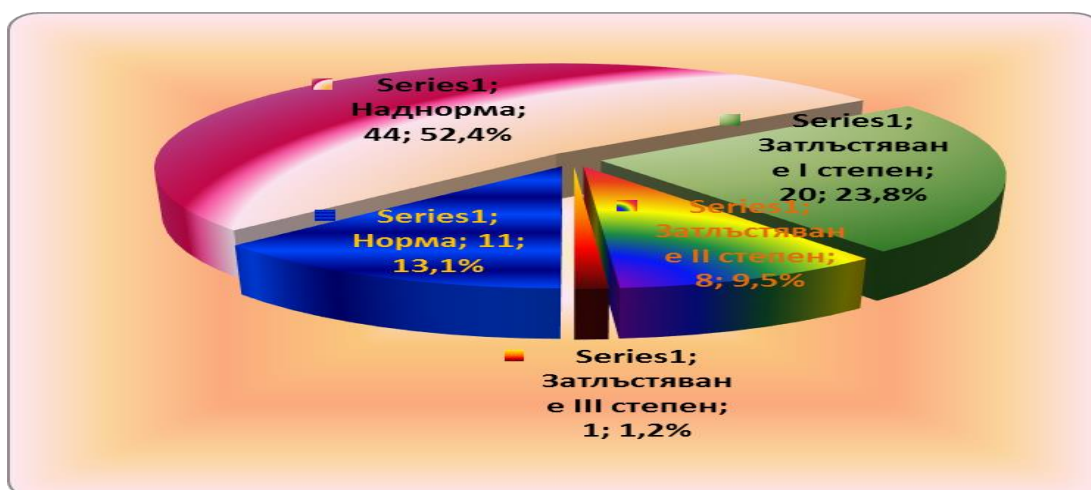


Фигура 9: Честотно разпределение на изследвания контингент по показателя ЗД



Фигура 10: Честотно разпределение на изследвания контингент по показателя подагра

Отчетен беше и ИТМ, който беше нормален само при 11 болни. Най-голям беше относителният дял (52,4%) на пациентите с наднормено тегло, следвани от тези със затлъстяване I степен (23,8%) (Фиг. 11).



Фигура 11: Честотно разпределение на изследвания контингент по показателя ИТМ

Тъй като включените в проучването болни бяха подбрани на случаен принцип, честотното разпределение на изследвания контингент по диагноза отчита, че най-голям е относителният дял (26,2%) на пациентите с хроничен интерстициален нефрит (ХИН), следвани от тези с мезангиопролиферативен гломерулонефрит (19%) при ИНС и ИГА нефропатия (табл. 31).

Таблица 31: Честотно разпределение на изследвания контингент по диагноза

Диагноза	Брой	%	Sp
ХИН хроничен интерстициален нефрит	22	26,2	4,8
Мезангиопролиферативен гломерулонефрит	16	19,0	4,3
ИгА нефропатия	11	13,1	3,7
Мембранозна нефропатия	8	9,5	3,2
Полулунен при васкулит	6	7,1	2,8
Лупусна нефропатия	6	7,1	2,8
Минимални изменения при ИНС	4	4,8	2,3
Огнищна сегментна гломерулна склероза	4	4,8	2,3
Мезангиокапилярен гломерулонефрит	4	4,8	2,3
Хипертоничен бъбрек	1	1,2	1,2
Диабетна нефропатия	1	1,2	1,2
Амилоидоза	1	1,2	1,2
Общо	84	100,0	

Честотно разпределение на пациентите за двугодишния период на проследяване по прогресия на ХБЗ от 1 до 5 стадий по KDIGO установява, че в началото най-голям е относителният дял (между 27 и 30%) на пациентите с леко понижена ГФ, следвани от тези със значително намалена (22,6%). Отчита се и известно нарастване на броя пациенти с нормална ГФ в края на периода. Подобна тенденция се наблюдава и при категория „Умерено до значително понижена“, докато при „Леко до умерено понижена“ и „Значително намалена“ трендът е отрицателен (табл. 32).

Таблица 32: Честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на степента на ХБЗ за 2 годишен период (от 1 до 5 стадий по KDIGO).

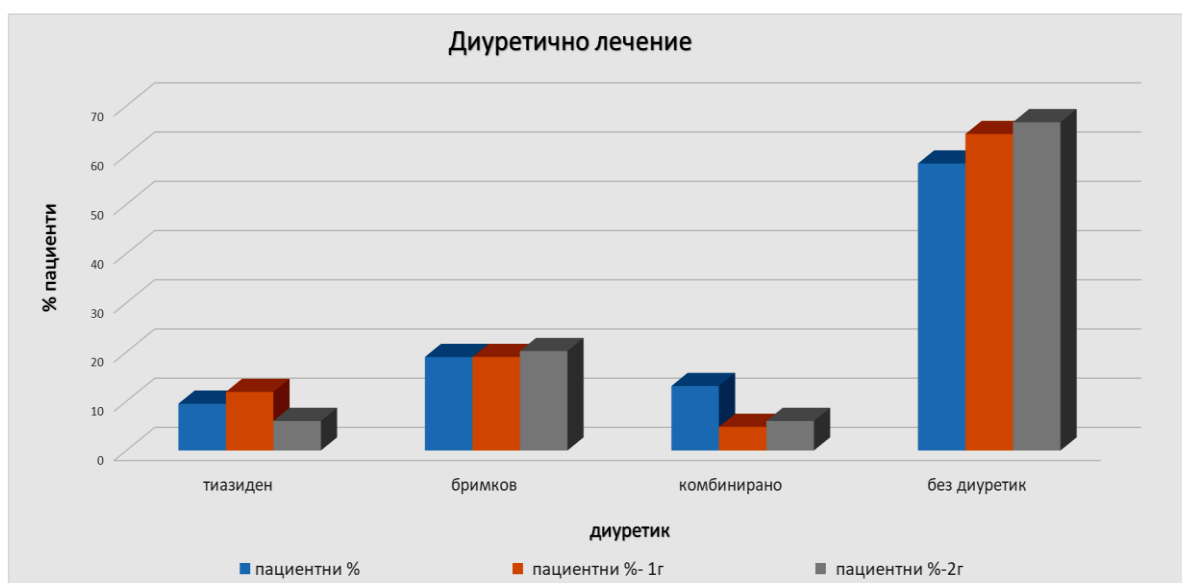
Стадий на ГФ	Начало			След 1 година			След 2 години		
	n	%	Sp	n	%	Sp	n	%	Sp
Нормална	9	10,7	3,4	7	8,3	3,0	12	14,3	3,8
Леко понижена	23	27,4	4,9	25	29,8	5,0	23	27,4	4,9
Леко до умерено понижена	12	14,3	3,8	11	13,1	3,7	8	9,5	3,2
Умерено до значително понижена	17	20,2	4,4	19	22,6	4,6	19	22,6	4,6
Значително намалена	19	22,6	4,6	16	19,0	4,3	14	16,7	4,1
Бъбречна недостатъчност	4	4,8	2,3	6	7,1	2,8	8	9,5	3,2
Общо	84	100,0		84	100,0		84	100,0	

Направен беше и анализ на честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на степените на ПУ, отразено на табл. 33. Отчетохме, че в края на периода нараства относителният дял на пациентите без ПУ и с лекостепенна белтъчна загуба, докато намаляват болните с умерена и масивна ПУ.

Таблица 33: Честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на степените на ПУ

Степен на протеинурията	Начало			След 1 година			След 2 години		
	n	%	Sp	n	%	Sp	n	%	Sp
Няма	5	6,0	2,6	11	13,1	3,7	8	9,5	3,2
Лека	16	19,0	4,3	20	23,8	4,6	29	34,5	5,2
Умерена	49	58,3	5,4	46	54,8	5,4	43	51,2	5,5
Значителна	14	16,7	4,1	7	8,3	3,0	4	4,8	2,3
Общо	84	100,0		84	100,0		84	100,0	

Тъй като прилагането на диуретична терапия е свързано с ХУ направихме анализ на проследените болни и вида на прилагания диуретик. Според данните (фиг. 12), установихме, че с най-голям относителен дял (19-20%) са пациентите лекувани с бримков диуретик. В края на периода е нараснал броят на пациентите без диуретик.



