

На правах рукописи

**Гусева Виктория Михайловна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ  
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ  
В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

**14.01.30 – Геронтология и гериатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Самара 2016**

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении  
высшего профессионального образования  
«Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Наталья Олеговна

**Официальные оппоненты:**

**Потапов Владимир Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы, профессор.

**Горшунова Нина Корниловна**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и общей врачебной практики, заведующая кафедрой.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», г. Москва

Защита диссертации состоится «21» сентября 2016г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_\_» июня 2016 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

доктор медицинских наук, профессор

Осадчук Алексей Михайлович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Демографические изменения, происходящие в последние десятилетия в Российской Федерации, как и во многих других странах мира, характеризуются старением населения, когда, в соответствии с классификацией ООН, популяция людей в возрасте 65 лет и старше превышает 7% населения, что становится серьезной медицинской проблемой [Сафарова Г.Л., 2009; Анисимов В.Н., 2010]. На начало 2015г. в нашей стране лица старше трудоспособного возраста составляли 24% населения, в Самарской области доля лиц 75 лет и старше составляла 6,6%.

Ведущее место в заболеваемости и смертности людей старших возрастных групп занимают болезни сердечно-сосудистой системы, в развитии и прогрессировании которых имеет значение дисфункция почек [Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Швецов М.Ю., 2012; Моисеев В.С., Мухин Н.А. и соавт., 2014; Roderick P.J. et al., 2009; Couser W.G. et al., 2011]. Хроническая болезнь почек (ХБП) регистрируется у 20-56% лиц преклонного возраста, и в ее этиологии доказана роль артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Смирнов А.В. и соавт., 2012; Тонелли М., Риелла М., 2014; Stevens L.A. et al., 2010; Bowling S.V., Muntner P., 2012; Ahn S.Y. et al., 2013]. Патология почек и сердечно-сосудистой системы в старческом возрасте часто протекают одновременно на фоне возрастных структурно-функциональных изменения сердца, сосудов и почек, при взаимном отягощении каждой патологии [Щукин Ю.В., Рябов А.Е., 2008; Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А., Виллевалде С.В., 2011; Фомин В.В. и соавт., 2014; McCullough P.A., Verrill T., 2010]. Изучение особенностей течения ХБП у пациентов старших возрастных групп при ее сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ, прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) имеют важное практическое значение для проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

До настоящего времени остаются малоизученными за рубежом и в нашей стране вопросы стратификации кардиоваскулярного риска и риска летальных исходов у пациентов старческого возраста при сочетании додиализных стадий ХБП с сердечно-сосудистой патологией. Проведенные проспективные исследования из-за наличия высокого исходного риска смертности включают чаще всего лиц в возрасте до 80 лет [Roderick P.J., 2011].

**Цель исследования** - совершенствование прогнозирования риска неблагоприятных исходов хронической болезни почек у больных старческого возраста со стабильными формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией.

### Задачи исследования

1. Изучить структурно - функциональные изменения сердца, нарушения ритма и проводимости у больных старческого возраста со стабильными формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией в зависимости от стадии хронической болезни почек.
2. Определить связь жесткости магистральных артерий и параметров почечной гемодинамики с функциональным состоянием почек у пациентов в возрасте 75 лет и старше с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.
3. Оценить диагностическую значимость анемического синдрома и нарушений фосфорно-кальциевого обмена, их влияние на состояние сердечно - сосудистой системы у больных старческого возраста с додиализными стадиями хронической болезни почек и сердечно-

сосудистой патологией.

4. Выявить особенности функционального состояния почек и его изменения в динамике у пациентов старческого возраста со стабильными формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией в сочетании с 2-4 стадиями хронической болезни почек.

5. В ходе проспективного исследования у больных старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с хронической болезнью почек установить факторы риска неблагоприятных исходов и разработать математические модели их прогнозирования.

#### **Научная новизна исследования**

В результате проспективного исследования у лиц старческого возраста (средний возраст  $83,2 \pm 0,70$  лет) со стабильными формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией в сочетании с 2-4 стадиями хронической болезни почек впервые в отечественной практике определены значимые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов от сердечно-сосудистых и почечных причин.

Впервые разработаны программы для ЭВМ на основе показателей цистатина С и уровня систолического артериального давления (САД) для прогнозирования риска летальных исходов от сердечно – сосудистых и почечных причин, на основе показателей протеинурии, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), лодыжечно-плечевой скорости распространения пульсовой волны (ЛПСПВ) - для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений (свидетельства о государственной регистрации программ № 2014618154, № 2014618155).

У больных старческого возраста со стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией в сочетании с хронической болезнью почек установлена связь ремоделирования миокарда левого желудочка, кальциноза клапанов сердца, нарушений ритма сердца с функциональным состоянием почек, параметров артериальной жесткости и гемодинамики почек - с функциональным состоянием почек и нарушениями фосфорно - кальциевого обмена.

Выявлено, что уже при 2 стадии хронической болезни почек у больных старческого возраста со стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией в сочетании с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом регистрируются анемический синдром, повышение уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), высокая альбуминурия и высокий среднегодовой темп снижения скорости клубочковой фильтрации. Показано, что при 3-4 стадиях хронической болезни почек замедлению темпа снижения скорости клубочковой фильтрации способствует снижение диастолического артериального давления (ДАД) не менее чем на 5 мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии в течение не менее двух лет.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

У больных старческого возраста, страдающих стабильной стенокардией напряжения 1,2 функционального класса (ФК) и АГ в сочетании с ХБП, показана связь ремоделирования сердечно-сосудистой системы, кальциноза клапанов сердца и нарушений ритма сердца с функциональным состоянием почек. Установление связи повышенной артериальной жесткости с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, анемическим синдромом открывает возможности для изучения влияния коррекции этих нарушений на ее снижение. Выявление значимых факторов риска неблагоприятных исходов у больных старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и додиализными стадиями ХБП позволит проводить стратификацию кардиоваскулярного риска, риска летальных исходов от сердечно-сосудистых и почечных причин, выделять группы больных для динамического наблюдения и проведения

лечебно-профилактических мероприятий. Разработанные на основе результатов исследования математические модели и программы для ЭВМ для прогнозирования ССО и летальных исходов при додиализных стадиях ХБП в старческом возрасте предназначены для применения в терапевтических и гериатрических лечебных учреждениях.

#### **Методология и методы исследования**

На основании изучения литературных данных по теме диссертации, оценки ее разработанности и актуальности, в соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план проспективного когортного исследования длительностью до 2,5 лет, подобран комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали 135 пациентов в возрасте 75 лет и старше со стабильной стенокардией напряжения 1,2 ФК и АГ в сочетании с 2-4 стадиями ХБП, поступившие на стационарное лечение в ГБУЗ «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» (СОКГВВ) в 2011-2013г.г., давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое включило три этапа: 1 этап - при включении пациентов в исследование, 2 и 3 этапы - через 12-14 месяцев и через 24-28 месяцев от включения в исследование соответственно. На 1 этапе всем больным проведено полное клиническое, инструментальное обследование. На 2 и 3 этапах проводились анализ сердечно-сосудистых и почечных исходов, оценка среднегодового темпа изменения СКФ, как отношения разницы между исходной (1 этап) и финальной СКФ (3 этап) к периоду наблюдения (в месяцах) для конкретного больного, умноженного на 12 месяцев.

Лабораторное обследование включало: общий анализ крови с эритроцитарными индексами; биохимические параметры сыворотки крови на анализаторе ChemWell (Awareness Technology, Inc.USA) - креатинин крови по методу Яффе, мочевины, мочевого азота, глюкоза, железо, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды, расчет коэффициента атерогенности, общая щелочная фосфатаза, альбумин, фосфат; на анализаторе Easy Stat, Medica (США) - ионизированный кальций, натрий, калий; расчет кальций-фосфатного произведения. Иммуноферментным методом на аппарате Stat Fax-2600 (США) определяли иПТГ и эритропоэтин (реактив ELISA, Biomerica, США), цистатин С (реактив BioVendor, Чехия), ферритин (реактив Алкор Био, Россия). Проводилось исследование мочи: общий анализ утренней порции мочи, определение альбуминурии/протеинурии в суточной моче, количественное определение альбумина и креатинина в утренней порции мочи (тест-полоски Lachema, Чехия), их соотношения (ACR); определение степени бактериурии методом секторальных посевов. Для объективной оценки функции почек проводился расчет СКФ по 7 формулам, выбранным на основании литературных данных и существующих рекомендаций (2012г.): по уравнению MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (2007), по уравнению СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по креатинину (СКД-ЕПИ cr) (2009г., модификация 2011г.), по уравнению СКД-ЕПИ по цистатину С (СКД-ЕПИcys) (2012), по уравнению СКД-ЕПИ по креатинину и цистатину С (СКД-ЕПИ cr+cys) (2012), по уравнению клиренса креатинина Кокрофта-Гаулта (1976) (КК С-Г) с корректировкой на стандартную площадь поверхности тела, по формулам Hoek F.J. et al. (2003) и Stevens L.A. et al.(2008) по цистатину С. Агрегационную активность тромбоцитов (спонтанную и в присутствии индукторов) определяли на лазерном агрегометре VIOLA (Россия).

Инструментальное обследование включало: объемную лодыжечно - плечевую сфигмографию на аппарате VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония); электрокардиографию на

аппарате NIHON KONDEN (CardiofaxECG-1350K, Япония); суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы с помощью мониторов Валента (Россия); эхокардиографическое исследование на аппарате Accuvix V100 (Samsung Medison, Южная Корея) по стандартной методике. Масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) определялась по формуле Devereux R., Reichel N. (1977):  $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР, см + ТЗСЛЖ, см + ТМЖП, см)^3 - КДР^3, см^3] - 13,6$ , где ММЛЖ - масса миокарда ЛЖ (г), КДР - конечно-диастолический размер ЛЖ, ТЗС-толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТМЖП-толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; определялась степень кальциноза клапанов сердца по произвольной градации на 3 степени. При индексе массы миокарда (ИММ) ЛЖ  $\geq 125$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\geq 110$  г/м<sup>2</sup> у женщин регистрировали гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), определяли тип ремоделирования ЛЖ: концентрическую ГЛЖ - при увеличении ИММЛЖ и при относительной толщине стенок (ОТС) ЛЖ  $\geq 0,45$ , эксцентрическую ГЛЖ при увеличении ИММЛЖ и ОТС ЛЖ  $< 0,45$ , концентрическое ремоделирование ЛЖ при нормальном показателе ИММЛЖ и ОТС ЛЖ  $\geq 0,45$ . Проводили ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, дуплексное сканирование артерий почек на аппарате Accuvix V100 (Samsung Medison, Южная Корея) на уровне ствола почечных артерий (ПА), сегментарных артерий (СА), междолевых артерий (МА) почек, рассчитывались индексы: индекс резистивности (ИР) по формуле -  $ИР = (V_{макс.} - V_{мин.}) / V_{макс.}$ , пульсационный индекс (ПИ) по формуле -  $ПИ = (V_{макс.} - V_{мин.}) / V_{сред.}$ , где  $V_{макс.}$  и  $V_{мин.}$  - максимальная систолическая и конечная диастолическая скорости кровотока,  $V_{сред.}$  - усредненная по времени в течение сердечного цикла максимальная (в спектре скоростей) скорость потока [Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В., 2002].

