

*На правах рукописи*

**Насыбуллина Алсу Анваровна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
ПОЧЕК**

14.01.05 – кардиология

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

Казань – 2017

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Булашова Ольга Васильевна**

**Официальные оппоненты:**

**Максимов Николай Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональных методов диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Арутюнов Александр Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущее учреждение:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «27» июня 2017 г. в \_\_\_ час. на заседании диссертационного совета Д 208.034.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49) и на сайте [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук



Хасанова Гульшат Рашатовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность исследования.**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) признана значимой медицинской и социально-экономической проблемой современной медицины в виду непрерывного роста ее распространенности, частых повторных госпитализаций и высокого уровня смертности (Шляхто Е.В. с соавт., 2013; Агеев Ф.Т. с соавт., 2010; Арутюнов А.Г. с соавт., 2014).

Хроническая болезнь почек (ХБП) в популяции встречается от 4,5% до 13,1% случаев от общего числа населения и в 50% у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью (Damman K., Testani J.M., 2015). В странах Европы наблюдается рост сердечной недостаточности (СН) со сниженной почечной функцией, которая встречается в 41% случаев (van Deursen V.M. et al., 2014). Метаанализ, включавший более 1 миллиона пациентов с СН, отразил частоту ХБП при острой – 53% и при хронической – 42% сердечной недостаточности. Смертность в течение 2-х лет наблюдения варьировала от 11% у лиц с ХСН с сохранённой функцией почек до 16% при сочетании ХСН с ХБП (Damman K. et al., 2014).

Взаимосвязь в деятельности почек и сердца является чрезвычайно важной для осуществления регуляторных функций организма. Понимание взаимодействия этих систем является ключевым для улучшения ведения пациентов с СН и с дисфункцией почек. Оптимальная стратегия ведения и фармакотерапии как сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и повреждения почек предполагает наличие интегральной совокупности информации о состоянии пациента (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2016; Вёрткин А.Л. с соавт., 2012). В ряде клинических исследований была продемонстрирована тесная взаимосвязь между степенью почечной дисфункции и возникновением у пациентов с СН сердечно-сосудистых событий (Стаценко М.Е. с соавт., 2014; Filippatos G. et al., 2014). Для лиц с хронической болезнью почек 1-й и 2-й стадий 66 лет и старше относительный риск развития сердечной недостаточности превышал таковой в случаях без дисфункции почек в 1,5 и 3-5-й стадий – в 1,7 раз (Shiba N., Shimokawa H., 2011).

Известно, что даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> является независимым фактором риска кардиоваскулярных и почечных осложнений (Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С., 2008; Eknoyan G. et al., 2013). По данным исследования DOSE снижение функции почек

во время госпитализации в связи с острой сердечной недостаточностью не может иметь прогностического значения. Однако анализ исследования ESCAPE показал, что у пациентов с госпитального регистра с ХСН со сниженной функцией почек чаще прослеживаются благоприятные исходы сравнительно с пациентами с сохранённой функцией почек (Felker G.M. et al., 2011; Testani J.M., et al., 2011).

Анализ многочисленных клинических исследований свидетельствует о том, что снижение функции почек, рассматриваемое как неблагоприятный фактор для исхода СН, изучено в основном на пациентах с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Данных о прогнозе пациентов с СН с сохранённой ФВ ЛЖ значительно меньше (Токмакова М.Р. et al., 2004). При СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск летальности повышался при сниженной ФВ ЛЖ – в 3,8, при сохранённой – в 2,9 раз (Моисеев В.С. с соавт., 2014). В то же время А. Ahmed с соавт. (2007) обнаружили у пациентов с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ (СН-сФВ) при наличии дисфункции почек показатель летальности, превышающий таковой при СН со сниженной фракцией выброса (СН-нФВ).

В области фармакотерапии СН в коморбидности с ХБП остаются не решёнными многие проблемы. За последние десятилетия исследования доказали положительное влияние ряда препаратов из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II на уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий (Matsushita K. et al., 2010). Возможность применения азилсартана медоксомила на течение и прогноз пациентов с сердечной недостаточностью в ассоциации с повреждением почек остаётся не доказанной, несмотря на известную эффективность препарата при артериальной гипертензии (Чазова И.Е с соавт., 2014). Таким образом, изучение клинической вариабельности когорты пациентов с СН в сочетании с ХБП в различных аспектах взаимовлияния обеих патологий остаётся предметом научных дискуссий, что создает предпосылки для дальнейшего изучения этой проблемы и определяет её актуальность.

### **Цель исследования**

Изучить клинические фенотипы и прогноз хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек для стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать клинические варианты хронической сердечной недостаточности в ассоциации с хронической болезнью почек в зависимости от показателей состояния сердечно-сосудистой системы и характеристик функции почек.

2. Определить структуру пациентов с ХСН в ассоциации с ХБП в аспекте диапазона фракции выброса левого желудочка (сохранённой, умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ) и дать им клиническую характеристику.

3. Исследовать отдалённый прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП с определением предикторов их наступления, в том числе в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка.

4. На основании выявленных маркеров наступления сердечно-сосудистых событий разработать прогностическую модель для пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек.

5. Исследовать целесообразность применения азилсартана медоксомила у пациентов артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек.

### **Научная новизна**

Впервые показана вариабельность проявлений ХСН в сочетании с ХБП с позиции интеграции показателей состояния сердечно-сосудистой системы и дисфункции почек, взаимовлияющих на формирование клинического фенотипа. Установлена структура пациентов с ХСН в коморбидности с дисфункцией почек в аспекте диапазона ФВ ЛЖ и дано описание клинического портрета пациента в зависимости от интервала фракции выброса.