Фигура 12: Честотно разпределение на изследвания контингент с диуретично лечение

Направен беше анализ и провеждането на урикоинхибиращото лечение при проследения контингент. Докато в началото на наблюдението 14,3% са били без урикоинхибираща терапия, още през първата година не е имало пациенти без такова лечение. Тъй като е известно, че приемът на ацетилсалицилова киселина също оказва влияние на нивата на ПК беше направено честотно разпределение на изследвания контингент по динамика на лечението с аспирин. Установено беше, че по-голямата част от болните са с такова лечение, като относителният им дял за две години нараства от 71,4 до 83,3 %.

Може да обобщим, че при проследения от нас контингент пациенти във връзка с повишените стойности на ПК е настъпила известна промяна в някои елементи на терапията. Тъй като голямата част от болните се нуждаят от диуретици, там където е било възможно е бил ограничен приемът им. Въпреки, че има връзка на приема на ацетилсалицилова киселина с ХУ, броят на болните приемали този медикамент е нараснал. Активното и динамично наблюдение е дало възможност за адаптиране на индивидуалната терапия с динамично персонализиране на дозата на урикоинхибиращите медикаменти, както и ограничаване на приема на мекикаменти, доказали значинието си за ХУ.

По отношение динамиката на останалите изследвани показатели: САН, ДАН, пикочна киселина, серумен креатинин, креатининов клирънс, ПУ и общ холестерол се отчита, че средните стойности на САН и ДАН са в референтни граници, без динамика за периода на проследяване. При пикочната киселина, протеинурията и общия холестерол има низходяща тенденцията през годините, която е сигнификантна. Средният серумен креатинин изходно е повишен  $160,81 \pm 71,47 \mu\text{mol/l}$  и леко нараства за 2 години до  $181,40 \pm 181,40 \mu\text{mol/l}$ , без статистически достоверна разлика (Табл. 34).

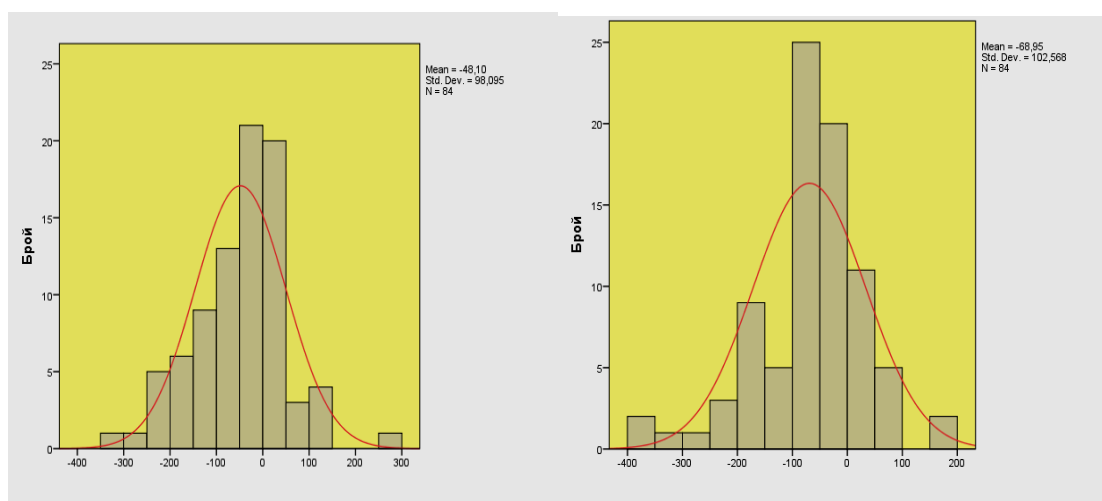
Таблица 34: Динамика на изследваните показатели

Показател	n	Начало		След една година		След две години	
		$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
САН (mmHg)	84	134,64 <sup>a</sup>	19,48	133,69 <sup>a</sup>	18,74	133,57 <sup>a</sup>	16,03
ДАН (mmHg)	84	84,17 <sup>a</sup>	10,20	82,02 <sup>a</sup>	10,73	82,14 <sup>a</sup>	10,31
Пикочна киселина	84	<b>463,87<sup>a</sup></b>	71,47	415,77 <sup>b</sup>	76,50	394,92 <sup>c</sup>	74,93
Креатинин $\mu\text{mol/l}$	84	160,81 <sup>a</sup>	89,24	168,30 <sup>a</sup>	104,34	181,40 <sup>a</sup>	140,48

Креатининов клирънс	84	51,58 <sup>a</sup>	26,84	50,37 <sup>a</sup>	27,10	52,68 <sup>a</sup>	30,15
Протеинурия (g/24 h)	84	<b>1,96<sup>a</sup></b>	2,45	1,27 <sup>b</sup>	1,51	1,11 <sup>b</sup>	1,26
Общ холестерол	84	<b>6,78<sup>a</sup></b>	1,60	6,40 <sup>b</sup>	1,65	5,94 <sup>c</sup>	1,43

\* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

За да отчетем до каква степен нивото на ПК корелира със серумния креатинин и ГФ първоначално определяме промените като разлика между състоянието по изследвания признак през 1-вата и 2-рата година от проследяването спрямо началото. Единствено промяната на ПК след една година има нормално разпределение. Проведеният корелационен анализ (табл. 35) и направените диаграми на разсейване (фиг. 13) установиха, че няма зависимост между промяната на ПК през 1-вата година от проследяването спрямо началото и съответните промени на креатининовия клирънс и серумния креатинин.



а

б

Фигура 13: Честотно разпределение на промените на ПК – а)-1 година, б)-2-ра година от проследяването спрямо началото;

Таблица 35: Корелационни коефициенти между промяната на пикочната киселина първа година от проследяването спрямо началото и съответните промени на креатининовия клирънс и креатинина ( $p \geq 0,05$ )

Показател	Промяна на креатининовия клирънс първа година от проследяването спрямо началото	Промяна на креатинина първа година от проследяването спрямо началото
Промяна на пикочната киселина първа година от проследяването спрямо началото	0,176	-0,140

Промяната на ПК на 2-рата година спрямо началото корелира слабо и правопрпорционално с промяната на креатининовия клирънс на 2-рата година и слабо и обратнопропорционално с промяната на креатинина на 2-рата година (табл. 36 и табл. 37 и фиг. 14 и фиг. 15).

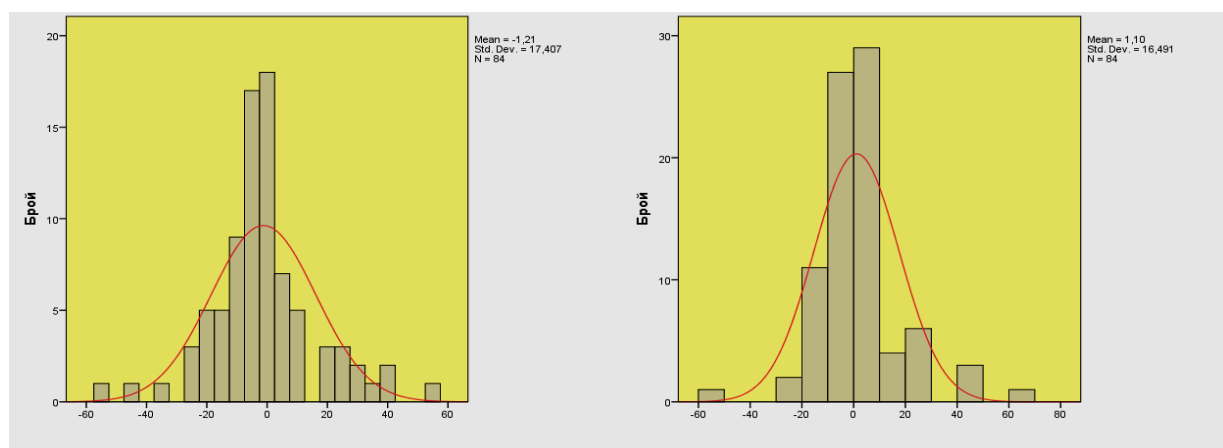
Таблица 36: Корелационни коефициенти между промяната на ПК втора година от проследяването спрямо началото и съответните промени на креатининовия клирънс и креатинина

Показател	Промяна на креатининовия клирънс втора година от проследяването спрямо началото	Промяна на креатинина втора година от проследяването спрямо началото
Промяна на ПК втора година от проследяването спрямо началото	0,251*	-0,234*