Статистический анализ данных проводили на персональном компьютере Intel® Core (TM) i3 CPU в среде Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, статистического пакета Statistica 6.0 фирмы STATSOFT, в среде специализированного программного обеспечения SPSS 21 (лицензия №20130626-3). В качестве описательных статистик приведены среднее арифметическое и его ошибка ( $M \pm m$ ). Закон распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ -квадрат с поправкой Лилифорса и Шапиро-Уилка. При наличии асимметрии применяли логарифмическое преобразование показателей и непараметрические методы анализа. При сравнении групп применяли критерий t-Стьюдента, Манна-Уитни-Вилкоксона, однофакторный дисперсионный анализ, метод Тьюки, анализ Краскела-Уоллиса. Применяли корреляционный анализ Пирсона и Спирмена, дисперсионный анализ ANOVA. При сравнении показателей в динамике по группам проводили двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений. Считали достоверным уровень значимости  $p < 0,05$ . Применяли регрессионную модель Кокса и логистическую регрессию для математического моделирования.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных старческого возраста со стабильной стенокардией 1,2 функциональных классов и артериальной гипертензией в сочетании с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом уже при 2 стадии хронической болезни почек выявляются анемический синдром, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, высокая альбуминурия, высокий среднегодовой темп снижения скорости клубочковой фильтрации. Замедлению темпа снижения скорости клубочковой фильтрации при 3-4 стадиях хронической болезни почек способствует снижение диастолического артериального давления не менее чем на 5 мм рт. ст. на фоне

антигипертензивной терапии в течение не менее двух лет.

2. Структурно - функциональные изменения сердца у больных старческого возраста со стабильной формой ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией при 3-4 стадиях хронической болезни почек заключаются в ремоделировании миокарда левого желудочка, развитии кальциноза митрального, аортального клапанов, увеличении частоты нарушений ритма сердца, при 4 стадии – в развитии стеноза аортального клапана, увеличении размеров левого предсердия.

3. У пациентов старческого возраста со стабильной формой ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией возрастают скорость распространения пульсовой волны при 3А, 3Б, 4 стадиях хронической болезни почек, индекс резистивности и пульсационный индекс артерий почек - при 3Б-4 стадиях. Показатели артериальной жесткости коррелируют с показателями анемического синдрома и параметрами фосфорно-кальциевого обмена, показатели гемодинамики почек коррелируют с параметрами фосфорно-кальциевого обмена.

4. В старческом возрасте при сочетании стабильной формы ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии с додиализными стадиями хронической болезни почек прогностическое значение для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений имеют: уровень суточной протеинурии 50 мг/сутки и выше, соотношение альбумина и креатинина в моче 50 мг/г и выше, снижение показателя скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІсг на каждые 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, показатели систолического артериального давления, лодыжечно - плечевой скорости распространения пульсовой волны. Для прогнозирования риска летальных исходов от сердечно-сосудистых и почечных причин имеют значение повышение уровня цистатина С сыворотки крови на каждый 0,1 мг/л, снижение показателей скорости клубочковой фильтрации на 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по формулам СКД-ЕРІ по креатинину, по цистатину С, по креатинину и цистатину С, повышение систолического и пульсового артериального давления на 5 мм рт.ст., уровень суточной протеинурии 100 мг/сутки и выше, соотношение альбумина и креатинина в моче 100 мг/г и выше.

#### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность результатов исследования обусловлена однородностью выборки больных, достаточной по численности, распределением больных по группам сравнения, сопоставимым по количеству, возрасту, полу, применением современных методик исследования и методов статистической обработки полученных результатов.

Основные положения диссертационной работы были доложены на Международном семинаре «Предупреждение преждевременного старения у участников боевых действий» (г.Самара, 2012), на Международной научно-практической конференции «Основы долголетия ветеранов Великой Отечественной войны и участников боевых действий» (г.Самара, 2015), на 1 Региональной научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии» (г.Самара, 2015), на Региональных научных форумах терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов Средней Волги» (г. Самара, 2015г., 2016г.).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр: гериатрии, эндокринологии, факультетской терапии, терапии института последипломного образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 28.01.2016г. (протокол №15).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенного исследования внедрены в лечебно-профилактическую работу в ГБУЗ СОКГВВ. Материалы исследования используются в процессе обучения студентов лечебного факультета на кафедре гериатрии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведен анализ литературных источников по теме исследования, разработан дизайн исследования, проведены отбор больных для включения в исследование, сбор клинических данных, анализ полученных результатов и их статистическая обработка, внедрение результатов исследования в практическую работу врачей терапевтических отделений ГБУЗ СОКГВВ и в программу обучения студентов лечебного факультета на кафедре гериатрии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Научные статьи по теме исследования написаны автором единолично (2 статьи) и в соавторстве с долей личного участия от 20% до 50%. Программы для ЭВМ разработаны в соавторстве, доля личного участия от 25 до 50%.

### **Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.30 - Геронтология и гериатрия и выполнено в рамках комплексной научной темы ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России «Социально-значимые хронические неинфекционные заболевания в пожилом и старческом возрасте. Профилактика преждевременного старения» (номер государственной регистрации темы 115040710115).

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук – 4 статьи. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

### **Объем и структура диссертационной работы**

Диссертация изложена на 184 страницах печатного текста формата А4, состоит из введения, главы обзора литературы, двух глав собственных результатов исследования, главы обсуждения полученных результатов, заключения с выводами и практическими рекомендациями, библиографического списка, содержащего 365 источников, из них отечественных авторов - 105, иностранных - 260. Работа содержит 23 таблицы и 26 рисунков.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Клиническая характеристика обследованных больных.** В проспективное исследование было включено 135 больных со стабильной стенокардией 1,2 ФК и АГ в сочетании с 2-4 стадиями ХБП в возрасте от 75 до 90 лет (средний возраст  $83,2 \pm 0,70$  лет), из них: 51,1% (n=69) мужчин, 48,9% (n=66) женщин, 131 больной старческого возраста, 4 долгожителя (ВОЗ, 2001). Период наблюдения за больными составил, в среднем,  $24,2 \pm 0,93$  месяца и состоял из 3 этапов: при включении в исследование, через 12-14 месяцев и через 24-28 месяцев от включения в исследование. Первичными конечными точками исследования были летальные исходы от сердечно-сосудистых и почечных причин, вторичными - развитие нефатальных ССО и ТПН, в том числе начало гемодиализной терапии. Исследование завершили 119 (88,1%) больных, умерли 15 (11,1%) больных, 1 (0,7%) больная выбыла из исследования после 2 этапа.

Критерии исключения из исследования: острая и ТПН; индекс массы тела ниже 18,5 и



выше 35,0 кг/м<sup>2</sup>; поражение почек в рамках системных заболеваний; единственная почка; сахарный диабет; стенокардия напряжения III-IV ФК; инфаркт миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистые вмешательства в предшествующий год; ХСН III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); нарушение систолической функции ЛЖ с фракцией выброса ниже 50%; постоянная форма фибрилляции предсердий; анемия с уровнем гемоглобина ниже 85 г/л; хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью; заболевания печени, щитовидной железы с нарушением функции; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; нарушения уродинамики с количеством остаточной мочи в мочевом пузыре более 50 мл; когнитивные нарушения; парезы, параличи, заболевания мышц; ампутация конечностей; онкологическая патология; ишемическая болезнь почек; первичный гиперпаратиреоз; применение препаратов железа, стимуляторов эритропоэза, препаратов для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена в течение предшествующих 6 месяцев, статинов - в течение 3 месяцев, петлевых диуретиков - в течение 2 месяцев, антиагрегантов в течение предшествующих 2 недель.

Диагноз стабильной стенокардии напряжения установлен у 100% (n=135) больных, из них 3,0% (n=4) больных имели стенокардию напряжения 1 ФК, 97,0% (n=131) больных – стенокардию напряжения 2 ФК, анамнез заболевания составил 10 и более лет. ИМ давностью от 3 до 15 лет перенесли 8,1% (n=11) больных. Диагноз ИБС ставился на основании анамнестических и медицинских данных об установлении ранее диагноза стенокардии, перенесенного ИМ, клинических данных, инструментального обследования. Диагноз АГ установлен у 135 (100%) больных на основании анамнестических данных, при уровне САД и ДАД, равном и выше 140 и 90 мм рт.ст., а также при нормальных цифрах артериального давления на фоне регулярной гипотензивной терапии. На этапах исследования определялось среднесуточное САД, ДАД и пульсовое артериальное давление (ПАД) из 3 измерений (утром, днем, вечером) в течение 7 последовательных дней после поступления в стационар, целевым уровнем считали САД ≤ 140 мм рт.ст., ДАД ≤ 90 мм рт.ст. ХСН 1 ФК (NYHA) установлена у 3% (n=4) больных, 2 ФК - у 97% (n=131) больных.

На основании данных анамнеза и ультразвукового исследования почек у 135 (100%) больных установлен диагноз хронического тубулоинтерстициального нефрита. В соответствии с Национальными рекомендациями (2012г.) ставился диагноз ХБП: на основании расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ сг, данных ультразвукового исследования почек, повышенной альбуминурии/протеинурии (при исключении обострения инфекции мочевыводящих путей).

Все включенные в исследование больные были распределены на 4 группы сравнения в зависимости от исходной функции почек: 1 группа - 33 больных со 2 стадией ХБП с СКФ 60-89 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что считается возрастной нормой для лиц старше 65 лет; 2 группа - 33 больных с 3А стадией ХБП, с СКФ 45-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; 3 группа - 35 больных с 3Б стадией ХБП, с СКФ 30-44 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; 4 группа - 34 больных с 4 стадией ХБП, с СКФ 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Клинико-лабораторные показатели больных по группам сравнения представлены в таблице (таблица 1). Достоверных различий между группами по возрасту, полу, индексу массы тела и площади поверхности тела больных не установлено. Не имела динамики при нарастании стадии ХБП выявленная в 1-4 группах сравнения атерогенная дислипидемия.

На 1 этапе целевые уровни артериального давления имели 24,4% (n=33) больных, и средние значения САД превышали целевой уровень в каждой группе. Уровни САД и ПАД

были достоверно выше в 4 группе при сравнении с 1 группой на 9,2 % ( $p_{1-4}<0,001$ ) и на 17,0 % ( $p_{1-4}<0,001$ ); со 2 группой - на 6,3 % ( $p_{2-4}=0,001$ ) и на 9,4 % ( $p_{2-4}=0,01$ ) соответственно; в 3 группе при сравнении с 1 группой на 6,4% ( $p_{1-3}=0,002$ ) и на 14,3% ( $p_{1-3}=0,007$ ) соответственно.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели обследованных больных (n=135)