Изучен прогноз пациентов с ХСН в сочетании с ХБП с различными диапазонами ФВ ЛЖ, функциональным классом ХСН и стадией ХБП, а также степенью альбуминурии. Определены прогностические маркеры наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью и повреждением почек, в том числе с учётом интервала фракции выброса левого желудочка.

Предложена прогностическая модель вероятности неблагоприятных кардиоренальных событий у пациентов с ХСН в ассоциации с хронической болезнью почек.

Показана эффективность применения препарата из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II (азилсартана медоксомила) у пациентов артериальной гипертензией с ХСН в сочетании с дисфункцией почек.

### **Научно-практическая значимость исследования**

Проведенное исследование доказывает взаимное влияние комплекса факторов, характеризующих как сердечную недостаточность, так и функцию почек, которые определяют вариабельность клинического течения сердечной недостаточности и её исходы. Предикторами сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП определены фибрилляция предсердий (ФП), курение, креатинин,

мочевина и гемоглобин крови, индекс массы тела, размер правого желудочка, величина фракции выброса левого желудочка. Особо подчеркнута целесообразность отдельного рассмотрения пациентов с ХСН в сочетании с дисфункцией почек с различным диапазоном величин ФВ ЛЖ, так как установлено, что сохранённая, умеренно сниженная (промежуточная) и низкая ФВ ЛЖ имеют различия вероятности сердечно-сосудистых событий.

Материалы диссертации могут быть использованы: в учебном процессе – в преподавании кардиологии, терапии; в научной работе – для изучения влияния различных факторов на течение и прогнозирование ХСН в коморбидности с дисфункцией почек; в практической деятельности – для повышения качества ранней диагностики, лечения сердечной недостаточности в сочетании с ХБП, что позволит улучшить качество жизни и прогноз данного контингента.

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

1. Вариабельность хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек определяются взаимным влиянием параметров, характеризующих как сердечно-сосудистый статус, так и функцию почек. Хроническая сердечная недостаточность с сохранённой, умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ в сочетании с ХБП различается по клиническим характеристикам.

2. Предикторы неблагоприятного прогноза различаются у пациентов с ХСН с ХБП и без дисфункции почек. В перечень маркеров неблагоприятного прогноза при ассоциации ХСН с ХБП включаются как характеристики сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий, курение, гемоглобин крови, индекс массы тела, размер правого желудочка, величина ФВ ЛЖ), так и функции почек (креатинин, мочевина крови).

3. Применение азилсартана медоксомила у пациентов артериальной гипертензии с ХСН в коморбидности с ХБП имеет ряд положительных влияний как на функцию сердца, так и почек (снижение функционального класса ХСН, систолического и диастолического артериального давления, ШОКС, калия крови и повышение СКФ и натрия крови).

### **Достоверность полученных данных**

Об объективности полученных результатов свидетельствует достаточный объем исследований. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений

медианы и межквартильного интервала – Me [25%;75%]. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. При подтверждении гипотезы нормальности распределения в равенстве дисперсий использовался критерий Стьюдента. Качественные показатели анализировались с применением критериев  $\chi^2$  и Фишера. Для сравнения двух групп по качественным признакам рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки влияния факторов на вероятность достижения конечных точек с учетом длительности ХСН в анамнезе применялся метод регрессии Кокса. Построение прогностической модели риска наступления событий, соответствующих конечным точкам исследования за фиксированный временной период, выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», ГАУЗ «Городская клиническая больница №11» г. Казани, а также используются в учебном процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные результаты работы были доложены на Российских научно-практических конференциях: «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2015, 2016, 2017 гг.), Московском международном кардиологическом форуме (Москва, 2015г.), IX Всероссийской научно-практической конференции медико-санитарных частей МВД (Казань, 2016 г.).

### **Публикации результатов исследования**

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Структура и объем и диссертации**

Диссертационная работа изложена на 146 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу объекта и методов исследования, главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 191 источник (67 отечественные и 124 зарубежные). Работа иллюстрирована 36 таблицами и 7 рисунками.

### **Личное участие автора**

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ литературных источников по изучаемой проблеме. Весь объем клинических наблюдений и специальных ме-

тодов исследований осуществлен при непосредственном личном участии автора, который самостоятельно провел анализ, статистическую обработку результатов и их интерпретацию, сформулировал выводы, практические рекомендации, выносимые на защиту. Автором оформлены к печати публикации по результатам проведенных исследований.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследовании принимали участие 188 пациентов госпитального регистра со стабильной сердечной недостаточностью I-IV функционального класса (ФК), в возрасте от 38 до 83 лет, в среднем  $66,8 \pm 10,1$  года. Пациенты разделены на группы: 1-я – 112 с ХСН в сочетании с ХБП, 2-я – 76 с ХСН без дисфункции почек. Отбор пациентов для исследования проводился по критериям включения/не включения.