\* -  $p < 0,05$

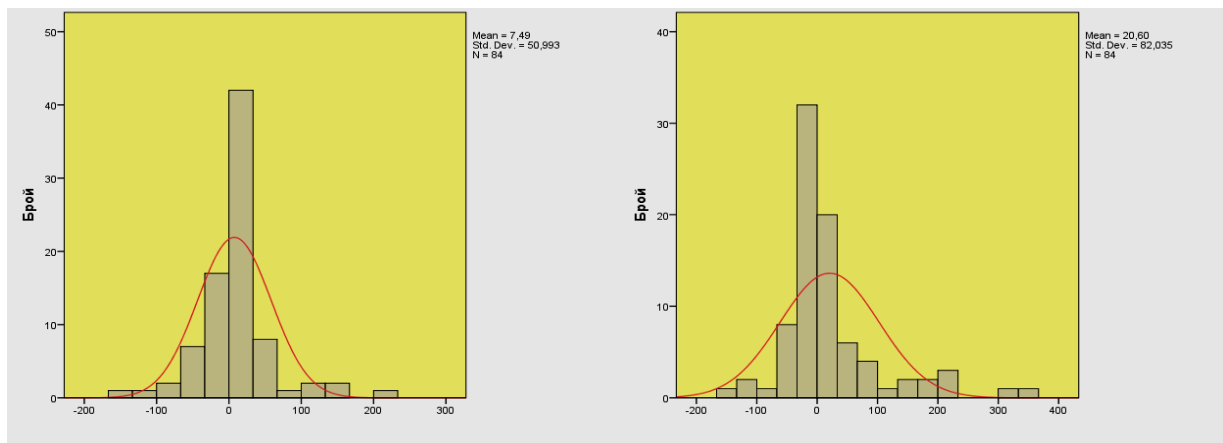
Таблица 37: Корелационни коефициенти между промяната на ПК първа година от проследяването спрямо началото и съответните промени на САН и ДАН ( $p \geq 0,05$ )

Показател	Промяна на САН първа година от проследяването спрямо началото	Промяна на ДАН първа година от проследяването спрямо началото
Промяна на ПК първа година от проследяването спрямо началото	0,162	-0,020



В

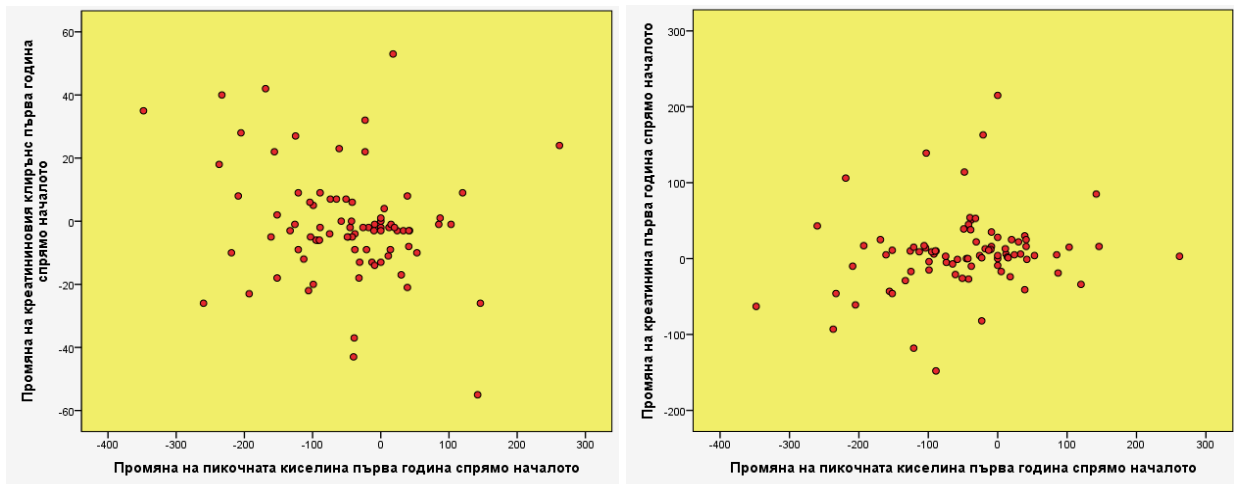
Г



д

е

Фигура 14: Честотно разпределение на промените на ПК – в)-1 година от проследяването спрямо началото, г)-2-ра година от проследяването спрямо началото; серумен креатинин – д)-1 год. от проследяването спрямо началото, е) 2-ра год. от проследяването спрямо началото



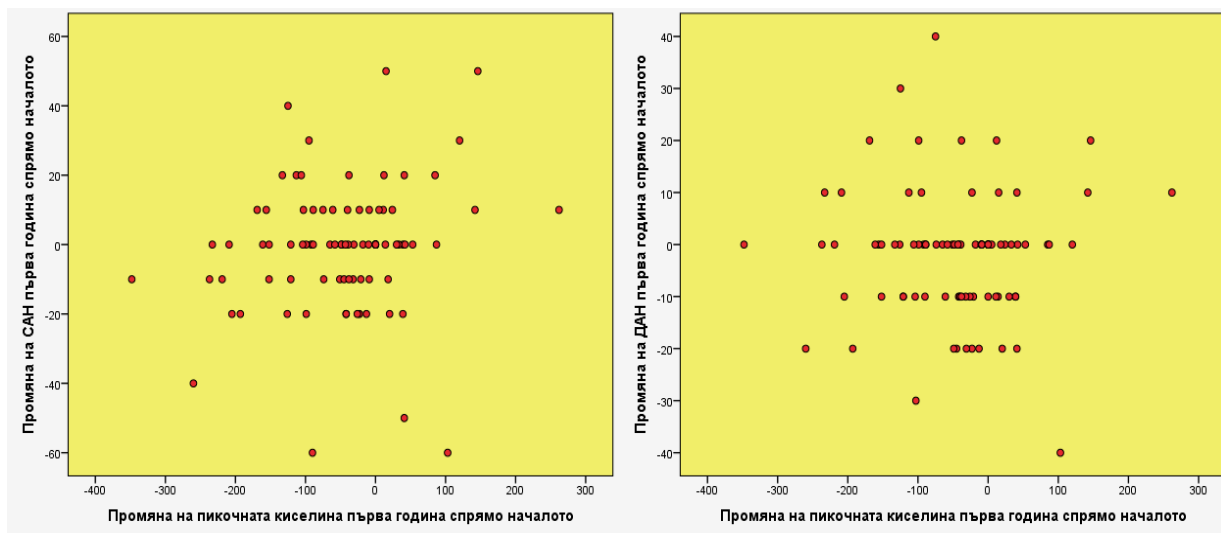
Фигура 15: Диаграми на разсейване между промяната на ПК първа година от проследяването спрямо началото и съответните промени на креатининовия клирънс и креатинина

Може да обобщим, че едва на 2-рата година стойностите на ПК корелират с бъбречната функция. Това бихме могли да свържем с по-бавната проява на ефекта от намаляване на ХУ.

За да се определи връзката на динамиката в стойностите на ПК и динамиката на САН и ДАН проведохме корелационен анализ и с диаграми на разсейване (табл. 38 и фиг. 16). Установихме, че няма зависимост между промяната на ПК през първата и втора година от проследяването спрямо началния период и съответните промени на САН и ДАН.