Показатели (M±m)	1 группа 2 ст. ХБП (n=33)	2 группа 3А ст. ХБП (n=33)	3 группа 3Б ст. ХБП (n=35)	4 группа 4 ст. ХБП (n=34)
Возраст, лет	81,82±0,76	83,58±0,72	83,69±0,46	83,76±0,81
Мужчины, n (%)	17 (51,5%)	17 (51,5%)	18 (51,4%)	17 (50,0%)
Женщины, n (%)	16 (48,5%)	16 (48,5%)	17 (48,6%)	17 (50,0%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,71±0,68	27,62±0,60	26,58±0,62	26,41±0,65
S поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,81±0,03	1,77±0,04	1,77±0,03	1,74±0,02
САД, мм рт.ст.	148,18±2,36	152,12±1,49	157,71±1,48 <sup>o</sup>	161,77±1,92 <sup>**#</sup>
ДАД, мм рт.ст.	82,12 ± 0,95	85,52 ± 1,08	86,97 ± 1,12	88,52 ± 1,13
ПАД, мм рт.ст.	66,06 ± 2,08	70,61 ± 1,5	75,74 ± 1,20 <sup>o</sup>	77,26 ± 1,57 <sup>**#</sup>
Паренхима почек, см	1,62 ± 0,02	1,60 ± 0,02	1,53 ± 0,02	1,43±0,03 <sup>**###x</sup>
Креатинин, мкмоль/л	79,45±2,59	99,58±2,23 <sup>‡</sup>	125,54±3,4 <sup>^^oo</sup>	191,24±7,6 <sup>**###xx</sup>
Цистатин С, мг/л	1,05 ± 0,06	1,19 ± 0,03	1,67±0,05 <sup>^^oo</sup>	2,27±0,07 <sup>**###xx</sup>
СКФ СКD-EPI cr, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	69,82±1,74	52,58±0,72 <sup>‡</sup>	40,2±0,67 <sup>^^oo</sup>	24,44±0,79 <sup>**###xx</sup>
Протеинурия, мг/сут	28,69±3,85	34,94±3,72	43,51±4,93 <sup>o</sup>	90,74±16,28 <sup>**###x</sup>
ACR, мг/г	70,58±3,28	131,85±4,89 <sup>‡</sup>	216,06±7,34 <sup>^^oo</sup>	409,41±10,8 <sup>**###xx</sup>
ОХС, ммоль/л	5,75±0,20	5,77±0,21	5,65±0,20	5,61±0,19
ЛПНП, ммоль/л	4,04±0,20	3,98±0,20	3,84±0,18	3,85±0,22
ЛПВП, ммоль/л	1,08±0,05	1,15±0,04	1,16±0,04	1,09±0,06
Агрегация тромбоцитов - скорость, ед/мин.: на АДФ на адреналин спонтанная	4,76±0,47 5,57±0,57 0,56±0,19	5,75±0,46 5,63±0,48 0,55±0,14	6,00±0,47 6,07±0,57 0,57±0,20	7,63±0,66* 7,87±0,59*# 0,85±0,18*

Примечание: ОХС-общий холестерин, ЛПНП-липопротеины низкой плотности, ЛПВП-липопротеины высокой плотности, S – площадь. Статистическая значимость различий: \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,001$  - по сравнению 4 группы с 1 группой; #-  $p<0,05$ , ##-  $p<0,001$  - по сравнению 4 группы со 2 группой; x-  $p<0,05$ , xx-  $p<0,001$  - по сравнению 4 группы с 3 группой; ^ -  $p<0,05$ , ^^  $p<0,001$  - по сравнению 3 группы со 2 группой; ° -  $p<0,05$ , °° -  $p<0,001$  - по сравнению 3 группы с 1 группой; ‡- $p<0,001$  - по сравнению 2 группы с 1 группой.

По данным ультразвукового исследования длина почек и толщина паренхимы почек были достоверно меньше при 4 стадии ХБП по сравнению со 2 и 3А стадиями ХБП на 8,0-8,1% ( $p<0,01$ ) и на 10,6-11,7% ( $p<0,001$ ). Толщина паренхимы почек значимо коррелировала с СКФ по формуле СКD-EPI cr ( $r=0,457$ ,  $p<0,001$ ) и показателем иПТГ ( $r = - 0,422$ ,  $p<0,001$ ).

При 2 стадии ХБП уровни суточной протеинурии и ACR соответствовали уровню А2 (30-300 мг/г) для альбуминурии/протеинурии согласно Национальным рекомендациям (2012г.) и достоверно возрастали при ухудшении функции почек: суточная протеинурия в 4 группе при сравнении с 1, 2 и 3 группами в 2,08-2,6 раза ( $p_{1-4}$ ,  $p_{2-4}$ ,  $p_{3-4}\leq 0,001$ ), в 3 группе при сравнении с 1 группой - в 1,25 раза ( $p_{1-3}=0,018$ ); показатель ACR возрастал в 1,64-1,89 раза ( $p_{1-2}$ ,  $p_{2-3}$ ,  $p_{3-4} <0,001$ ) на каждой следующей стадии ХБП. ACR и суточная протеинурия значимо коррелировали между собой ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ). Связь показателя ACR с показателями мочевины, креатинина, цистатина С ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ), с уровнем иПТГ ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ) была более сильная,

чем суточной протеинурии. Уровни суточной протеинурии были достоверно выше у мужчин, чем у женщин ( $F=5,307$ ;  $p=0,023$ ). В 4 группе достоверно возростала скорость спонтанной и стимулированной на АДФ агрегации тромбоцитов при сравнении с 1 группой, стимулированной на адреналин агрегации - при сравнении с 1 группой и со 2 группой.

Таким образом, в старческом возрасте при сочетании стабильной стенокардии напряжения 1,2 ФК и АГ с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом и ХБП уже при 2 стадии ХБП регистрируется высокая протеинурия; показатель АСР достоверно возрастает с 3А стадии ХБП, суточной протеинурии - с 3Б стадии. Уровни САД и ПАД достоверно выше при 4 стадии ХБП, чем при 2-3А стадиях, при 3Б стадии ХБП выше, чем при 2 стадии.

### Результаты исследования и их обсуждение.

#### Особенности анемического синдрома и нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Согласно рекомендациям *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (2012) анемия определялась при уровне гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин. В нашем исследовании анемия выявлена у 73,3% больных ( $n=99$ ) с 2-4 стадиями ХБП, что значительно чаще, чем в других исследованиях [Minutolo R. et al., 2013]. По средним значениям гемоглобина в группах анемия зарегистрирована при 3Б-4 стадиях ХБП. Гемоглобин крови достоверно снижается при 3Б стадии ХБП по сравнению со 2 стадией на 9,4% ( $p_{1-3}=0,001$ ), при 4 стадии ХБП снижается по сравнению со 2, 3А и 3Б стадиями на 19,7% ( $p_{1-4}<0,001$ ), на 16,2% ( $p_{2-4}<0,001$ ) и на 11,4% ( $p_{3-4}=0,013$ ) соответственно (таблица 2). Однако, анемия выявлена при 2 стадии ХБП у 45,5% ( $n=15$ ) больных, при 3А стадии ХБП - у 66,7% ( $n=22$ ) больных. Дефицит эритропоэтина (ниже 5 МЕ/мл) по средним значениям регистрируется у пациентов 3 и 4 групп, в 4 группе уровень эритропоэтина в 2,3 раза ниже, чем в 1 группе ( $p_{1-4}=0,011$ ), но дефицит эритропоэтина выявлен у 36,4% ( $n=12$ ) больных 1 группы и у 60,6% ( $n=20$ ) больных 2 группы. Средние показатели ферритина крови во всех группах больных находятся на уровне ниже 100 мкг/л, у 10,8% ( $n=11$ ) больных с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уровень ферритина ниже 30 мкг/л.

Анализ нарушений фосфорно-кальциевого обмена показывает (таблица 2), что уровень иПТГ превышает нормальные значения при 3Б-4 стадиях ХБП и достоверно выше

Таблица 2. Показатели анемического синдрома и фосфорно-кальциевого обмена

Показатели (M±m)	2 ст. ХБП (n=33)	3А ст. ХБП (n=33)	3Б ст. ХБП (n=35)	4 ст. ХБП (n=34)
Гемоглобин, г/л	126,52±2,1	121,28±2,25	114,64±1,55 <sup>x</sup>	101,6±1,95 <sup>**###£</sup>
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	4,16±0,08	4,06±0,07	3,98±0,06	3,67±0,09 <sup>**###£</sup>
Железо, мкмоль/л	16,28±0,92	13,25±1,25	15,02±1,28	13,58±2,18
Ферритин, мкг/л	86,97±5,92	87,56±16,98	77,38±8,82	68,03±8,08
Эритропоэтин, МЕ/мл	8,29±1,42	7,35±1,93	4,98±0,74	3,55±0,51 <sup>*</sup>
Са (иониз.), ммоль/л	1,23±0,01	1,23±0,01	1,22±0,01	1,19±0,01 <sup>#</sup>
Р, ммоль/л	1,13±0,04	1,18±0,05	1,22±0,07	1,47±0,07 <sup>**###£</sup>
Са $\times$ Р	1,35±0,04	1,46±0,06	1,50±0,09	1,73±0,08 <sup>**#</sup>
иПТГ, пг/мл	52,24±6,98	49,98±5,24	80,31±9,85	147,02±18,74 <sup>**###£</sup>

Примечание: Са-кальций, Р-фосфат, Са  $\times$  Р-кальций-фосфатное произведение. Статистическая значимость различий: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  - по сравнению 4 группы с 1 группой; # $p < 0,05$ , ### $p < 0,001$  - по сравнению 4 группы со 2 группой; <sup>x</sup>  $p < 0,05$  - по сравнению 3 группы с 1 группой; <sup>£</sup>  $p < 0,05$  - по сравнению 4 группы с 3 группой.

в 4 группе по сравнению со 1,2 и 3 группами в 2,8, 2,9 и 1,8 раза ( $p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4} \leq 0,002$ ). Средние значения фосфата в группах находятся в пределах нормальных значений, но уровень фосфата значимо выше в 4 группе по сравнению с 1,2 и 3 группами на 30,1%, 24,6% и 20,5% ( $p_{1-4}=0,001, p_{2-4}=0,006, p_{3-4}=0,017$ ) соответственно. Кальций-фосфатное произведение выше в 4 группе при сравнении с 1 и 2 группами на 28,1 % ( $p_{1-4}=0,001$ ) и на 18,5 % ( $p_{2-4}=0,033$ ), уровень ионизированного кальция ниже в 4 группе при сравнении со 2 группой на 3,4 % ( $p=0,025$ ). При 2 стадии ХБП у 21,2% ( $n=7$ ) больных регистрируется повышение уровня иПТГ, у 36,4% ( $n=12$ ) больных - повышение уровня ионизированного кальция крови. Уровень калия крови повышен в 4 группе при сравнении с 1 и 2 группами на 10% ( $p_{1-4}=0,001$ ) и на 7,5 % ( $p_{2-4}=0,018$ ).

Таким образом, у больных старческого возраста со стабильными формами ИБС и АГ в сочетании с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом анемия и нарушения фосфорно-кальциевого обмена регистрируются при 3Б-4 стадиях ХБП, но уже при 2 стадии ХБП выявляются анемия (45,5%), снижение эритропоэтина (36,4%), повышение уровня иПТГ (21,2%) и ионизированного кальция крови (36,4%).