На первом этапе проводилась рандомизация пациентов в группы по наличию или отсутствию повреждения почек. Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с «Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН», сформулированными Российским научным обществом кардиологов и обществом специалистов по сердечной недостаточности 4-го пересмотра, хроническая болезнь почек – по рекомендациям научного общества нефрологов России (2012г.). Нарушение функции почек было выявлено у 59,6% пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с СН (2016г.) различали сердечную недостаточность с сохранённой ( $\geq 50\%$ ), умеренно сниженной (40-49%) и низкой ФВ ЛЖ ( $< 40\%$ ). Проводили сбор анамнеза с выделением факторов риска, расчетом индекса массы тела (ИМТ), частоты сердечных сокращений (ЧСС), физикальное исследование, тест ходьбы, оценку выраженности клинических симптомов СН (ШОКС) и качества жизни (КЖ) по Миннесотскому опроснику. Анализировали уровень гемоглобина, билирубина, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, Са, Na, К, Cl, СРБ, мочевой кислоты, липидного спектра крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)). Функцию почек определяли по скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, суточной экскреции белка (СЭБ) и отношению альбумин/креатинин (Ал/Кр). Оценивались параметры состояния сердца по данным электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением конечного диастолического и систолического размеров левого желудочка (КДР и КСР), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), размеров левого предсердия (РЛП) и



правого желудочка (РПЖ), объема правого предсердия (ОПП), систолического давления в лёгочной артерии (СД в ЛА), массы миокарда левого желудочка и его индекса (ММЛЖ, ИММЛЖ).

С целью изучения прогноза проводился телефонный опрос всех пациентов через 1 год. Отклик составил 87,8%. Собрана информация о сердечно-сосудистых событиях (ССС) в течение одного года после включения в исследование. Конечными точками наблюдения были: смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), острая декомпенсация СН, тромботические осложнения, госпитализация по поводу декомпенсации СН и/или прогрессирования почечной дисфункции, амбулаторные обращения в связи с ССЗ и дни вне госпитализации, впервые выявленный сахарный диабет (СД) и нарушения сердечного ритма и проводимости. Использовалась дефиниция «комбинированная конечная точка»: 1-я – все нефатальные ССС (ИМ, МИ, декомпенсация СН, тромботические осложнения); 2-я – госпитализация по всем причинам.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Сравнение клинических характеристик пациентов с сердечной недостаточностью и повреждением почек и без такого показывает: при одинаковых гендерных и возрастных параметрах, несмотря на схожесть традиционных факторов риска пациенты с ХБП имели некоторые особенности: чаще встречалась отягощенная по кардиальной патологии наследственность (51,8% и 31,6%), курение (10,7% и 2,6%), ФП (15,2% и 9,2%) и перенесенный в прошлом ИМ (67% и 42,1%). При ХСН в сочетании с ХБП среди факторов риска обращала на себя внимание большая распространенность избыточной массы тела – 85,7%.

Выявление исходной причины является ключевым моментов в диагностике сердечной недостаточности. В данном исследовании не было клапанных пороков и дилатационной кардиомиопатии. В 1-й группе основной причиной ХСН выступала ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) – 73,2%, только АГ – 5,4%, ИБС без АГ – 21,4%. Во 2-й группе – ИБС в сочетании с АГ встречалась у 61,8%, только АГ – 10,5% и ИБС – 27,7%. Не наблюдалось статистического различия в распределении пациентов по принадлежности к ФК ХСН. Доля пациентов III-IV ФК в 1-й группе составила 69,6%, во 2-й – 59,2%. При разделении пациентов по величине ФВ ЛЖ было установлено, что в обеих группах наибольшую часть составляли пациенты с сохранённой ФВ ЛЖ (56,2% и 55,3%), (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Исследуемые группы		p
	1-я ХСН и ХБП (n=112)	2-я ХСН без ХБП (n=76)	
Пол, абс. (%): мужской; женский	50 (44,6) 62 (55,4)	41 (53,9) 35 (46,1)	>0,05 >0,05
Возраст, М±σ, (г.)	67,44±10,01	66,11±10,43	>0,05
Длительность ХСН г., М±σ	7,44±0,41	8,45±0,59	>0,05
Этиология ХСН:			
ИБС, абс. (%)	24(21,40%)	21(27,7%)	>0,05
ИБС+АГ, абс. (%)	82(73,20%)	47(61,8%)	>0,05
АГ, абс. (%)	6(5,4%)	8(10,5%)	>0,05
I-II ФК ХСН, абс. (%); III-IV ФК, абс. (%)	34 (30,4) 78 (69,6)	31 (40,8) 45 (59,2)	>0,05 >0,05
ФВ ЛЖ, абс. (%):			
- сохранённая;	63 (56,2)	42 (55,3)	>0,05
- умеренно сниженная;	34 (30,4)	18 (23,7)	>0,05
- сниженная	15 (13,4)	16 (21,1)	>0,05
Наследственность по ССЗ, абс. (%)	58 (51,8)	24 (31,6)	0,006
Курение, абс. (%)	12 (10,7)	2 (2,6)	0,047
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М±σ	29,89±5,19	28,87±5,38	>0,05
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	17 (15,2)	7 (9,2)	>0,05
ИМ в анамнезе, абс. (%)	75 (67,0)	32 (42,1)	0,001

Реже встречались пациенты с умеренно сниженной и низкой ФВ (1-я группа – 30,4% и 13,4%; 2-я – 23,7 и 21,1% соответственно). Различия по данному признаку были несущественными ( $p>0,05$ ), (рисунок 1).