Таблица 38: Корелационни коефициенти между промяната на ПК втора година от проследяването спрямо началото и съответните промени на САН и ДАН ( $p \geq 0,05$ )

Показател	Промяна на САН втора година от проследяването спрямо началото	Промяна на ДАН втора година от проследяването спрямо началото
Промяна на ПК втора година от проследяването спрямо началото	0,053	-0,015



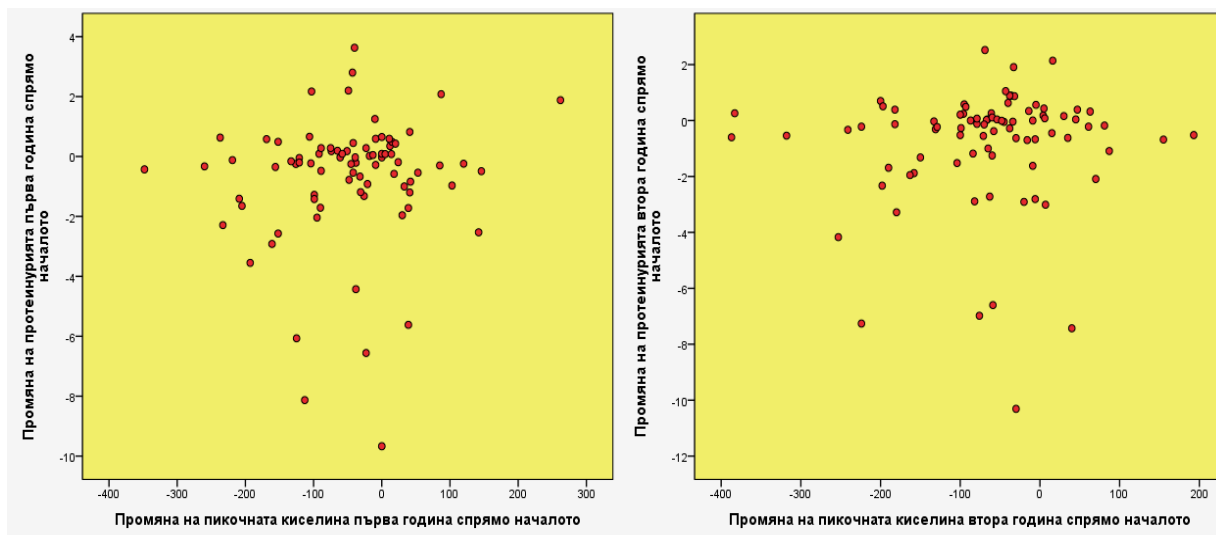
Фигура 16: Диаграма на разсейване между промяната на ПК първа година от проследяването спрямо началото и съответните промени на САН и ДАН

Липсата на такава корелация може да свържем с факта, че средните стойности на САН и ДАН при наблюдаваните пациенти бяха в референтни граници и липсваше значима динамика за периода на наблюдение. Може да предположим, че при оптимално коригирано САН и ДАН нивата на пикочна киселина нямат особено значение.

С провеждане на корелационен анализ се опитахме да отчетем връзка между динамиката на ПК и динамиката на ПУ (табл. 39 и фиг. 17), но такава не се установи.

Таблица 39: Корелационни коефициенти между промяната на пикочната киселина първа и втора година от проследяването спрямо началото и съответните промени на ПУ ( $p \geq 0,05$ )

Показател	Промяна на ПУ първа година от проследяването спрямо началото	Промяна на ПУ втора година от проследяването спрямо началото
Промяна на ПК 1-ва година от проследяването спрямо началото	0,085	
Промяна на ПК 2-ра год. от проследяването спрямо началото		0,094



Фигура 17: Диаграма на разсейване между промяната на пикочната киселина първа и втора година от проследяването спрямо началото и съответните промени на ПУ

Съпоставихме зависимостта на креатининовия клирънс от ИТМ, промяната на нивата на ПК и промяната на протеинурията за периода на наблюдение. Отново се отчете, че само динамиката в нивата на ПК на 2-рата година имат значение за бъбречната функция (табл. 40).

Таблица 40: Корелационни коефициенти между промяната на хоестерола и на ПК върху промяната на креатининовия клирънс и на серумния креатинин след две години

Показатели	Промяна на пикочната киселина след две година	Промяна на креатининовия клирънс след две година	Промяна на креатинина след две година
Промяна на холестерола след две година	0,060	-0,040	0,065
Промяна на пикочната киселина след две година		-0,234*	0,251*

\* -  $p < 0,05$

Тези данни може да свържем с факта, че в проучването са включени пациенти с различни типове нефропатии, при които допълнително са прилагани както имunosупресивно лечение, така и ренопротективно с АСЕ инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери, които допълнително оказват ефект върху степента на ПУ. Въпреки, че с годините на наблюдение е отчетена значително намаление на белтъчната загуба не се установи пряка връзка между нея, стойностите на ПК и бъбречната функция.

Тъй като с предишни анализи установихме значимо намаляване на холестерола и ПК за срока на проследяване с корелационен анализ потърсихме връзка между динамиката на тези показатели върху бъбречната функция. Отчетено беше, че от двата изследвани показателя само промяната на ПК през втората година има значение за промяната на креатининовия клирънс и серумния креатинин (табл. 41 и 42).

Таблица 41: Корелационни коефициенти между промяната на холестерола и на ПК върху промяната на креатининовия клирънс и на серумния креатинин след една година

Показатели	Промяна на пикочната киселина след една година	Промяна на креатининовия клирънс след една година	Промяна на креатинина след една година
Промяна на холестерола след една година	-0,052	0,001	-0,022
Промяна на пикочната киселина след една година		-0,140	0,176

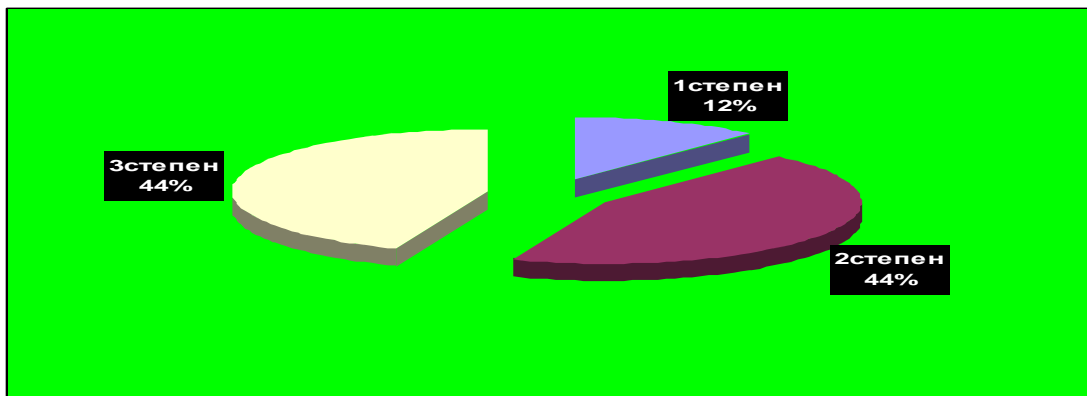
Таблица 42: Корелационни коефициенти между промяната на холестерола и на ПК върху промяната на креатининовия клирънс и на серумния креатинин след две години

Показатели	Промяна на креатининовия клирънс след две години	Промяна на креатинина след две години
Промяна на холестерола след две години	0,060	-0,040
Промяна на пикочната киселина след две години	-0,234*	0,251*

\* -  $p < 0,05$

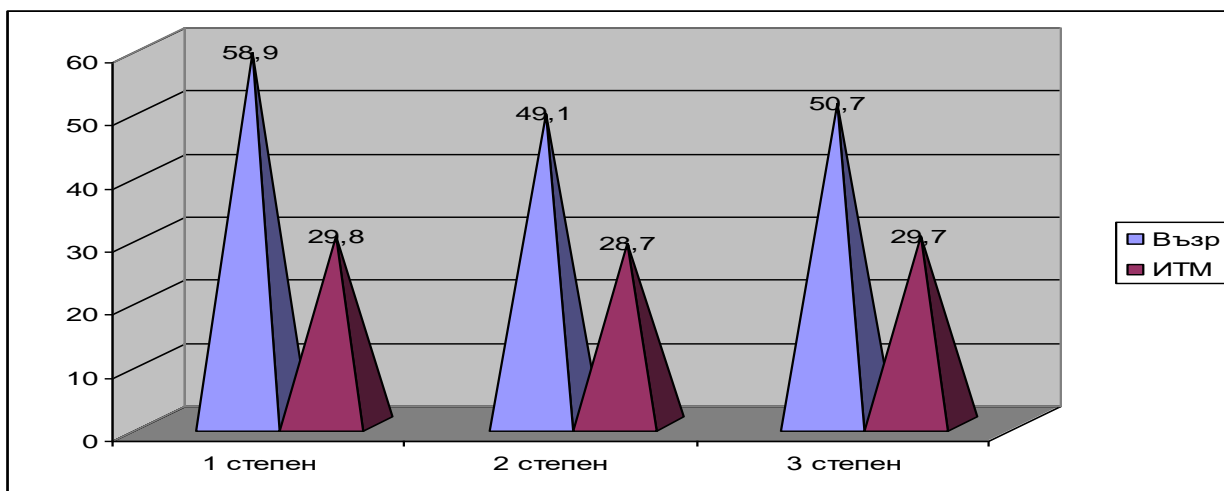
Тъй като референтните стойности на ПК при мъже и жени са различни разделихме проследените пациенти според степента на повишение на ПК на 3 групи според стойностите на параметъра в началото на проследяването- 1 група- ПК в референтни граници, 2 група-леко повишена ПК и 3-та група със значително завишени нива.