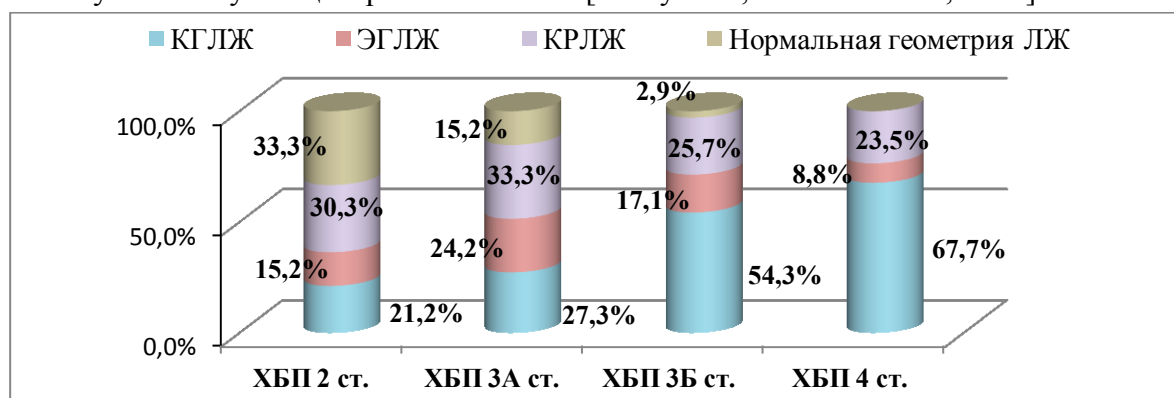
**Изучение структурно - функциональных изменений сердца, нарушений ритма сердца.** При эхокардиографическом исследовании у больных с 4 стадией ХБП достоверно возрастают по сравнению с больными со 2 стадией ХБП показатели ОТС ЛЖ на 11,1%, ИММЛЖ на 16,9% ( $p_{1-4}=0,028$ ), причем ИММЛЖ у мужчин возрастает на 12,2%, а у женщин на 21,1% ( $p < 0,05$ ) (таблица 3). Размеры левого предсердия достоверно больше у больных 4 группы по сравнению с 1, 2 и 3 группами на 7,0% ( $p_{1-4}=0,009$ ), на 6,6% ( $p_{2-4}=0,016$ ) и на 5,7% ( $p_{3-4}=0,043$ ). Конечно-систолический размер и конечно-систолический объем ЛЖ при 3Б и 4 стадиях ХБП достоверно больше, чем при 2 стадии на 5,8 % и на 6,4 % ( $p_{1-3}, p_{1-4} < 0,05$ ), на 15,5 % и на 15,9% ( $p_{1-3}, p_{1-4} \leq 0,018$ ). Размеры левого предсердия и ОТС ЛЖ больше у мужчин, чем у женщин ( $F=4,34, p=0,039$ ;  $F=5,75, p=0,018$ ). Показатели фракции выброса ЛЖ для всей выборки больных составляют  $57,98 \pm 6,79\%$  ( $M \pm SD$ ). Частота регистрации диастолической дисфункции ЛЖ 1 типа ниже в 4 группе, чем в 1 группе на 19,5% ( $p=0,039$ ), чем во 2 группе на 22,6% ( $p=0,022$ ). Диастолическая дисфункция ЛЖ 2 типа выявлена у больных 3 группы (11,4%) и 4 группы (17,6%) ( $p_{1-4}, p_{2-4} < 0,05$ ).

Таблица 3. Эхокардиографические показатели обследованных больных ( $n=135$ )

Показатели ( $M \pm m$ )	2 ст. ХБП ( $n=33$ )	3А ст. ХБП ( $n=33$ )	3Б ст. ХБП ( $n=35$ )	4 ст. ХБП ( $n=34$ )
Фракция выброса, %	$58,79 \pm 1,23$	$58,91 \pm 0,97$	$57,54 \pm 1,06$	$56,74 \pm 1,37$
Масса миокарда ЛЖ, г	$214,04 \pm 10,32$	$225,78 \pm 12,39$	$238,54 \pm 9,04$	$243,39 \pm 8,47$
ИММЛЖ, $г/м^2$	$119,29 \pm 4,62$	$126,94 \pm 6,05$	$135,92 \pm 5,01$	$139,44 \pm 4,36^*$
Левое предсердие, мм	$39,42 \pm 0,69$	$39,58 \pm 0,68$	$39,91 \pm 0,53$	$42,18 \pm 0,53^{* \# \wedge}$
КДР ЛЖ, мм	$49,91 \pm 0,81$	$48,79 \pm 0,71$	$50,14 \pm 0,68$	$49,85 \pm 0,76$
КСР ЛЖ, мм	$33,21 \pm 0,81$	$32,18 \pm 0,57$	$35,14 \pm 0,82^{\wedge}$	$35,35 \pm 0,89^{\#}$
КДО ЛЖ, мл	$118,43 \pm 4,46$	$112,77 \pm 3,77$	$120,08 \pm 3,77$	$121,57 \pm 4,59$
КСО ЛЖ, мл	$46,17 \pm 2,71$	$42,11 \pm 1,86$	$53,31 \pm 2,98^{\wedge}$	$53,49 \pm 2,90^{\#}$
ОТС ЛЖ, усл.ед	$0,45 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,06$	$0,50 \pm 0,05^*$

Примечание: КДО-конечно-диастолической объем; КСО - конечно-систолической объем; КДР - конечно-диастолический размер; КСР - конечно-систолический размер. Статистическая значимость различий: \*- $p < 0,05$ -по сравнению 4 группы с 1 группой; #- $p < 0,05$ -по сравнению 4 группы со 2 группой;  $\wedge$ - $p < 0,05$ - по сравнению 4 группы с 3 группой;  $\wedge$ -  $p < 0,05$ -по сравнению 3 группы со 2 группой.

Нами установлена связь ремоделирования миокарда ЛЖ с функциональным состоянием почек. Частота регистрации ГЛЖ возрастает при 3А-3Б стадиях ХБП в 1,4 раза при сравнении с предыдущими стадиями ( $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} < 0,05$ ), частота концентрической ГЛЖ возрастает при 3Б-4 стадиях ХБП в 1,25-1,99 раза при сравнении с предыдущими стадиями ХБП ( $p_{1-3} = 0,006$ ,  $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,025$ ,  $p_{2-4} = 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,05$ ) (рисунок 1), что совпадает с данными зарубежных авторов [Park M. et al., 2012]. Эксцентрическая ГЛЖ встречается в 2,1 раза чаще у женщин (11,1 %), чем у мужчин (5,2 %), при 4 стадии ХБП регистрируется реже, чем при 2, 3А, 3Б стадиях ХБП в 1,7-2,8 раза ( $p_{1-4}, p_{2-4}, p_{3-4} < 0,05$ ). Ремоделирование ЛЖ в виде формирования концентрической ГЛЖ при гипертонической нефропатии выявляли и отечественные авторы [Руденко Т.Е. и соавт., 2012]. Зарубежные исследователи выявляли при 3 стадии ХБП более высокую частоту эксцентрической ГЛЖ [Grabysa R., Wańkiewicz Z., 2013].



Примечание: КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка.

Рисунок 1. Ремоделирование миокарда левого желудочка в зависимости от стадии ХБП

Кальциноз митрального клапана выявлен у 57,8 % ( $n=78$ ) больных, аортального клапана – у 63,7% ( $n=86$ ) больных, обоих клапанов – у 37,0% ( $n=50$ ) больных. Частота выявления и степень кальциноза клапанов сердца достоверно нарастают при ухудшении функции почек: кальциноз митрального клапана встречается чаще при 3Б - 4 стадиях ХБП в 1,7-1,9 раза, чем при 2 стадии ХБП ( $p_{1-4} = 0,006$ ,  $p_{1-3} = 0,031$ ); кальциноз аортального клапана встречается чаще при 3А-4 стадиях ХБП в 2,2 - 2,9 раза, чем при 2 стадии ХБП ( $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{1-3} = 0,002$ ,  $p_{1-2} = 0,004$ ), в 1,3 раза чаще при 4 стадии ХБП, чем при 3А стадии ХБП ( $p_{2-4} = 0,041$ ). Кальциноз обоих клапанов выявляется при 4 стадии ХБП чаще, чем при 2-3Б стадиях ХБП в 1,8-5,6 раза ( $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,02$ ,  $p_{3-4} = 0,04$ ), при 3Б стадии ХБП – чаще в 3,1 раза, чем при 2 стадии ХБП ( $p_{1-3} = 0,003$ ) (рисунок 2). Также достоверно увеличивается при ухудшении функции почек частота выявления стеноза аортального клапана: в 4 группе по сравнению с 1 группой – в 10,8 раза ( $p_{1-4} = 0,008$ ), по сравнению со 2 группой – в 3,6 раза ( $p_{2-4} = 0,022$ ), по сравнению с 3 группой – в 3,8 раза ( $p_{3-4} = 0,02$ ). Риск развития кальциноза митрального клапана 2 и 3 степени при 4 стадии ХБП выше в 2,03 раза, чем при 2 стадии ХБП (ОР 2,03; 95% ДИ 1,19 -3,47).

Показатели массы миокарда ЛЖ, ИММЛЖ, ОТС ЛЖ, размеры левого предсердия коррелируют с показателями функционального состояния почек: креатинином ( $r = 0,256 - 0,299$ ,  $p \leq 0,003$ ), цистатином С ( $r = 0,265 - 0,292$ ,  $p \leq 0,004$ ), СКФ по всем формулам, наиболее значимо с СКФ по СКД-ЕРІ  $cr+cys$  ( $r$  от - 0,243 до -0,267,  $p \leq 0,009$ ); размеры левого предсердия – с эритропоэтином ( $r = - 0,244$ ,  $p = 0,005$ ); конечно-систолические размер и объем ЛЖ – с иПТГ ( $r = 0,199$ ,  $p = 0,021$ ;  $r = 0,193$ ,  $p = 0,026$ ).

Таким образом, у больных старческого возраста со стабильными формами ИБС и АГ в сочетании с ХБП достоверно увеличиваются с 3А стадии ХБП частота кальциноза аортального клапана, ГЛЖ; с 3Б стадии ХБП - частота кальциноза митрального клапана, митрального и аортального клапанов одновременно, концентрической ГЛЖ, возрастают показатели конечно-систолического размера и объема ЛЖ; при 4 стадии ХБП увеличиваются частота стеноза аортального клапана, диастолической дисфункции ЛЖ 2 типа, показатели ОТС ЛЖ, ИММЛЖ, размеры левого предсердия.

При анализе результатов суточного мониторирования электрокардиограммы нами установлено увеличение частоты регистрации одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол при 3Б и 4 стадиях ХБП в 1,5 раза при сравнении со 2 стадией ХБП ( $p_{1-3}, p_{1-4} < 0,05$ ), в 1,4 раза при сравнении с 3А стадией ХБП ( $p_{2-3}, p_{2-4} < 0,05$ ); увеличение частоты регистрации желудочковой экстрасистолии 1-2 класса по Lown B., Wolf M. (1997) при сравнении со 2 стадией ХБП при 3А, 3Б и 4 стадиях ХБП в 1,8 раза ( $p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05, p_{1-4} < 0,01$ ). У 28,9% (n=39) больных выявлена пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в виде коротких пароксизмов, включающих от 7 до 15 комплексов QRS с частотой сердечных сокращений от 110 до 132 уд. в мин., или в виде пароксизмов с клиническими проявлениями (11,1%, n=15). Частота регистрации пароксизмальной формы фибрилляции предсердий достоверно увеличивается с 3А стадии ХБП при каждой следующей стадии: во 2 группе в 2,0 раза ( $p_{1-2} < 0,01$ ) при сравнении с 1 группой, в 3 группе - в 1,88 раза ( $p_{2-3} < 0,05$ ) при сравнении со 2 группой, в 4 группе - в 1,54 раза ( $p_{3-4} < 0,05$ ) при сравнении с 3 группой (рисунок 3). Другие исследователи выявляли фибрилляцию предсердий у 45,8% больных 80 лет с 1-4 стадиями ХБП [Ananthapanyasut W. et al., 2010]. Частота желудочковой экстрасистолии высоких градаций (3-4 классов по Lown B., Wolf M.) и нарушений проводимости не имели динамики при ухудшении функции почек.