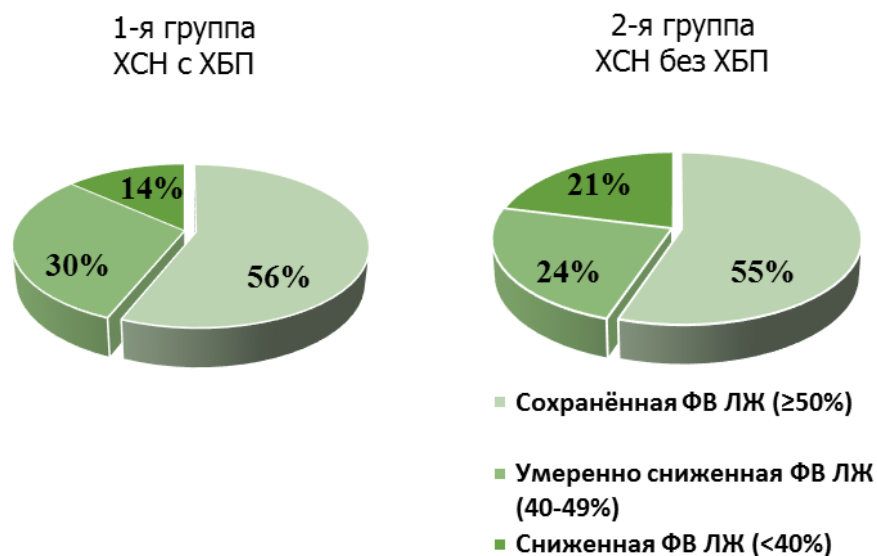


Рисунок 1 – Структура пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ

При анализе фармакотерапии по поводу сердечной недостаточности выявлено, что в 1-й – 90,2% и во 2-й – 90,8% группах пациенты принимали как минимум 2 препарата. Монотерапия наблюдалась в 4,5% в 1-й группе, во 2-й не прослеживалась. В 5,4% случаев в 1-й и 9,2% во 2-й группе медикаментозное лечение по поводу СН не проводилось. Наибольшей частотой назначения отличались антиагреганты (87,5% в 1-й, 75,0% – во 2-й),  $\beta$ -адреноблокаторы (84,8 и 82,9%), статины (61,6 и 82,9%), ингибиторы АПФ (43,8 и 77,6%) и диуретики (73,2 и 67,1%).

Были определены основные клинические фенотипы ХСН в сочетании с ХБП и их отличия от пациентов без дисфункции почек (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов с ХСН в зависимости от наличия или отсутствия ХБП

Показатель	Исследуемые группы		p
	1-я группа ХСН и ХБП (n=112)	2-я группа ХСН без ХБП (n=76)	
Тест ходьбы, м, Ме [25%;75%]	250 [136,5;347,5]	274 [140;375]	0,036
ШОКС, баллы, М±σ	7,10±2,15	6,39±1,88	0,025
Качество жизни, баллы, М±σ	39,35±5,06	36,68±4,49	0,038
САД, мм рт.ст., М±σ	157,47±25,67	148,38±20,82	0,011
ДАД, мм рт.ст., М±σ	92,32±12,69	87,68±10,74	0,01
ЧСС, уд. в мин., М±σ	79,49±11,22	81,22±10,71	>0,05

Пациенты с ХСН в сочетании с ХБП значительно отличались по результатам теста ходьбы, ШОКС, качества жизни, систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), что указывало на худшее клиническое состояние в сравнении с пациентами без патологии почек. Проведен анализ показателей крови пациентов с ХСН в сочетании с ХБП (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели крови пациентов с ХСН

Показатель	Референсные значения	Исследуемые группы		p
		1-я группа ХСН и ХБП (n=112)	2-я группа ХСН без ХБП (n=76)	
ОХ, ммоль/л, М±σ	<4,50	5,59±1,45	5,23±1,49	>0,05
Триглицериды, ммоль/л, М±σ	<1,70	2,18±1,29	1,74±0,74	0,023
ЛПВП, ммоль/л, М±σ	> 1,00	1,19±0,56	1,21±0,32	>0,05
Нб, г/л, М±σ	120,00-165,00	131,09±21,19	138,32±22,83	0,029
Глюкоза, ммоль/л, М±σ	4,10-6,20	6,74±2,22	6,25±1,83	>0,05
СРБ, мг/л, М±σ	0,00-5,00	12,49±1,96	4,64±0,74	<0,001

Продолжение таблицы 3

Показатель	Референсные значения	Исследуемые группы		p
		1-я группа ХСН и ХБП (n=112)	2-я группа ХСН без ХБП (n=76)	
Na, ммоль/л, M±σ	136,00-146,00	138,52±3,54	138,92±3,27	>0,05
Cl, ммоль/л, M±σ	98,00-109,00	103,92±11,67	103,77±3,26	>0,05
K, ммоль/л, M±σ	3,50-5,10	5,08±0,51	4,51±0,55	>0,05
Ca, ммоль/л, M±σ	2,20-2,65	2,54±0,21	2,36±0,12	>0,05
Альбумин, г/л, M±σ	40,20-47,60	39,69±3,92	41,69±4,29	0,002

p – статистическая значимость разницы показателей 1-й и 2-й групп

У пациентов обеих групп ОХ был выше референсного значения (p<0,05), ТГ выше только в 1-й группе (p=0,023). Отмечался высокий уровень гемоглобина, СРБ, и альбумина крови у пациентов 1-й сравнительно со 2-й группой (p=0,029, p<0,001 и p=0,002). Электролиты (Na, Cl, K) и Ca крови достоверно не отличались от референсных значений.

По данным ЭхоКГ-параметров у всех пациентов (1-я и 2-я группы) показатели КСР, РЛП, ОЛП, СД в ЛА были выше референсных значений без межгрупповых различий (p>0,05). Однако в 1-й группе сравнительно со 2-ой отмечались увеличение ТМЖП (p=0,029) и размера ПЖ (p=0,049). Средняя величина ФВ ЛЖ была ниже в 1-й группе, чем во 2-й (p=0,033) и определялась как умеренно сниженная (40-49%). Значения ММЛЖ и ИММЛЖ были выше референсных у пациентов обеих групп, что доказывает наличие гипертрофии миокарда левого желудочка. Обнаружена взаимосвязь показателя ОЛП и содержания мочевого кислоты крови (r=0,449; p=0,003) у пациентов с ХСН и ХБП. Показатель ИММЛЖ у женщин имел прямую связь с содержанием мочевого кислоты крови (r=0,65; p<0,001) и обратную с СКФ (r=-0,461; p=0,005). Было проведено сравнение параметров, характеризующих функцию почек (таблица 4).