При жените в първа група бяха болни с ХУ, но на оптимално урикоинхибиращо лечение и със стойности на показателя в референтни граници- 140-340 $\mu$ mol/L, втората група болни беше със стойности 341-400  $\mu$ mol/L и третата група с ПК над 401 $\mu$ mol/L. При мъжете групите бяха съответно 200-420 $\mu$ mol/L, 421-500 $\mu$ mol/L и над 500  $\mu$ mol/L. В първа група се отчетоха 10 пациента, във втора и трета по 37 болни (Фиг. 18).



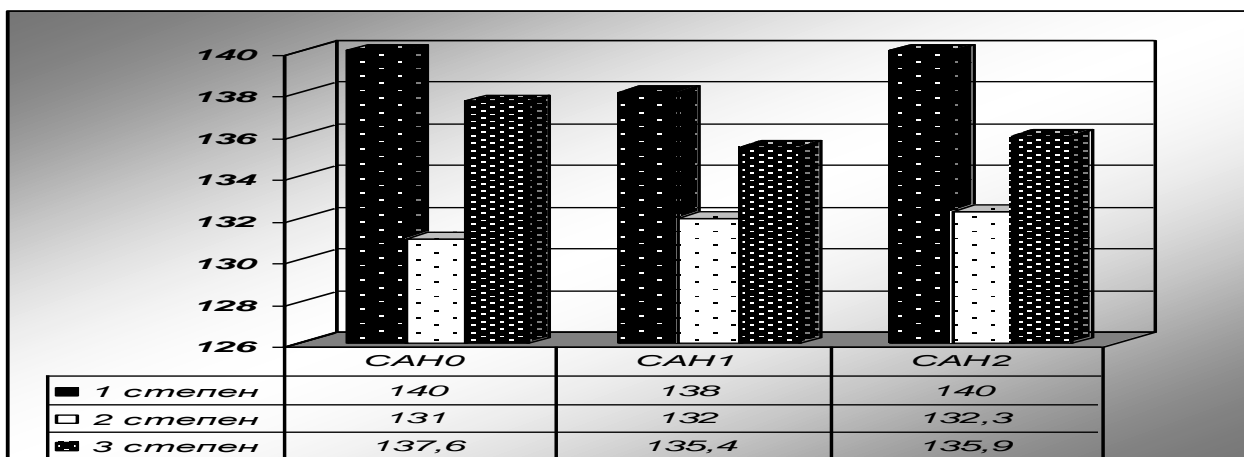
Фиг. 18 Относителен дял на пациентите според нивата на ПК

Пациентите във втора група бяха с най-ниска средна възраст (49,1 $\pm$ 13,4 г.), а тези от първа бяха с най-висока възраст 58,9 $\pm$ 11,2г. Липсваше съществена разлика между групите по отношение на ИТМ (Фиг. 19).

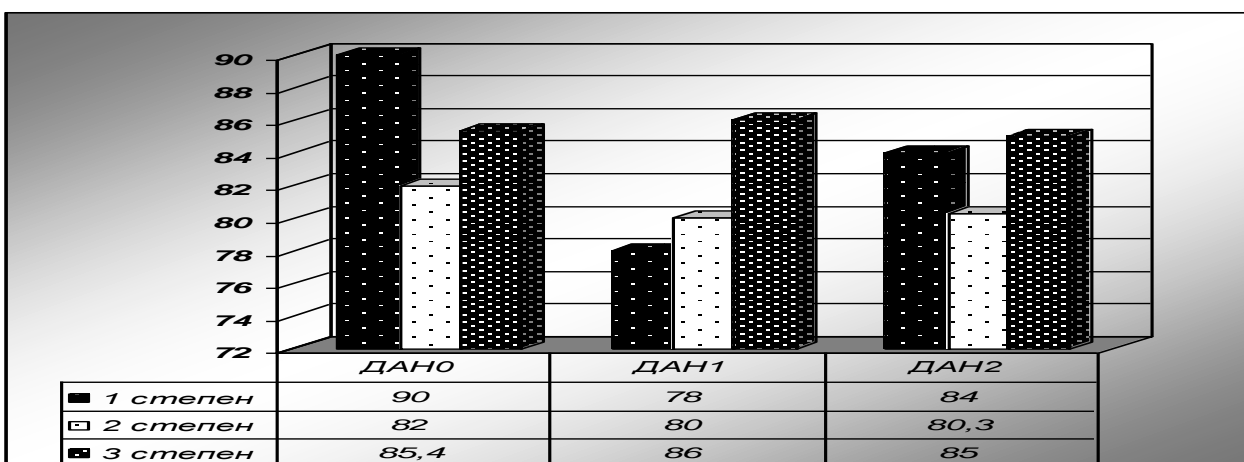


Фиг. 19 Съпоставяне по възраст и ИТМ при трите групи в началото на проследяване.

Липсваше съществена разлика в динамиката на средните стойности на САН и ДАН при проследяване на болните в трите групи (Фиг. 20 и Фиг. 21).

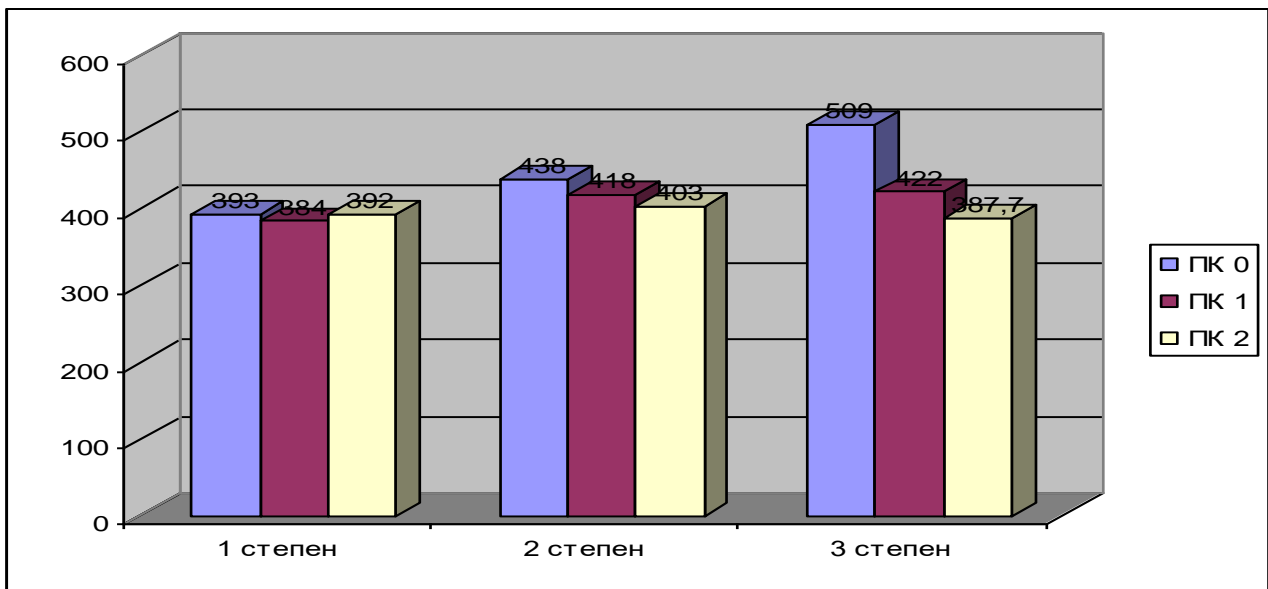


Фиг. 20 Проследяване в динамика за 2 годишен период на стойностите на САН според степента на нивата на ПК