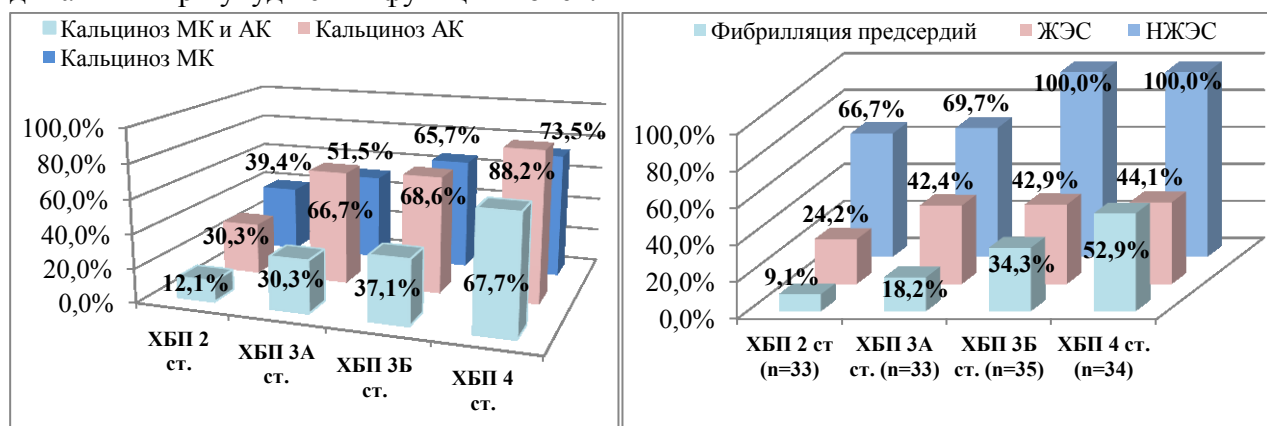


Рисунок 2. Частота выявления кальциноза клапанов сердца (МК-митрального клапана, АК -аортального клапана) в группах сравнения (n=135)

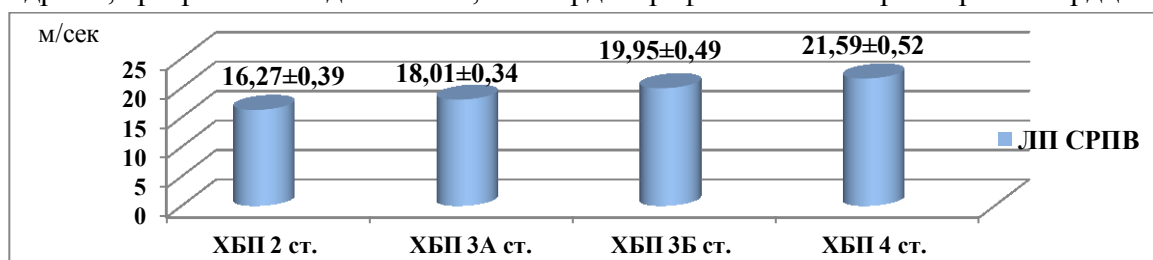
Примечание: НЖЭС- наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭС- желудочковая экстрасистолия.

Рисунок 3. Частота выявления нарушений ритма сердца в группах сравнения (n=135).

Таким образом, у больных старческого возраста со стабильными формами ИБС и АГ при ухудшении функции почек увеличивается частота нарушений ритма сердца: с 3А стадии ХБП возрастает частота пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в 1,5-2 раза при каждой следующей стадии ХБП, желудочковой экстрасистолии 1-2 класса по Lown B., Wolf M. - при 3А-4 стадиях ХБП в 1,8 раза при сравнении со 2 ст. ХБП, наджелудочковой экстрасистолии - при 3Б-4 стадиях ХБП в 1,4-1,5 раза при сравнении со 2 и 3 А стадиями ХБП.

**Изучение жесткости магистральных артерий и гемодинамики почек.** Показатель ЛПСРПВ для всей выборки больных составляет  $19,0 \pm 0,3$  м/сек (95 % ДИ 18,40-19,60), у пациентов с СКФ выше  $60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> -  $16,27 \pm 0,39$  м/сек (95 % ДИ 15,5-17,1), с СКФ ниже  $60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> -  $19,86 \pm 0,3$  м/сек (95 % ДИ 19,3-20,5). Нами установлено достоверное увеличение показателя ЛПСРПВ на 8,2-10% при каждой следующей стадии ХБП в сравнении с предыдущей стадией ( $p_{1-2}=0,034$ ,  $p_{2-3}=0,014$ ,  $p_{3-4}=0,041$ ) (рисунок 4). Лодыжечно - плечевой индекс и индекс аугментации для всей выборки больных составляют  $1,07 \pm 0,02$  у.е. и  $0,98 \pm 0,02$  у.е. и не имеют динамики при нарастании стадии ХБП. Показатель ЛПСРПВ коррелирует с уровнем цистатина С ( $r=0,486$ ,  $p<0,001$ ), креатинина ( $r=0,461$ ,  $p<0,001$ ), с СКФ по 7 формулам ( $r$  от  $-0,485$  до  $-0,574$ ,  $p<0,001$ ) с максимальным значением для СКФ по СКD-EPI cг, с показателями минерального обмена: иПТГ ( $r=0,308$ ,  $p<0,001$ ), фосфатом ( $r=0,202$ ,  $p=0,034$ ), кальций-фосфатным производением ( $r=0,226$ ,  $p=0,018$ ), уровнем САД, ДАД и ПАД ( $r$  от  $0,20$  до  $0,29$ ,  $p<0,03$ ), с суточной протеинурией ( $r=0,203$ ,  $p=0,022$ ), ACR ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ), уровнем гемоглобина ( $r = - 0,241$ ,  $p=0,006$ ) и эритропоэтина ( $r = - 0,238$ ,  $p=0,008$ ). Установлена связь ЛПСРПВ с ИММЛЖ, ОТС ЛЖ, размерами левого предсердия ( $r=0,243$ ,  $p=0,005$ ;  $r= 0,301$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,281$ ,  $p=0,001$ ).

Таким образом, у больных старческого возраста со стабильными формами ИБС и АГ в сочетании с ХБП показатель ЛПСРПВ достоверно возрастает на каждой стадии ХБП и связан с параметрами функционального состояния почек, фосфорно-кальциевого обмена, анемического синдрома, артериальным давлением, эхокардиографическими параметрами сердца.



**Рисунок 4. Показатели лодыжечно-плечевой скорости распространения пульсовой волны (ЛПСРПВ) в зависимости от стадии ХБП у обследованных больных (n=135)**

При ультразвуковом доплеровском сканировании артерий почек у больных в группах сравнения выявлено увеличение индексов артерий почек (ИР и ПИ) при нарастании стадии ХБП, что указывает на ремоделирование артерий почек. ИР ПА в 1 группе превышает уровень  $0,65$  ед., а при СКФ  $< 60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> достигает  $0,7-0,75$  ед., что считается признаком прогрессирования ХБП [Sugiura T., Wada A., 2011]. ИР ПА, СА и МА почек достоверно возрастают в 3 и 4 группах при сравнении с 1 группой на  $11,5\%$  -  $14,8\%$  ( $p_{1-4} \leq 0,002$ ,  $p_{1-3} \leq 0,03$ ). ПИ ПА, СА, МА почек достоверно возрастают в 3 и 4 группах при сравнении с 1 группой на  $17,02\%$  -  $29,6\%$  ( $p_{1-4} \leq 0,001$ ,  $p_{1-3} \leq 0,002$ ), ПИ ПА и СА возрастают в 4 группе по сравнению со 2 группой на  $13,3\%$  и на  $16,4\%$  ( $p_{2-4} \leq 0,019$ ). Индексы артерий почек (ИР и ПИ ПА, СА и МА) коррелируют не только с показателями функционального состояния почек - СКФ по СКD-EPI cг, MDRD, СКD-EPI cг+cys ( $r$  от  $- 0,37$  до  $- 0,58$ ,  $p<0,01$ ), креатинином ( $r$  от  $0,36$  до  $0,51$ ,  $p<0,001$ ), цистатином С ( $r$  от  $0,27$  до  $0,47$ ,  $p<0,05$ ), но и с фосфатом ( $r$  от  $0,24$  до  $0,37$ ,  $p<0,05$ ), кальций-фосфатным производением ( $r$  от  $0,27$  до  $0,35$ ,  $p<0,02$ ), с уровнем САД ( $r=0,26-0,35$ ,  $p<0,05$ ) и ПАД ( $r=0,30-0,37$ ,  $p<0,01$ ). ИР и ПИ ПА связаны с ЛПСРПВ ( $r=0,253$ ,  $p<0,05$ ), ПИ ПА - с размерами левого предсердия ( $r= 0,27$ ,  $p<0,01$ ).

Таким образом, ремоделирование артерий почек в старческом возрасте при сочетании ИБС и АГ с ХБП связано с уровнем САД и ПАД, с функциональным состоянием почек, с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

**Изучение функционального состояния почек и его изменения в динамике.** Показатели СКФ по 7 примененным формулам для всей выборки больных представлены на рисунке (рисунок 5). При сравнительном анализе методик расчета СКФ нами получены данные, что СКФ по формулам Hoek F.J. et al. (2003) и Stevens L.A. et al. (2008) по цистатину С превышает значения СКФ по формуле СКD-EPI<sub>cr</sub> во всех группах сравнения на 8-28% (p<0,05). Применение формулы MDRD перераспределяет в более легкую стадию ХБП 36,4% (n=12) больных с 3А стадией, 57,1 % (n=20) больных с 3Б стадией и 50,0 % (n=17) больных с 4 стадией ХБП. По данным других исследований формула MDRD ведет к утяжелению стадии ХБП [Van Gelder V.A. et al., 2013]. Известно, что цистатин С является лучшим маркером СКФ, чем креатинин, так как не зависит от мышечной массы, что особенно важно при ее дефиците [Каюков И.Г. и соавт., 2012]. В нашем исследовании значения СКФ по формулам СКD-EPI<sub>cr</sub> и СКD-EPI<sub>cr+cys</sub> не имеют достоверных различий. Формула СКD-EPI<sub>cr+cys</sub> дает минимальные показатели СКФ при 3Б-4 стадиях ХБП, которые достоверно ниже значений СКФ по СКD-EPI<sub>cr</sub> на 17,4% (p<0,05) при 3Б стадии ХБП, приводя к перераспределению 20,0% (n=7) больных с 3Б стадией ХБП в 4 стадию. При 2-3А стадиях ХБП минимальные значения СКФ дает формула КК С-Г с коррекцией на стандартную площадь поверхности тела, перераспределяя в сторону утяжеления стадии 54,5% больных со 2 ст. ХБП и 36,4 % больных с 3А ст. ХБП. Показатели СКФ по уравнению СКD-EPI<sub>cr</sub> высоко коррелируют с СКФ по формулам MDRD (r=0,995, p<0,001), СКD-EPI<sub>cr+cys</sub> (r=0,904, p<0,001), КК С-Г (r=0,895, p<0,001), СКD-EPI<sub>cys</sub> (r=0,856, p<0,001).

Таким образом, для объективной оценки функции почек у больных старческого возраста со стабильными формами ИБС и АГ при 2-4 стадиях ХБП целесообразно применение двух формул для расчета СКФ: формулы СКD-EPI<sub>cr</sub>, на основании которой определяется стадия ХБП и проводится стратификации риска неблагоприятных исходов, и второй формулы - формулы КК С-Г с коррекцией на стандартную площадь поверхности тела при СКФ<sub>СКD-EPI<sub>cr</sub></sub> ≥ 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или формулы СКD-EPI<sub>cr+cys</sub> при СКФ<sub>СКD-EPI<sub>cr</sub></sub> < 45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Мы полагаем, что применение двух методик при возможном занижении СКФ не позволит переоценить функцию почек, перераспределит больных в группу более интенсивного наблюдения, учитывая наличие в старческом возрасте риска быстрого прогрессирования ХБП, развития острого почечного повреждения [Николаев А.Ю., 2014; Anderson S. et al., 2011].