Таблица 4 – Функциональное состояние почек пациентов с ХСН

Показатель	Референсные значения	1-я группа ХСН и ХБП n=112	2-я группа ХСН без ХБП n=76	p
Креатинин, мкмоль/л, M±σ	58,00-96,00	123,78±8,54	80,81±12,06	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 <sup>2</sup> , M±σ	≥60-90	51,50±19,31	71,18±11,72	<0,001
Ал/Кр, мочи мг/г, M±σ	<30	92,94±9,55	28,86±1,53	<0,001
СЭБ, мг/сут, M±σ	<150	305,18±30,28	42,18±4,36	<0,001
Мочевина, ммоль/л, M±σ	2,80-7,20	9,11±0,82	6,48±0,29	0,003
Мочевая кислота, мкмоль/л, M±σ	154,70-357,00	441,98±13,92	378,23±12,73	0,001

p – статистическая значимость разницы показателей 1-й и 2-й групп

Исследованные маркеры повреждения почек существенно отличались у пациентов 1-й и 2-й групп. При отсутствии ХБП уровни креатинина, СКФ и мочевины крови сохранялись в пределах референсных значений, в то время как при наличии ХБП были достоверно выше. Показатели соотношения Ал/Кр мочи, а также СЭБ были выше у 1-й группы в сравнении со 2-й ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ). Была обнаружена прямая корреляционная связь между СЭБ и ЧСС ( $r = 0,307$ ;  $p = 0,015$ ) в группе ХСН и ХБП, а также СКФ и ФВ ЛЖ ( $r = 0,546$ ,  $p = 0,023$ ).

### **Особенности клинического фенотипа сердечной недостаточности в сочетании с ХБП в зависимости от ФК ХСН**

Пациенты с ХСН в коморбидности с ХБП III-IV ФК значительно отличались от таковых I-II ФК более старшим возрастом, меньшими значениями теста ходьбы, ШОКС и КЖ ( $p = 0,034$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p = 0,04$  соответственно). При сравнении анамнестических данных среди пациентов III-IV ФК чаще отмечались такие факторы риска как отягощенная наследственность ( $p = 0,021$ ), перенесённый ранее ИМ ( $p = 0,037$ ). Напротив, частота курения была выше при I-II ФК ХСН ( $p = 0,042$ ). В 1-й группе ИМТ был выше в случаях III-IV ФК в сравнении с I-II ( $p = 0,026$ ). Исследованные показатели крови у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП разных ФК ХСН не различались ( $p > 0,05$ ). Следует отметить значимые различия содержания креатинина ( $p = 0,035$ ), мочевины ( $p = 0,004$ ) и мочевой кислоты ( $p = 0,003$ ) крови у пациентов III-IV в сравнении с I-II ФК ХСН. Также было установлено, что СКФ было существенно ниже при III-IV, чем I-II ФК ( $p = 0,021$ ). Полученные результаты подтверждаются наличием обратной связи величины СКФ и ФК ХСН ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,015$ ). Фракция выброса левого желудочка пациентов III-IV ФК была ниже ( $p = 0,012$ ), а значения РЛП ( $p = 0,036$ ), СД в ЛА ( $p = 0,009$ ), ММЛЖ ( $p = 0,025$ ) и ИММЛЖ среди женщин выше сравнительно с I-II ФК ( $p < 0,001$ ). Установлена взаимосвязь СД в ЛА с ФК ХСН ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ) в группе ХСН в коморбидности с ХБП.

### **Особенности клинического фенотипа ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от диапазона величины ФВ ЛЖ**

Разделение пациентов с СН на основе ФВ имело в исследовании особое значение, так как показано, что на данный параметр оказывает влияние не только этио-

логия, но и демография, сопутствующие заболевания и ответ на терапию. В исследовании пациенты обеих групп были разделены на 3 подгруппы в зависимости от диапазона ФВ ЛЖ, в том числе была выделена подгруппа с умеренно сниженной ФВ. Она была выделена для изучения подробных характеристик этой группы, которая, вероятно, первично имеет незначительную систолическую дисфункцию, но с особенностями диастолической. В группе пациентов с ХСН и ХБП такие пациенты составили 30%, без повреждения почек – 24%.

Пациенты с ХСН и ХБП с сохранённой ФВ ЛЖ характеризовались преобладанием женского пола (63,5%), наличием ИМ в анамнезе (54%) и низкой суммой баллов ШОКС ( $6,62 \pm 1,89$  баллов), лучшими показателями КЖ ( $36,32 \pm 14,47$  баллов) и большей толерантностью к физической нагрузке (Ме [25;75%] = 290 [145,1;385,0] м). При умеренно сниженной ФВ ЛЖ в сравнении с СН-сФВ и СН-нФВ женщин было меньше – 52,9%, ИМ в анамнезе больше – 85,3%, ШОКС выше ( $7,85 \pm 2,19$  м). Отмечалась самая короткая дистанция ходьбы (Ме [25;75%] = 155 [125,0;265,2] м) и худший показатель КЖ ( $44,31 \pm 16,1$  баллов). Пациенты с СН-нФВ характеризовались преобладанием мужского пола – 73,3%, частым указанием на ИМ в анамнезе – 80%, умеренными показателями ШОКС ( $7,40 \pm 2,67$  м), дистанции ходьбы (Ме [25;75%] = 170 [125;227] м) и КЖ ( $41,43 \pm 12,59$  баллов). Сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ сопровождалась меньшим значением СКФ ( $p=0,003$ ), большим мочевиной кислоты ( $p=0,042$ ) сравнительно с сохранённой ФВ ЛЖ. Показатель мочевины крови был выше при СН-нФВ, чем при умеренно сниженной и сохранённой ( $p=0,042$ ,  $p=0,011$ ).