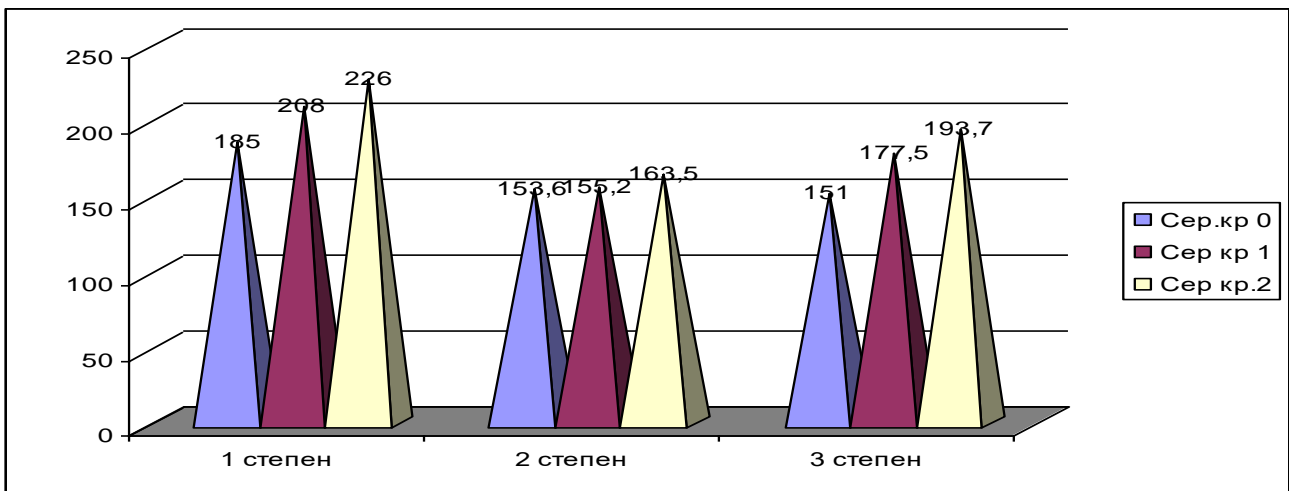
Фиг. 21 Проследяване в динамика за 2 годишен период на стойностите на ДАН според степента на нивата на ПК

Динамиката в стойностите на ПК в началото, на 1-вата и 2-рата година от проследяване установи, че в първата група те не се променят значимо, при втората група намаляват спрямо изходните от  $437,01 \pm 116$  до  $402,9 \pm 97 \mu\text{mol/L}$ , но без статистически значима разлика ( $p > 0,5$ ). Най-значимо беше намалението в третата група съотв. от  $509 \pm 125$  на  $387,7 \pm 61 \mu\text{mol/}$  (Фиг. 22).

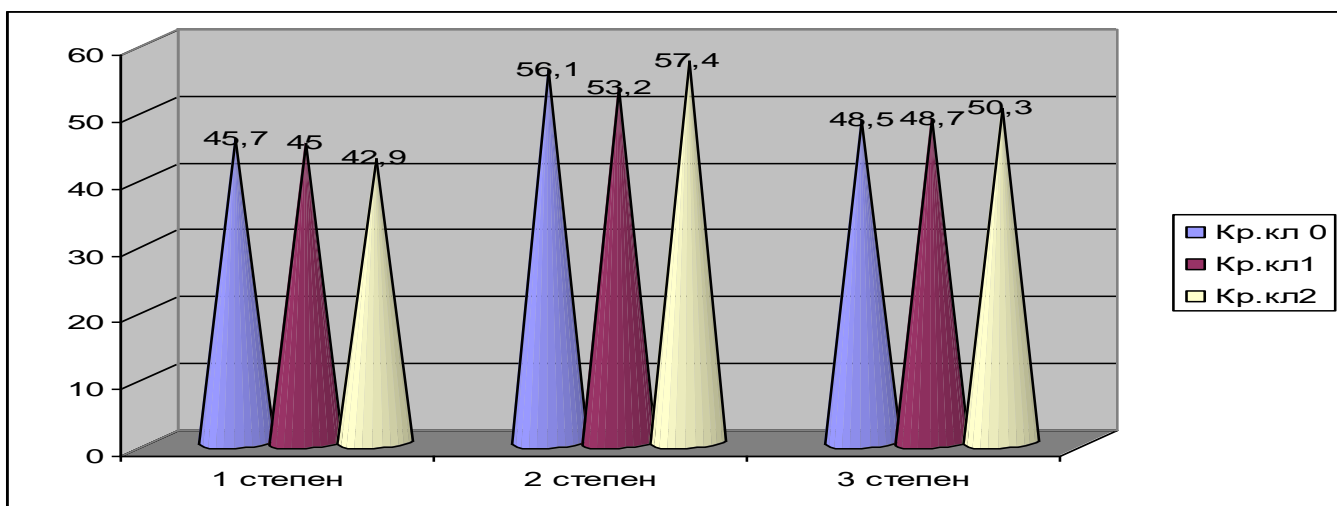


Фиг. 22 Динамика на нивата на ПК за периода на проследяване при трите групи

Проследиха се стойностите на серумния креатинин и креатининовия клиръс, които са отразени на Фиг. 22 и Фиг. 23.



Фиг. 23 Стойности на серумния креатинин, проследени в динамика при трите групи.

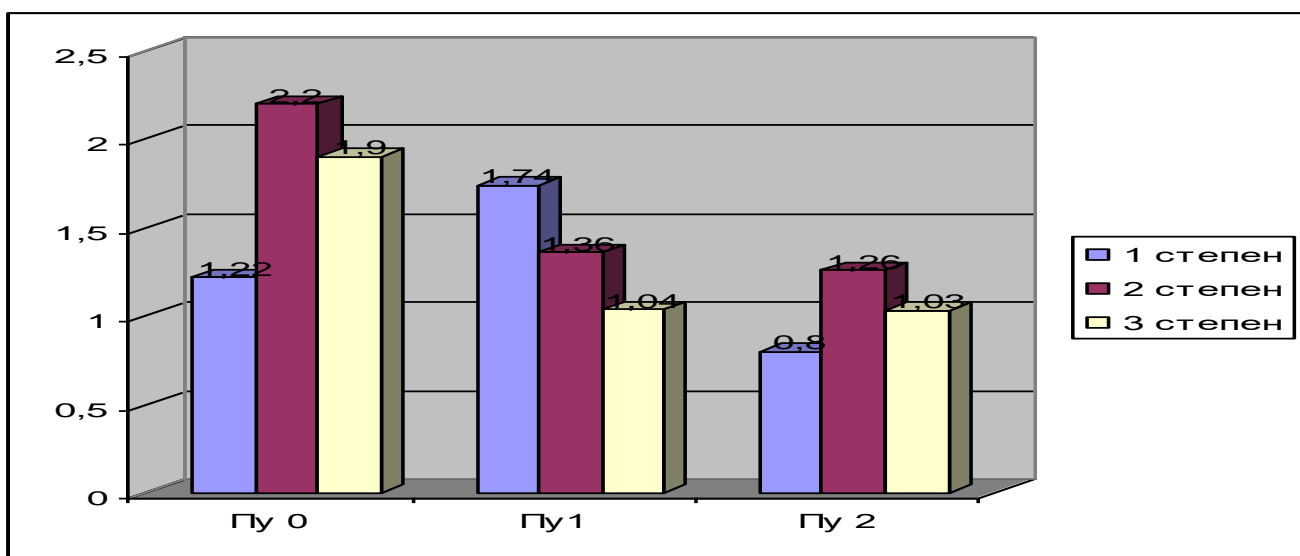


Фиг. 24 Стойности на креатининовия клирънс, проследени в динамика при трите групи.

Прави впечатление, че в първата група както изходните, така и в края на проследяването стойностите на серумния креатинин са най-високи.

И при трите групи средният изходен серумен креатинин е повишен, а креатининовият клирънс е намален. При анализ на данните по отношение на серумни креатинин и динамиката му прави впечатление, че при първата група болни, които са с хиперурикемия, но във връзка с урикоинхибиращо лечение стойностите на ПК са в референтни граници, изходният серумен креатинин е най-висок, а ГФ относително най-ниска. При проследяването на показателите в динамика се отчита нарастване на креатинина с 21,6% и намаляване на ГФ с 6,6% спрямо изходните. При втората група, както серумният креатинин, така и ГФ остават без съществена динамика. При групата болни с най-високи стойности на ПК за 2 годишен период се наблюдава увеличение на серумния креатинин с 11,9% спрямо изходния, но без съществена динамика в креатининовия клирънс.