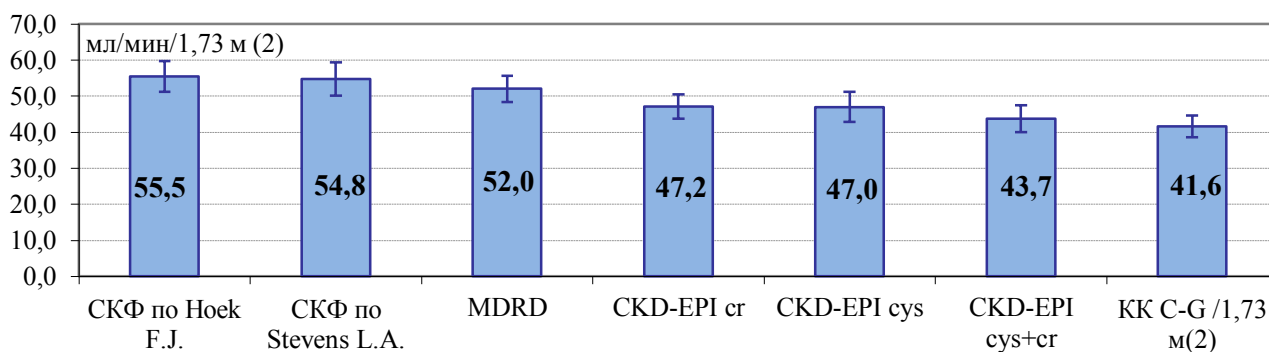


Рисунок 5. Показатели СКФ по 7 формулам у обследованных больных (n=135)



Среднегодовой темп снижения СКФ у 119 больных, достигших 3 этапа, составляет по формуле MDRD -  $3,5 \pm 0,41$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ , по формуле СКD-EPI cr -  $3,38 \pm 0,25$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ , по формуле КК C-G -  $3,02 \pm 0,19$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ . Среднегодовой темп снижения СКФ в группах сравнения по формулам MDRD, СКD-EPI cr и КК C-G представлен на рисунке (рисунок 6), на котором видно, что снижение СКФ в 1-4 группах происходило по-разному. За период исследования в 1 группе СКФ снизилась на 12,0-13,9 % ( $p_{I-III} < 0,001$ ) от исходной СКФ, во 2 группе - на 3,2-3,9 % ( $p_{I-III} < 0,05$ ), в 3 группе - на 4,9-5,4 % ( $p_{I-III} \leq 0,05$ ) от исходной СКФ, а в 4 группе - по формулам MDRD, СКD-EPI cr на 2,9-3,1 % ( $p_{I-III} > 0,05$ ), по формуле КК C-G - на 3,6 % от исходной СКФ ( $p_{I-III} = 0,029$ ). Факторов, способствующих быстрому снижению СКФ у больных со 2 стадией ХБП, нам выявить не удалось.

Для установления факторов, способствующих медленному снижению СКФ у больных с 3-4 стадиями ХБП, мы разделили больных 2-4 групп, достигших 3 этапа ( $n=89$ ) на две группы в зависимости от темпа снижения СКФ по СКD-EPI cr ( $< 5$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  и  $\geq 5$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ). Нами выявлено следующее: у больных с 3-4 стадиями ХБП с медленным темпом снижения СКФ на 3 этапе исследования снижение ДАД при сравнении с исходным ДАД (1 этап) составляет  $4,8 \pm 1,3$  мм рт.ст. У больных с быстрым прогрессированием ХБП (снижение СКФ  $\geq 5$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  в год) снижение ДАД на 3 этапе при сравнении с исходными значениями ДАД на 1 этапе составляет  $0,91 \pm 0,8$  мм рт.ст. ( $p_{1-2} < 0,05$ ). Низкий темп снижения СКФ при 3-4 стадиях ХБП выявлен у больных пожилого возраста и другими авторами [Conway V. et al., 2009; Barrett V.J. et al., 2011].

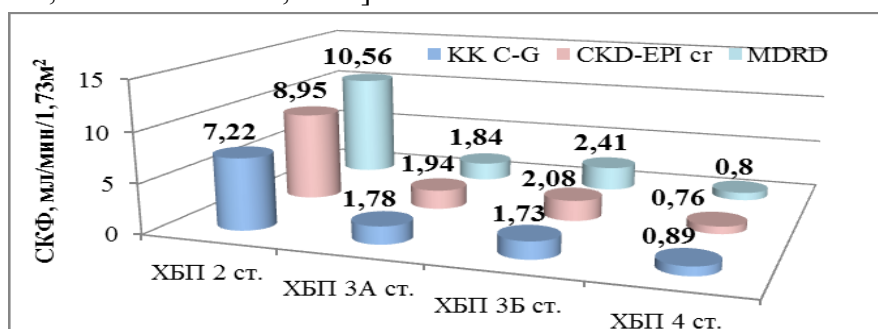


Рисунок 6. Показатели среднегодового темпа снижения СКФ в группах сравнения по 3 формулам (MDRD, СКD-EPI cr и КК C-G, с коррекцией на стандартную площадь поверхности тела)

**Прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов.** Длительность наблюдения за 135 включенными в исследование больными составила  $24,2 \pm 0,93$  мес.: в 1 группе -  $27,06 \pm 0,92$  мес., во 2 группе -  $23,94 \pm 0,67$  мес., в 3 группе -  $24,37 \pm 0,72$  мес., в 4 группе -  $20,56 \pm 0,93$  мес. Все больные получали антигипертензивную терапию с обязательным включением или ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, или блокатора АТІ рецепторов ангиотензина-II, статины, препараты ацетилсалициловой кислоты, при развитии ССО - дополнительно клопидогрел, при наличии анемии - препараты железа, эритропоэтины при уровне гемоглобина ниже 90 г/л. Целевого уровня артериального давления достигли на 2 этапе исследования 40,6% ( $n=52$  из 128) больных, на 3 этапе - 42,0% ( $n=50$  из 119) больных. На 2 и 3 этапах исследования в 2-4 группах средние показатели САД, ДАД и ПАД достоверно снизились при сравнении с исходными значениями (на 1 этапе) на 2,6-6,8% ( $p \leq 0,001$ ), на 4,5-5,3% ( $p < 0,02$ ) и на 4,9-12,5% ( $p \leq 0,004$ ) соответственно, в 1 группе снизились показатели САД и ПАД на 3,3-4,0% ( $p < 0,001$ ) и на 6,0-7,7% ( $p < 0,001$ ).

Оценка исходов проводилась у 134 больных, так как 1 пациентка после 2 этапа выбыла из исследования. Общая летальность среди больных составила 11,11% (n=15): при 2 стадии ХБП - 9,09% (n=3) за счет фатальных ССО; при 3А стадии ХБП - 12,12% (n=4) за счет фатальных ССО; при 3Б стадии ХБП - 11,43% (n=4), из них за счет фатальных ССО - 8,57% (n=3), ТПН - 2,86% (n=1); при 4 стадии ХБП - 11,76% (n=4), из них за счет фатальных ССО - 2,94% (n=1), ТПН - 8,82% (n=3). Достигли ТПН 4,48% (n=6) больных за период, в среднем  $11,6 \pm 1,35$  мес., при исходной СКФ по СКD-EPI  $21,6 \pm 1,2$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , умерли от ТПН 2,99% (n=4) больных, одному больному была начата гемодиализная терапия. Считается, что в группе пожилых пациентов с ХБП риск кардиоваскулярной смерти превышает риск развития ТПН [Ahmed A.K. et al., 2010]. В нашем исследовании летальность от ССО при 2-3Б стадиях ХБП была одинаковой, при СКФ  $< 45$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  была одинаковой летальность от сердечно-сосудистых (5,8%, n=4) и почечных причин (5,8%; n=4).

За период исследования ССО зарегистрированы у 11,2% (n=15) больных (73,3%, n=11-мужчины), из них: инсульты - у 4,5% (n=6), ИМ - у 4,5% (n=6), декомпенсация ХСН - у 2,2% (n=3). У 8,2% (n=11) больных ССО явились причиной летального исхода: ИМ - у 2,99% (n=4), инсульты - у 2,99% (n=4), декомпенсация ХСН - у 2,24% (n=3) больных. Смертельные ССО развились, в среднем, через  $19,1 \pm 3,9$  мес. от включения в исследование. Среди больных с ССО исходно имели концентрическую ГЛЖ 60,0% (n=9) больных, эксцентрическую ГЛЖ - 26,7% (n=4) больных. У умерших от ССО больных были достоверно выше исходные уровни САД на 7,2% ( $166,7 \pm 3,33$  мм рт.ст. против  $155,52 \pm 0,99$  мм рт.ст.,  $p=0,004$ ), ПАД на 11,6% ( $81,11 \pm 2,0$  мм рт.ст. против  $72,70 \pm 0,88$  мм рт.ст.,  $p=0,013$ ), ниже уровень липопротеинов высокой плотности на 33% ( $0,85 \pm 0,09$  ммоль/л против  $1,13 \pm 0,02$  ммоль/л,  $p=0,016$ ), выше уровень суточной протеинурии в 3,3 раза ( $143,67 \pm 54,59$  мг/сут. против  $42,97 \pm 2,95$  мг/сут.,  $p=0,002$ ), выше на 15% показатель ЛПСРПВ ( $p=0,047$ ), ниже в 1,6 раза уровень ферритина сыворотки крови ( $p=0,03$ ). При исходных 3-4 стадиях ХБП умершие от ССО больные имели более высокий среднегодовой темп снижения СКФ по формуле СКD-EPI  $\text{cg}$  в 3,5 раза ( $p=0,007$ ).

Существующие методики оценки кардиоваскулярного риска и прогностические шкалы не всегда учитывают старческий возраст больных. На основании последних рекомендаций [Моисеев В.С., Мухин Н.А. и соавт., 2014] пациенты старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП определяются в группу высокого/очень высокого риска. Нашей задачей стало определение возможности стратификации дополнительного риска ССО и летальных исходов для каждого конкретного больного со стабильной формой ИБС и АГ в сочетании с 2-4 стадиями ХБП в течение ближайших двух лет. На основе сравнительного анализа показателей больных, имеющих и не имеющих ССО за период наблюдения, умерших и выживших больных, с помощью регрессионной модели Кокса и логистической регрессии с одномерным и многомерным подходами нами определены значимые факторы риска неблагоприятных исходов и оценена сила их влияния на вероятность исхода. Метод регрессии Кокса учитывает время до наступления исхода, а метод логистической регрессии позволяет вычислить вероятность исхода непосредственно для каждого конкретного больного. При одномерном подходе каждый фактор риска рассматривался независимо от других, при многофакторном анализе нами получены математические модели прогнозирования риска ССО и летальных исходов, на основе которых разработаны программы для ЭВМ.