Снижение ФВ ЛЖ сопровождалось изменениями большинства показателей ЭхоКГ. Так, пациенты с СН-нФВ характеризовались увеличением КСР, КДР, РЛП, ОЛП, размера ПЖ. Также отмечался рост СД в легочной артерии и увеличение ММЛЖ. Различия в значениях КСР и КДР были существенными при сравнении между собой всех изучаемых интервалов ФВ ЛЖ (сохранённой, промежуточной и сниженной). При анализе значений ММЛЖ, РЛП и СД в ЛА различия были достигнуты при сравнении пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ с умеренно сниженной и низкой ФВ. Данное наблюдение свидетельствовало о том, что при снижении ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП увеличение ММЛЖ, РЛП и СД в ЛА происходило уже при небольшом снижении фракции выброса. Показатели ОЛП и размера ПЖ при низкой ФВ ЛЖ были увеличены сравнительно с сохранённой ( $p=0,004$  и  $p=0,01$ ) и умеренно сниженной ФВ ( $p=0,004$ ,  $p=0,038$ ), однако ТМЖП

достоверно различалась при сравнении подгруппы с низкой с умеренно сниженной ФВ ( $p=0,025$ ). Установлена отрицательная корреляция СД в ЛА с ФВ ЛЖ ( $r=-0,95$ ,  $p<0,001$ ).

### **Особенности клинического фенотипа ХСН и ХБП**

Среди всех пациентов с ХСН дисфункция почек диагностирована у 57,57%. Распространенность ХБП С2-С3б стадий составила 87,5%, С4-С5 – 12,5%. Пациенты с ХБП С4-С5 характеризовались тяжелым течением сердечной недостаточности сравнительно с С2-С3, что подтверждалось преобладанием III-IV ФК ХСН (71,4% и 69,4%), результатами теста ходьбы (Ме [25;75%]=195[105;290] и 250[140;350] м), ШОКС ( $7,93\pm 2,37$  и  $6,98\pm 2,11$  баллов), отягощенной наследственностью (71,4% и 49,0%) и частым упоминанием о перенесённом ранее ИМ (78,6% и 65,3%).

У пациентов С4-С5 стадий наблюдалось уменьшение содержания в крови гемоглобина ( $p<0,001$ ) и увеличение СРБ сравнительно с пациентами С2-С3б стадиями ( $p=0,039$ ). По результатам, отражающим функциональное состояние почек, характерно, что пациенты С4-С5 стадий ХБП отличались более высоким содержанием креатинина, СКФ, мочевины и мочевой кислоты крови ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$  и  $p<0,001$  соответственно). Наблюдалось повышение СЭБ мочи и соотношения Ал/Кр ( $p<0,001$  и  $p=0,037$ ). В группе ХСН без ХБП обнаружена связь ОЛП с креатинином ( $r=0,456$ ,  $p=0,046$ ) и мочевиной крови ( $r=0,56$ ,  $p=0,019$ ), что не было обнаружено у пациентов с ХСН в сочетании с дисфункцией почек.

### **Особенности клинического фенотипа ХСН и ХБП**

#### **в зависимости от степени альбуминурии**

Определение экскреции альбумина с мочой имеет самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Среди пациентов с ХСН и ХБП степень альбуминурии А1 отмечалась у 30,4%, А2 – 49,1%, А3 – 20,5%. У пациентов с тяжелой альбуминурией (А3) наблюдались более выраженные проявления сердечной недостаточности, что подтверждалось наличием прямой взаимосвязи с ФК ( $r=0,35$ ,  $p=0,015$ ). Фракция выброса ЛЖ составила при А1  $49,83\pm 7,81\%$ , А2 –  $53,93\pm 7,54\%$  и А3 –  $49,53\pm 9,67\%$ . Установлены различия пациентов по полу, ШОКС, частоте сердечных сокращений. Проведенный анализ показал, что преимущественно отличия показателей наблюдались при сравнении пациентов А2 с А3 альбуминурией.

Среди пациентов с А3 степенью значение ШОКС было выше сравнительно со степенью А2 ( $p=0,034$ ). Пациенты с А3 альбуминурией реже получали комбинированную терапию сравнительно с А1 ( $p=0,035$ ) и А2 ( $p=0,028$ ). ЧСС была выше при А3 альбуминурии сравнительно с А1 ( $p=0,047$ ). Для всех пациентов независимо от степени альбуминурии была характерна дислипидемия, более выраженная при А3 степени. У пациентов с А3 альбуминурией отмечалось снижение содержания гемоглобина крови до  $120,13 \pm 22,42$  мг/л и повышение СРБ крови до  $28,31 \pm 7,68$  мг/л при сравнении с пациентами с незначительной и умеренной (А1-А2) альбуминурией ( $p=0,039$ ;  $p=0,035$  и  $p=0,005$ ;  $p=0,001$ ). Содержание в крови креатинина, мочевины и мочевой кислоты, а также СКФ, СЭБ и соотношение Ал/Кр существенно ухудшались при А3 сравнительно с А1 альбуминурией. Анализируя полученные ЭхоКГ-данные, следует отметить, что наиболее значимыми были изменения при увеличении альбуминурии для значения РЛП, которое возрастало при альбуминурии А3 сравнительно с А1 и А2 ( $p=0,039$ ,  $p=0,003$ ), такие же различия были в отношении ОЛП ( $p=0,018$ ,  $p=0,033$ ). Систолическое давление в ЛА при А2 альбуминурии было ниже, чем при А1 ( $p=0,028$ ), а ММЛЖ выше при А3 сравнительно с А2 степенью ( $p=0,027$ ). Определена связь показателя ОЛП с отношением Ал/Кр мочи ( $r=0,585$ ;  $p=0,046$ ) в группе ХСН и ХБП.