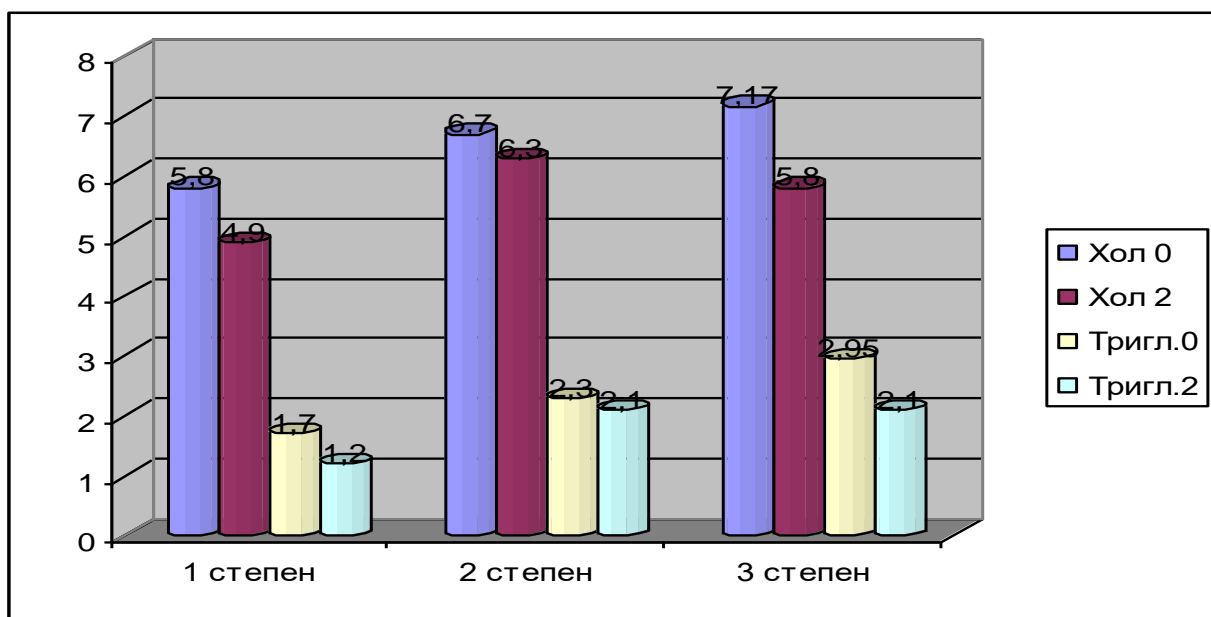
Проследи се динамиката на ПУ при трите групи за 2 годишния период, която е отразена на фиг. 25.



Фиг. 25 Динамика на ПУ според изходните стойности на ПК при трите групи за две годишен период

Изходната ПУ е била най-висока при втората група, като при нея е отчетено и най-значимо намаляване с 46%. Може да се обсъжда, че сравнително стабилната бъбречна функция за периода на наблюдение и забавянето на прогресията на ХБЗ се дължи на намаляването на ПК и ограничаването на белтъчната загуба при тези болни.

Отчита се подобрение в стойностите на холестерола и триглицеридите и при трите групи (фиг. 26).



Фиг. 26 Динамиката в нивата на холестерола и триглицеридите за 2 години при трите групи

### 5.3.1 Обсъждане

С проследяването на пациентите с ХУ за 2 годишен период по отношение на основни клиничко-лабораторни показатели си поставихме за цел да преценим до каква степен пивото на ПК самостоятелно или в съчетание с други фактори е рисков елемент в прогресията на ХБЗ. По литературни данни много автори свързват ХУ с прогресията на ХБЗ. Настоящите данни дават основание да предположим, че ПК оказва влияние върху бъбречната функция, но едва след системното ѝ намаляване за 2 годишен период. Не може да не отбележим, че голяма част от пациентите, включени в продължителното проследяване са още в началния период с намалена бъбречна функция, която за 2 годишен период не се влошава значимо. Според нашите данни значение за това има комплексното наблюдение на болните, индивидуално ограничаване на лечението с медикаменти, които повишават ПК и същевременно динамично и персонализирано променяне на дозата на урикоинхибиращата терапия с цел ограничаване на допълнителното въздействие на ХУ върху бъбречната функция.

През последните години зачестяват и проучванията отчитащи връзка на АХ с нивата на ПК. Според някои автори при начална АХ при болни с ХУ е достатъчно провеждане на урикозурична терапия за да се регулира АН. Данните от настоящето проучване не отчетоха такава връзка. Това може да е свързано с факта, че в началото на поява на АХ тя е ураточувствителна, а при продължителна ХУ, артериалната хипертония става уратонечувствителна, а сол зависима. Същевременно, средната стойност на САН и ДАН при пациентите, включени в наблюдението беше в референтни стойности, което не дава възможност за оптимално анализиране на тази връзка.

Голяма част от пациентите ни бяха с голяма давност на основното бъбречно заболяване, довело и до значимо ограничаване на бъбречната функция, което предполага и голяма давност на ХУ, при неоптимален контрол на последната. Липсата на връзка на ХУ и АХ може да се обясни в известна степен и с предположението ни, че при средни изходни стойности на САН и ДАН в референтни граници не би могло да се отчете пряката връзка на АН и ХУ.

Тъй като основната част на болните, включени в проследяването са с имунни и автоимунни заболявания бихме могли да предположим, че ХУ е един от неимунните, фактори, свързан с напредване на ХБЗ и корегирането ѝ би могло да удължи преживяемостта на бъбрека.

#### 5.4. Сърдечно- съдови изменения при болни с хиперурикемия и различни по степен хронични бъбречни заболявания

За да се отчете типа на сърдечно– съдовите изменения изменения при болни с ХУ и различна по степен ХБЗ се анализирахме данните на 51 болни с ХУ - 36 в предиализован стадий (ХБЗ I-IVст.) и 15 на диализно лечение (ХБЗ Vст.). Освен клиничко-лабораторните изследвания се отчете видът на кардио-васкуларните промени.

При пациентите в предиализован стадий средните стойности на серумния креатинин са били  $222,92 \pm 69 \mu\text{mol/l}$ , като показателят е бил над референтни стойности при 24 от тях. Гломерулната филтрация е била  $39 \pm 36 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Болните на диализно лечение са били с давност на същото от  $4,82 \pm 3,1$  години.

Давността на АХ и стойностите на АН при всички пациенти, включени в проучването, са отразена на табл. 43.

Табл. 43 Давност и стойности на АН при всички пациенти

<b>ДАВНОСТ НА АН (МЕСЕЦИ)</b>	<b>59,38<math>\pm</math>-21 месеца</b>
<b>СИСТОЛНО АН (mmHg)</b>	<b>142,1<math>\pm</math>-16,2</b>
<b>ДИАСТОЛНО АН (mmHg)</b>	<b>79,79<math>\pm</math>-8,3</b>

Болните на диализа по-често са били със ЗД, в сравнение с тези в предиализован стадий -съотв. 9 /60%/ и 14 /38,89%/ пациента. Отчетено е, че и анемичният синдром са били по-чести при пациентите на диализно лечение. И при двете групи средните стойности на холестерола са били в референтни стойности, като при болните в предиализован стадий те са били несигнификантно по-високи (табл. 44).

Табл. 44 . Лабораторни показатели при двете групи

ПОКАЗАТЕЛ	ПРЕДИАЛИЗА	ХЕМОДИАЛИЗА
С АНЕМИЧЕН СИНДРОМ	58,33	100
ЗАХАРЕН ДИАБЕТ	14 болни (39,89%)	9 болни ( 60%)
ПИКОЧНА КИСЕЛИНА	451,1+/-48,2	442+/-31
ХОЛЕСТЕРОЛ	5,66+/-0,8	4,88+/-0,4

Видът и честотата на регистрираните сърдечно-съдови промени са отразени на табл. 45.

Табл. 45. Честотно разпределение на изследвания контингент по вида на кардио-васкуларните промени

	ПРЕДИАЛИЗА	ДИАЛИЗА
	БРОЙ(%)	БРОЙ(%)
КЛАПНИ УВРЕЖДАНЯ	11(30,5)	3(20)
АОРТНА АНЕВРИЗМА	2(5,6)	2(18,1)
ИБС	26(72,2)	6(40)
МОЗ. СЪД. БОЛЕСТ	6(16,7)	6(40)
ПМ	25(69,4)	11(73,3)
БЛОКОВЕ	8(22,2)	3(27,3)
ПЕЙСМЕЙКЪР	4(11,1)	0

При болните в преддиализен стадий по-често са били установявани клапни увреждания, исхемична болест на сърцето (ИБС) и са били с пейсмейкър. При диализните пациенти е отчетена по-голяма честота на аортните аневризми и на мозъчно-съдовата болест. Предсърдното мъждене (ПМ) е била много честа находка и при двете групи.