С помощью регрессии Кокса при одномерном моделировании мы определили факторы риска ССО, представленные в виде показателей относительного риска (ОР), доверительных интервалов (95% ДИ), уровня значимости данного фактора риска (р): протеинурия 50 мг/сутки и выше (ОР 5,32; 95% ДИ 1,33-21,26; p=0,018); повышение САД на 5 мм рт.ст. (ОР 1,1; 95% ДИ 1,01-1,20; p=0,021); повышение ЛПСРПВ на 1 м/сек (ОР 1,72; 95% ДИ 1,01-3,04; p=0,048). Значимыми факторами риска летальных исходов от сердечно-сосудистых и почечных причин явились: повышение креатинина крови на каждые 10 мкмоль/л (ОР 1,15; 95% ДИ 1,04-1,26; p=0,006); повышение цистатина С на каждую 0,1 мг/л (ОР 1,25; 95% ДИ 1,10-1,42; p=0,001); повышение цистатина С на каждый 1 мг/л (ОР 9,18; 95% ДИ 2,49-33,81; p=0,001); повышение мочевины на каждый 1 ммоль/л (ОР 1,14; 95% ДИ 1,04-1,25; p=0,004); снижение СКФ по СКD-EPI cr, по СКD-EPI cys, по СКD-EPI cr+cys на каждые 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОР 2,35; 95% ДИ 1,18-4,52; p=0,019; ОР 3,85; 95% ДИ 1,38-10,71; p=0,01; ОР 3,02; 95% ДИ 1,27-7,18; p=0,012); протеинурия 100 мг/сутки и выше (ОР 14,18; 95% ДИ 3,16-63,60; p=0,001); ACR 100 мг/г и выше (ОР 1,41; 95% ДИ 1,22-1,63; p<0,001); повышение САД и ПАД на 5 мм рт.ст. (ОР 1,54; 95% ДИ 1,16-2,1; p=0,006; ОР 1,84; 95% ДИ 1,16-3,05; p=0,013).

При многофакторном анализе с помощью регрессии Кокса для предсказания риска ССО в модель вошли показатели САД (ОР 1,10; 95% ДИ 1,01-1,20; p=0,021) и суточной протеинурии 50 мг/сутки и выше (ОР 5,32; 95% ДИ 1,33-21,26; p=0,018). Для предсказания риска летальных исходов при многофакторном анализе сохранили значимость показатели ПАД (ОР 1,13; 95% ДИ 1,002-1,28; p=0,045) и цистатина С (ОР 5,21; 95% ДИ 1,49-18,27; p=0,01); САД (ОР 1,07; 95% ДИ 1,01-1,15; p=0,009) и протеинурии 100 мг/сутки и выше (ОР 7,88; 95% ДИ 1,67-37,26; p=0,009); ACR 100 мг/г и выше (ОР 1,41; 95% ДИ 1,22-1,63; p=0,027).

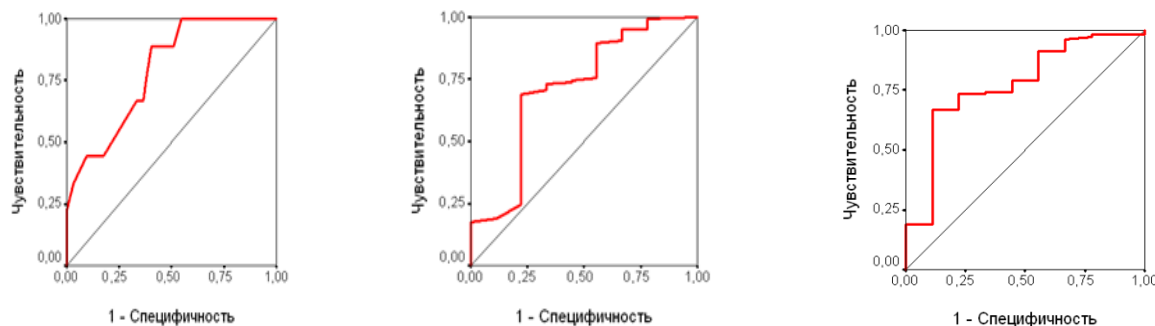
С помощью логистической регрессии при одномерном подходе прогностическая значимость для риска ССО установлена для снижения СКФ по СКD-EPI cr на каждые 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,06-4,66; p=0,033); суточной протеинурии 50 мг/сутки с повышением на каждые 50 мг/сут. (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,001-5,8; p=0,048); суточной протеинурии 50 мг/сутки с повышением на каждые 10 мг/сут. (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,012-1,301; p=0,032); повышения ACR на каждые 50 мг/г выше уровня 50 мг/г (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,01-1,45; p=0,049); повышения САД на 5 мм рт.ст. (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,16-2,30; p=0,005); повышения ЛПСРПВ на 1 м/сек (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,01-3,12; p=0,047), где ОШ - отношение шансов, 95% ДИ- 95% доверительный интервал, p - уровень значимости. В таблице (таблица 4)

**Таблица 4. Результаты моделирования риска сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов на основе логистической регрессии при многофакторном подходе**

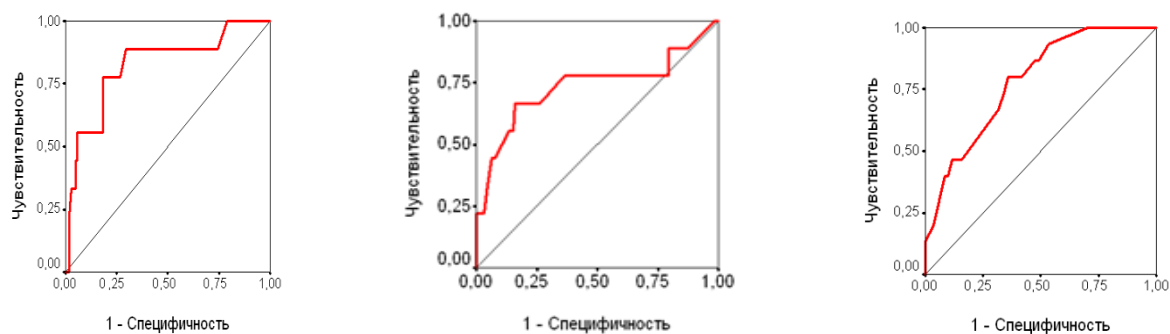
Модели прогнозирования	Конс-танта	Факторы риска	КР	ОШ (95% ДИ)	p
1. Риск ССО	-3,53	Протеинурия $\geq$ 50 мг/сут.	0,014	1,99 (1,06-3,73)	0,032
2. Риск ССО	-5,34	СКФ СКD-EPIcr	0,065	1,82(1,53–2,40)	0,025
		ACR (мг/г)	0,01	1,02(1,01–1,024)	0,030
3. Риск летальных исходов	-19,62	Протеинурия $\geq$ 100 мг/сут.	2,47	11,82 (1,53–91,60)	0,018
		САД (мм рт.ст.)	0,11	1,12 (1,01–1,24)	0,033
4. Риск летальных исходов	-19,26	Цистатин С (мг/л)	1,84	6,29 (1,44–27,43)	0,014
		САД (мм рт.ст)	0,083	1,09 (1,01–1,18)	0,049

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ - доверительный интервал; p – уровень значимости; КР-коэффициент регрессии.

представлены 4 модели, полученные при многофакторном анализе: по две модели для предсказания риска ССО и для предсказания риска летальных исходов, чувствительность и специфичность которых составили соответственно 73,0% и 77,0%, 74,5% и 78,0%, 75,3% и 80,0%, 73% и 78%. Для оценки прогностической значимости выявленных факторов риска ССО и летальных исходов мы проводили анализ ROC-кривых (характеристических кривых), часть из которых представлена на рисунках (рисунки 7,8), где AUC - площадь под кривой.



**Рисунок 7. ROC-кривые прогностического значения в развитии летальных исходов (слева направо) АСР (AUC=0,782, p=0,004), СКФ по СКД-ЕPI cr (AUC=0,714, p=0,032), СКФ по СКД-ЕPI cr+cys (AUC=0,774, p=0,006)**



**Рисунок 8. ROC-кривые прогностического значения в развитии летальных исходов (слева направо) цистатина С (AUC=0,825, p=0,001), суточной протеинурии (AUC=0,734, p=0,001), в развитии сердечно-сосудистых осложнений - АСР (AUC=0,791, p<0,001)**

Результаты моделирования можно представить и в виде формул, одна из которых на основе цистатина С (мг/л) и САД (мм рт.ст.) выглядит следующим образом:

$$\delta = e^{-19,26 + 1,84 \times \text{Цистатин С} + 0,083 \times \text{САД}} / 1 + e^{-19,26 + 1,84 \times \text{Цистатин С} + 0,083 \times \text{САД}}$$

где - 19,26 - константа, e-константа Эйлера, 1,84-коэффициент регрессии для цистатина С (мг/л), 0,083 - коэффициент регрессии для САД (мм рт.ст.). По математическим моделям на основе цистатина С и САД, суточной протеинурии и САД мы построили номограммы (рисунки 9,10) для оценки риска летальных исходов. Градация степени дополнительного риска по полученным моделям и номограммам выглядит следующим образом: при значениях ниже 0,1- риск низкий, при 0,1 - 0,5 - высокий, при уровне > 0,5 - очень высокий. Как видно на рисунке (рисунок 10), протеинурия  $\geq 100$  мг/сутки увеличивает вероятность летального исхода при одинаковых уровнях САД при сравнении с протеинурией ниже 100 мг/сутки.

Прогностическая роль показателей СКФ по СКД-ЕPI cr, по СКД-ЕPI cr+cys, цистатина С, альбуминурии для риска неблагоприятных исходов у больных с сердечно-сосудистой патологией, ХБП показана и в зарубежных исследованиях [Rifkin D.E. et al., 2010; Matsushita K. et al., 2012; Shlipak M.G. et al., 2013; Van Gelder A. et al., 2013; Rogacev K.S. et al., 2014]. Связь

показателей цистатина С и САД, ПАД; суточной протеинурии и САД для предсказания риска кардиоваскулярной и почечной смерти у больных старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и 2-4 стадиями ХБП нами выявлена впервые.

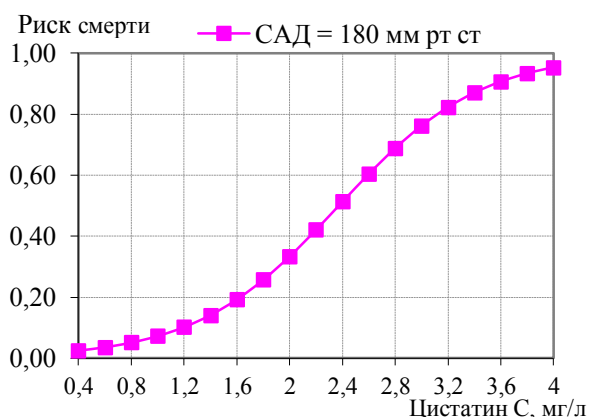


Рисунок 9. Риск летальных исходов у больных старческого возраста с 2-4 ст. ХБП в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией в зависимости от уровня цистатина С при САД 180 мм рт.ст.

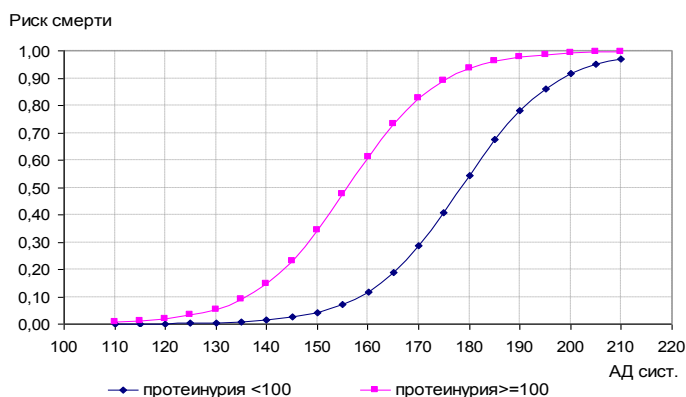


Рисунок 10. Риск летальных исходов у больных старческого возраста с 2-4 ст. ХБП в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией в зависимости от протеинурии (<100 мг/сут и ≥ 100 мг/сут.) и САД (мм рт.ст.)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Итоги выполненного исследования

В результате проведенного исследования у больных старческого возраста со стабильными формами ИБС и АГ в сочетании с 2-4 стадиями ХБП установлена связь ремоделирования сердечно-сосудистой системы с функциональным состоянием почек, нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, определены факторы риска ССО и летальных исходов от сердечно-сосудистых и почечных причин, разработаны математические модели и программы для ЭВМ для их прогнозирования, что позволит выделять группы больных для интенсивного наблюдения и проведения своевременных терапевтических мероприятий.