Таким образом, в исследовании была показана вариабельность клинического течения ХСН в сочетании с ХБП, дано описание фенотипов с учётом степени выраженности симптомов/признаков, толерантности к физической нагрузке, качества жизни. Значение рассмотрения ХСН в аспекте интервалов ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН и ХБП подтверждают полученные в исследовании данные об определённых закономерностях формирования кардиальной и почечной патологии у лиц с разными клиническими характеристиками.

### **Прогноз пациентов с ХСН в сочетании с ХБП**

С целью оценки частоты достижения конечных точек пациентами с ХСН в сочетании с ХБП и без дисфункции почек был проведен телефонный опрос через 1 год от начала наблюдения. Отклик в группе ХСН с ХБП был получен от 95 пациентов из 112 (84,8%), в группе без ХБП – от 70 из 76 (92,1%), (рисунок 2).

Смертность от всех причин среди пациентов с ХСН в сочетании с ХБП составила 8,4%, в группе без ХБП – 7,1%; кардиоваскулярная смертность – 7,4% и 4,3%. Сердечно-сосудистые события чаще наблюдались среди пациентов с ХСН в сочетании с ХБП: ИМ – 9,6%, МИ – 5,4%, так же и декомпенсация сердечной недостаточности – 5,4% и тромботические осложнения – 3,2%. Таким образом, сердечно-



сосудистая смертность была выше в 2,3 раза, количество ИМ – в 6, МИ – в 2,5 раза чаще среди пациентов с СН и повреждением почек. Все эти события были объединены в комбинированную конечную точку, достижение которой было в 2 раза выше в группе пациентов с ХСН в сочетании с хронической болезнью почек.

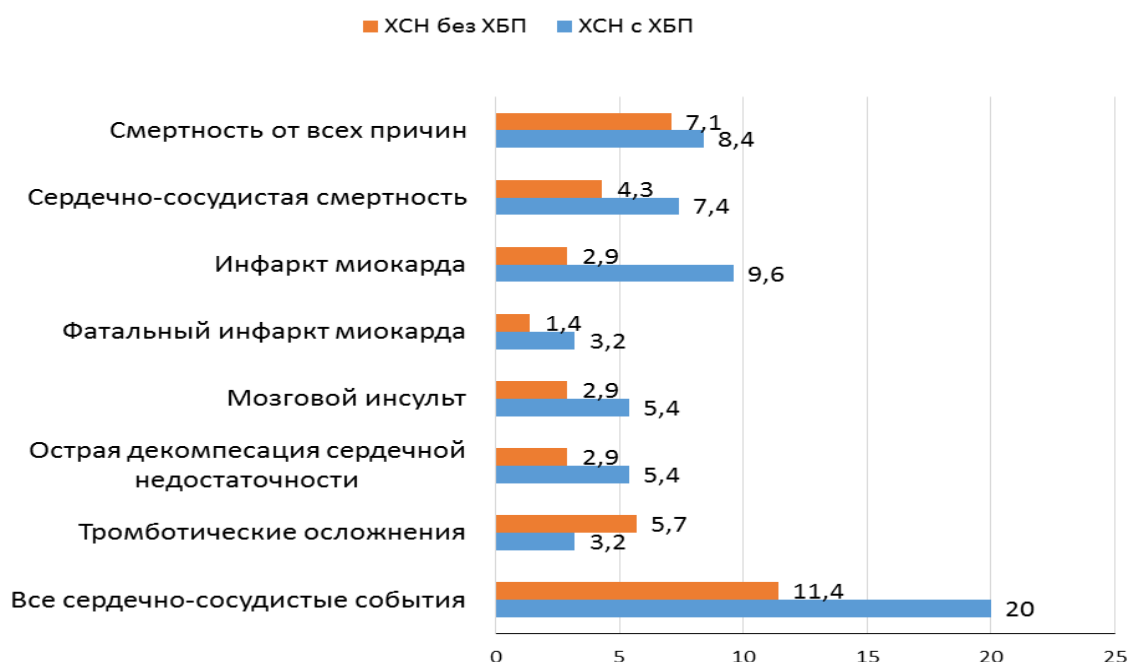


Рисунок 2 – Частота сердечно-сосудистых событий в течении одного года, %

В группе пациентов с ХСН с ХБП чаще, чем среди пациентов без патологии почек, отмечались такие события, как госпитализация по поводу СН (70,5% и 51,4%,  $p=0,012$ ), а также госпитализация в связи с прогрессированием почечной дисфункции ( $p=0,002$ ). Вероятность госпитализации по поводу СН среди пациентов с ХСН и ХБП была выше в 2 раза сравнительно с группой без дисфункции почек. Комбинированная конечная точка – 2: частота госпитализаций по всем причинам в группе пациентов с ХСН и ХБП составила 93,7%, в то время как у пациентов без ХБП – 51,4% ( $p=0,003$ ), то есть в 2,47 раза превышала показатель группы пациентов без повреждения почек (таблица 5).