Не са били установени значими корелации между стойностите на ПК с видовете сърдечно-съдови изменения.

### 5.4.1 Обсъждане

През последните години се засилва интересът към връзката между сърдечно-съдовите изменения и високите стойности на ПК. Данните от настоящото проучване отчитат известни различия в характера на сърдечно-съдовите изменения при пациенти с ХУ и различна по степен ХБЗ в преддиализен стадий и на диализно лечение. Прави впечатление високата честота на ПМ и в двете групи.

Хиперурикемията е белег за оксидативен стрес и нивото ѝ се повишава при възпаление и при повишени нива на неврохормоните, като вероятно ПМ при такива пациенти е свързано с кислородния стрес, неврохормонална активация и инфламаторни състояния. Предсърдното мъждене е едно от най-честите аритмии, наблюдавани в клиничната практика. Връзката му с повишените нива на ПК все още не е напълно обяснена, като такава е установяване по-често при диабетици, дори, когато се вземат предвид и другите многообразни клинични рискови фактори за тази находка като възраст, пол, индекс на телесна маса, хипертония, ХБЗ, използването на диуретици и др. И в двете групи от анализиранияте от нас пациенти, относителният дял на тези със ЗД е бил относително висок, особено при болните на диализно лечение. При продължително проследяване на диабетици е наблюдавана силна корелация на ПМ и ХУ, като някои автори предполагат, че ПК може да е маркер за оксидативни промени при такива пациенти. Същевременно, ХУ е свързана с най-висок риск за образуване на тромби в лявото предсърдие, особено при сърдечна недостатъчност, АХ, при пациенти над 75г. възраст и при ЗД, вероятно поради повишената еритроцитна агрегация при ХУ. Въпреки, че високите стойности на ПК са пряко участват в развитието на различни сърдечно-съдови заболявания, значението на ХУ при ремоделиране на лявото предсърдие и поява на ПМ не е напълно изяснена. Повишената ПК е свързана с по-голям размер на лявото предсърдие, което вероятно е една от причините за ПМ. Хиперурикемията е свързана с патофизиологичните механизми за сърдечна хипертрофия при ПМ. Средната стойност на ПК е значимо по-висока при болни с хипертрофия на лявЛК, отколкото при тези, без такива кардиологични промени. Предполага се, че ХУ е независим рисков фактор за ЛК хипертрофия. Известно е, че влошената бъбречна функция и придружаващият я анемичен синдром също причиняват леквокамерна хипертрофия, като вероятно допълнителен фактор за нея е ХУ. По-голямата част от проучените от нас болни са били с различна по степен влошена бъбречна функция, анемичен синдром, ЗД, които заедно с ХУ създават допълнителна предпоставка за този тип промени в лявата камера и произхождащите от нея усложнения.

Пикочната киселина е регулатор на някои важни проинфламаторни пътища и корелира с някои маркери на възпалението, което е възможно да причинява оксидативни промени в предсърдието с електрическо ремоделиране и повишен риск от ПМ. Някои автори посочват, че ПК също е рисков фактор за цереброваскуларни и коронарни промени, особено при пациенти с хипертония, метаболитен синдром и бъбречни заболявания. Според данните от настоящето проучване установи същата зависимост.

Отчетоха се различия в типа на уврежданията на сърдечно-съдовата система при пациентите в преддиализен и диализен стадий. Известно е, че нивата на ПК повишават сърдечно-съдова и всякакъв друг тип смъртност. Пациентите в преддиализен стадий са с повишен риск от смърт от кардиоваскуларни заболявания, които е свързан с традиционни и нетрадиционни рискови фактори.

Може да обобщим, че към нетрадиционните рискови фактори би следвало да се добави и ХУ, като съществен рисков фактор за кардиоваскуларна патология.

## **6. Изводи**

1. При жените с ХБЗ повишените нива на ПК се установяват значително често и в по-млада възраст.
2. Болните с ХУ, независимо от пола, са с по-висок серумен креатинин и по-често в по-напреднал стадий на ХБЗ, в сравнение с пациентите без ХУ.
3. Пикочната киселина има отношение към стойностите на АН, като мъжете с ХУ са с по-високи САН и ДАН, а жените само със САН.
4. Нивата на ПК корелират положително със Scr, ИТМ, давност на ХБЗ, протеинурията и възрастта. Най-силна е корелацията със САН, серумния креатинин и ИТМ, а най-слаба с възрастта.
5. Хиперурикемията няма съществено самостоятелно значение върху морфологичните промени в бъбрека при болни с гломерулопатии, но съчетанието и с някои изменения в бъбречната тъкан е свързано с влошените стойности на АХ и протеинурията.
6. Може да се предположи, че ХУ е неимуни ко-фактор за прогресията на морфологичните изменения при болни с имунни и автоимунни гломерулопатии.
7. Системното корегирание на ХУ се отразява върху бъбречната функция едва след 2 годишен период.

8. Предсърдното мъждене е най-честото сърдечно-съдово изменение при пациенти с ХУ, независимо от стадия на ХБЗ, като по тази причина повишените нива на ПК биха могли да се включат към нетрадиционните сърдечно-съдови рискови фактори при ХБЗ.

## **7. Приноси**

### **7.1 Приноси с оригинален характер**

1. За първи път се прави опит да се отчете значението на ХУ за прогресията на ХБЗ.
2. За първи път се установява, че ХУ е честа при жени до 40 годишна възраст с ХБЗ.
3. За първи път се отчита, че ХУ няма съществено самостоятелно значение върху вида и тежестта на морфологичните промени от пункционна бъбречна биопсия при пациенти с имунни и автоимунни гломерулопатии.
4. За първи се установява, че съчетанието на ХУ с други фактори като САН, ДАН и протеинурия имат по-значими клиничко-морфологични корелации, които имат отношение към прогресията на ХБЗ. Това определя ХУ като съществен неимунен ко-фактор за прогресията на ХБЗ.
5. За първи път се отчита, че системното и продължително корегирание на ПК едва след 2 години се отразява благоприятно върху бъбречната функция.
6. За първи път се съпоставят сърдечно-съдовите промени при болни с ХУ в преддиализен и диализен стадий и се отчита разлика между типа изменения.

### **7.2 Приноси с потвърдителен характер**

1. Отчита се, че предсърдното мъждене е най-честото сърдечно-съдово усложнение при болни с ХУ както в преддиализен, така и в диализен стадий.
2. Отчита се връзката на ХУ със САН и ДАН, при която има полови различия.
3. Установява се, че ХУ може да се включи към нетрадиционните рискови фактори за прогресията на сърдечно-съдовите усложнения при ХБЗ.

### **Публикации свързани с дисертационния труд**

1. Y. Kolarska, As. Kamenov, B. Vasileva, D. Trifonova, N. Nenchev, B. Deliyska: Cardiovascular events in pre-dialysis and dialysis patients with hyperuricemia, International Journal of Current Research Vol. 9, Issue, 06, pp.52759-52762, June, 2017
2. Янка Коларска, Биляна Василева, Венцислав Шурлиев, Валентин Лазаров, Васил Василев, Боряна Делийска, Полова и възрастова характеристика на хиперурикемията при пациенти с хронични гломерулопатии, Нефрология, диализа и трансплантация, 1/2016г, 20-25
3. Янка Коларска, Боряна Делийска, Лечение на хиперурикемията, Нефрология, диализа и трансплантация, 1, 2016, 10-14

### **Научни съобщения и участия в научни форуми**

1. Я. Коларска, Б. Василева, В. Василев, А. Каменов, Д. Трифонова, Т. Илиева, В. Аладжова, Н. Ненчев, Б. Делийска, Хиперурикемия и сърдечно-съдови изменения при болни с различна степен ХБЗ, Национална конференция по нефрология, кк Албена 13- 16.10.2016, Нефрология, диализа и трансплантация, 2/ 2016, стр. 16
2. Я. Коларска, Б. Василева, В. Шурлиев, В.Лазаров, В. Василев, Б. Делийска, Полова и възрастова характеристика на хиперурикемията при пациенти с хронични гломерулопатии, Национална конференция по нефрология, кк Албена 13- 16.10.2016, Нефрология, диализа и трансплантация, 2/ 2016, стр. 25