### Выводы

1. У больных старческого возраста со стабильными формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией в сочетании с хронической болезнью почек при ухудшении функции почек возрастают частота и выраженность структурно-функциональных изменений сердца, нарушений ритма сердца: начиная с 3А стадии хронической болезни почек развиваются ремоделирование миокарда левого желудочка, кальциноз аортального клапана, увеличивается частота желудочковой экстрасистолии низких градаций в 1,8 раза, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в 1,5-2,0 раза; при 3Б-4 стадиях развивается кальциноз митрального и двух клапанов сердца (митрального и аортального), увеличивается частота наджелудочковой экстрасистолии в 1,4-1,5 раза; при 4 стадии развивается стеноз аортального клапана, увеличивается частота диастолической дисфункции 2 типа, увеличиваются размеры левого предсердия.

2. Артериальная жесткость, определенная по лодыжечно - плечевой скорости распространения пульсовой волны, повышается на каждой стадии хронической болезни почек на 8,2-10,8% ( $p < 0,05$ ) у больных старческого возраста со стабильными формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией. Индекс резистивности и пульсационный индекс почечных, сегментарных и междолевых артерий почек возрастают при

ЗБ-4 стадиях хронической болезни почек на 11,1%-14,8% ( $p_{\text{ир}} < 0,05$ ) и на 21,2-29,6% ( $p_{\text{пи}} \leq 0,002$ ). Показатели скорости распространения пульсовой волны, индекса резистивности и пульсационного индекса артерий почек коррелируют с креатинином ( $r=0,36-0,51$ ,  $p<0,001$ ), цистатином С ( $r=0,27-0,49$ ,  $p<0,05$ ) сыворотки крови, показателем СКФ по формуле СКD-EPI  $cr$  ( $r$  от  $-0,41$  до  $-0,58$ ,  $p<0,001$ ).

3. У больных старческого возраста, имеющих стабильные формы ишемической болезни сердца и артериальную гипертензию, уже при 2 стадии хронической болезни почек выявляются анемия (45,5 %), дефицит эритропоэтина (36,4 %), повышение уровня интактного паратиреоидного гормона (21,2 %), высокая альбуминурия (90,9 %). Параметры фосфорно-кальциевого обмена и анемического синдрома связаны с лодыжечно-плечевой скоростью распространения пульсовой волны (интактный паратиреоидный гормон –  $r = 0,308$ ,  $p<0,001$ ; гемоглобин -  $r = -0,241$ ,  $p=0,006$ ; эритропоэтин -  $r = -0,238$ ,  $p=0,008$ ), с индексами периферического сопротивления артерий почек (фосфат, кальций-фосфатное произведение –  $r = 0,24 - 0,35$ ,  $p<0,05$ ), с конечно-систолическим размером и объемом левого желудочка (интактный паратиреоидный гормон –  $r = 0,2$ ,  $p=0,02$ ), диаметром левого предсердия (эритропоэтин -  $r = -0,24$ ,  $p=0,005$ ).

4. В старческом возрасте при сочетании стабильных форм ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии с хронической болезнью почек при исходной скорости клубочковой фильтрации  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> выявляется высокий среднегодовой темп снижения скорости клубочковой фильтрации. При 3А-4 стадиях хронической болезни почек замедлению темпа снижения скорости клубочковой фильтрации способствует снижение диастолического артериального давления не менее чем на 5 мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии в течение не менее 2 лет.

5. Разработанные математические модели и программы для ЭВМ позволяют прогнозировать риск неблагоприятных исходов хронической болезни почек у больных старческого возраста со стабильными формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией. Летальные исходы у больных старческого возраста со стабильными формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией при скорости клубочковой фильтрации  $\geq 45$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> связаны с развитием сердечно-сосудистых осложнений, при скорости клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> летальность от сердечно-сосудистых и почечных причин одинаковая. В развитии сердечно-сосудистых осложнений прогностическое значение имеют: повышение суточной протеинурии - 50 мг/сутки и выше (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,001-5,8;  $p=0,048$ ), показателя соотношения альбумина и креатинина в моче - 50 мг/г и выше (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,01-1,45;  $p=0,049$ ), снижение показателя скорости клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI  $cr$  на 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,06-4,66;  $p=0,033$ ), повышение систолического артериального давления на каждые 5 мм рт.ст. (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,16-2,30;  $p=0,021$ ), показателя лодыжечно-плечевой скорости распространения пульсовой волны на 1 м/сек. (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,01-3,12;  $p=0,047$ ). Для риска летальных исходов от сердечно-сосудистых и почечных причин прогностическое значение имеют: повышение уровня цистатина С на 0,1 мг/л (ОР 1,25; 95% ДИ 1,1-1,42;  $p=0,001$ ), снижение скорости клубочковой фильтрации на 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по формулам СКD-EPI по креатинину (ОР 2,35; 95% ДИ 1,18-4,52;  $p=0,019$ ), по цистатину С (ОР 3,85; 95% ДИ 1,38-10,71;  $p=0,01$ ), по креатинину и цистатину С (ОР 3,02; 95% ДИ 1,27-7,18;  $p=0,012$ ), суточная протеинурия 100 мг/

сутки и выше (ОР 14,18; 95% ДИ 3,16-63,60;  $p=0,001$ ), соотношение альбумина и креатинина в моче 100 мг/г и выше (ОР 1,41; 95% ДИ 1,22–1,63;  $p<0,001$ ), повышение уровня систолического и пульсового артериального давления на 5 мм рт.ст (ОР 1,54; 1,84; 95% ДИ 1,16-2,10; 1,16-3,05;  $p=0,006$ ;  $p=0,013$ ).

### **Практические рекомендации**

1. Учитывая высокую распространенность патологии сердца и почек в старческом возрасте, наличие взаимного отягощения каждой патологии, рекомендуем у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 75 лет и старше проводить скрининговое ультразвуковое исследование почек, дуплексное сканирование артерий почек, определение скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ сг и соотношение альбумина и креатинина в утренней моче. При установлении диагноза хронической болезни почек проводить исследование структурно - функциональных изменений сердечно – сосудистой системы: эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование электрокардиограммы, исследование артериальной жесткости.

2. Для объективной оценки функции почек у больных старческого возраста рекомендуем проводить расчет скорости клубочковой фильтрации по двум методикам: по уравнению СКД-ЕПІ сг; при скорости клубочковой фильтрации  $\geq 45$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> дополнительно по уравнению клиренса креатинина по Кокрофту-Гаулту с корректировкой на стандартную площадь поверхности тела, при скорости клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - дополнительно по уравнению СКД-ЕПІ по креатинину и цистатину С.

3. У пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистой патологией целесообразно проводить определение уровня эритропоэтина и параметров фосфорно-кальциевого обмена начиная со 2 стадии хронической болезни почек.

4. У пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией рекомендуем проводить регулярный контроль функции почек (не реже 1 раза в год) начиная со 2 стадии хронической болезни почек. При артериальной гипертензии в сочетании с 3А-4 стадиями хронической болезни почек для замедления темпа снижения скорости клубочковой фильтрации рекомендуем обращать особое внимание на снижение диастолического артериального давления не менее чем на 5 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Нам представляется перспективным изучение факторов быстрого прогрессирования ХБП при 2 стадии и стабилизации функции почек при 3Б-4 стадиях ХБП в старческом возрасте при значительном увеличении выборки больных, а также изучение влияния коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена на артериальную ригидность.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Гусева, В.М.** Анемия у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек [Текст] / В.М. Гусева // **Уральский медицинский журнал.**–2013.–№ 1 (106).- С.131- 135.

2. **Гусева, В.М.** Сравнительная характеристика расчетных методик оценки скорости клубочковой фильтрации у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек [Текст] / В.М. Гусева // **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2013.- №1-2. - С.43-49.

3. **Гусева, В.М.** Характеристика жесткости магистральных артерий у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией [Текст] / В.М. Гусева, Н.О. Захарова, Д.П. Курмаев //

**Успехи геронтологии.** – 2013.- Т. 26, № 2. - С. 320-325.

4. Нарушения минерального обмена и артериальная ригидность у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно - сосудистой патологией [Текст] / **В.М. Гусева, О.Г. Яковлев, Н.О. Захарова** [и др.] // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск).** - 2013. -Т.28, №2.- С.82-87.

5. Оценка почечной функции у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек [Текст] / Н.О. Захарова, В.М. Гусева, Т.А. Стоволкова [и др.] // **Госпитальная медицина.** - 2012. - №8. - С. 82-87.

6. Гусева, В.М. Особенности почечной гемодинамики у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек [Текст] / В.М. Гусева, Л.И. Мелькина // **Госпитальная медицина.**- 2013. - № 9. - С. 54-58.

7. Хронические кардиоренальные синдромы в старческом возрасте [Текст] / В.М. Гусева, Н.О. Захарова, Т.А. Стоволкова [и др.] // **Госпитальная медицина.**–2014.- №10.- С. 92-98.

8. Гусева, В.М. Особенности агрегационной функции тромбоцитов у ветеранов ВОВ с хронической болезнью почек в сочетании с сердечно-сосудистой патологией [Текст] / В.М. Гусева, Т.А. Стоволкова, И.С. Владимирова // **Госпитальная медицина.**- 2015. - №11. - С.75-80.

9. Гусева, В.М. Ишемическая болезнь почек у лиц старших возрастных групп [Текст] / В.М. Гусева, Т.А. Стоволкова // **Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии: сборник научных трудов; под ред. Г.П. Котельникова, Н.О. Захаровой.**- Самара, 2011. - С.46-54.

10. Гусева, В.М. Некоторые особенности хронической болезни почек у пациентов старших возрастных групп [Текст] / В.М. Гусева, И.С. Владимирова, Д.П. Курмаев // **Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии: сборник научных трудов; под ред. Г.П. Котельникова, Н.О. Захаровой.** - Самара, 2012. - С.136-145.

#### **Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ**

1. «Программа прогнозирования риска развития сердечно - сосудистых осложнений у пациентов старческого возраста с додиализными стадиями хронической болезни почек», свидетельство № 2014618154, дата регистрации 12.08.2014г.

2. «Программа прогнозирования риска смерти у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек 1-4 стадий в сочетании с артериальной гипертензией и стабильными формами ишемической болезни сердца», свидетельство № 2014618155, дата регистрации 12.08.2014г.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия	ОШ – отношение шансов
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	ПА – почечные артерии
ДАД – диастолическое артериальное давление	ПАД – пульсовое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ПИ – пульсационный индекс
ИМ – инфаркт миокарда	СА – сегментарные артерии почек
ИММ – индекс массы миокарда	САД – систолическое артериальное давление
иПТГ – интактный паратиреоидный гормон	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ИР – индекс резистивности	ССО – сердечно - сосудистые осложнения
ЛЖ – левый желудочек сердца	ТПН – терминальная почечная недостаточность
ЛПСРПВ – лодыжечно-плечевая скорость распространения пульсовой волны	ФК – функциональный класс
МА – междолевые артерии почек	ХБП – хроническая болезнь почек
ОР – относительный риск	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ОТС – относительная толщина стенки	АСР– соотношение альбумина и креатинина мочи
	КК С-G – клиренс креатинина Кокрофта- Гаулта