Таблица 5 – Частота госпитализаций у пациентов с ХСН

Конечные точки	Исследуемые группы				p
	ХСН и ХБП (n=95)		ХСН без ХБП (n=70)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Госпитализация по поводу острой декомпенсации СН и прогрессирования дисфункции почек (комбинированная точка -2) в том числе:					
по поводу СН	89	93,7	36	51,4	0,003
по поводу прогрессирования почечной дисфункции	75	79,0	36	51,4	0,012
	14	14,7	0	0,0	0,002

Согласно результатам проведенного анализа, статистически значимые различия частоты достижения конечных точек, связанных с сердечно-сосудистыми событиями, в зависимости от ФК ХСН отсутствовали как среди пациентов с ХСН в сочетании с ХБП, так и без патологии почек. Частота достижения комбинированной конечной точки – 2 (госпитализация по причине декомпенсации СН и прогрессирования дисфункции почек) среди пациентов I-II и III-IV ФК ХСН у пациентов с дисфункцией почек была выше сравнительно с группой без ХБП ( $p=0,03$ ,  $p=0,043$ ), по поводу прогрессирования почечной дисфункции выше у пациентов III-IV ФК ХСН с ХБП ( $p=0,011$ ).

При СН-нФВ в сочетании с ХБП в сравнении с умеренно сниженной и сохранённой ФВ ЛЖ отмечался самый неблагоприятный прогноз по частоте всех сердечно-сосудистых событий (38,5%, 17,2% и 15,7% соответственно), в том числе ИМ (30,8%, 10,7%, 3,8%). Сердечно-сосудистая смертность наблюдалась у 23 % пациентов с низкой ФВ, у 6,9% с умеренно сниженной и у 3,8% с сохранённой ФВ ЛЖ в большей степени за счет фатального инфаркта миокарда.

Анализ, характеризующий оказание медицинской помощи, выявил, что у пациентов с СН-сФВ в сочетании с ХБП частота госпитализаций по всем причинам (комбинированная конечная точка-2), в том числе по поводу СН, прогрессированию почечной дисфункции была выше сравнительно с группой с СН-сФВ без патологии почек ( $p=0,003$ ,  $p=0,01$  и  $p=0,039$  соответственно). Среди пациентов с умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ такие различия между группами не наблюдались ( $p>0,05$ ). Среди пациентов без ХБП различия по частоте достижения конечных точек, характеризующих оказанную медицинскую помощь, в зависимости от уровня ФВ ЛЖ не наблюдались ( $p>0,05$ ).

Стадии С4-С5 ХБП констатированы как самые неблагоприятные в отношении прогноза наступления ССС, в том числе и по частоте госпитализаций по поводу прогрессирования почечной дисфункции. Показатели смертности по причине ССЗ в группе ХБП С2-С3б составили 4,9%, а при стадиях С4-С5 – 21,4% ( $p=0,029$ ). Шансы летального исхода в группе со стадиями С4-С5 были в 5,25 раз выше, чем при С2-С3б. Частота госпитализаций по поводу прогрессирования почечной дисфункции была существенно выше в группе пациентов со стадиями ХБП С4-С5, составляя 57,1% сравнительно со стадиями ХБП С2-С3б – 7,4% ( $p<0,001$ ).

Несмертельные события чаще регистрировались у пациентов с незначительной альбуминурией А1 (26,5%), чем при А3 (17,4%) и А2 (15%) альбуминурии. Частота госпитализаций по поводу прогрессирования почечной дисфункции была суще-

ственно выше при альбуминурии А3, составляя 39,1%, тогда как при А1 и А2 всего 9,4% и 5,0% соответственно.

### Определение вероятности сердечно-сосудистого события у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП

Регрессионный анализ выявил следующие предикторы, влияющие на возникновение неблагоприятных событий, среди них наибольшее значение имело курение, которое увеличивало вероятность наступления событий в 2,3 раза, размер ПЖ – в 1,75 и ФВ ЛЖ – в 0,73 раз (таблица 6).

Таблица 6 – Предикторы неблагоприятных ССС у пациентами с ХСН в коморбидности с ХБП

Предикторы	Отношение риска	p
Курение	2,328	0,017
РПЖ (в см)	1,751	0,046
Фибрилляция предсердий	1,46	0,047
Креатинин (в мкмоль/л)	1,18	0,016
Мочевина (в ммоль/л)	1,065	0,009
ИМТ (в кг/м <sup>2</sup> )	1,053	0,034
ФВ ЛЖ	0,727	0,028

Была оценена вероятность наступления ССС у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от предикторов в течение 1-го года наблюдения с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате исключения незначимых факторов была получена следующая регрессионная модель.

$$z = 1,253 - 0,549 * x_{ФВЛЖ} + 0,091 * x_{МОЧ} - 0,014 * x_{ГЕМ} + 0,005 * x_{КРЕ}, \quad (1)$$

где  $p$  – вероятность наступления сердечно-сосудистого события (комбинированная конечная точка) в течение 1-го года наблюдения пациента с ХСН,  $e^{-z}$  – математическая константа, основание натурального логарифма, 1,253 – константа, соответствующая теоретическому значению  $z$  при нулевом значении всех предикторов,  $x_{ФВЛЖ}$  – степень ФВ ЛЖ (1 – сниженная, 2 – умеренно сниженная, 3 – сохранённая),  $x_{МОЧ}$  – содержание мочевины в крови (ммоль/л),  $x_{ГЕМ}$  – содержание гемоглобина в крови (г/л),  $x_{КРЕ}$  – содержание креатинина крови (мкмоль/л).

Исходя из полученных коэффициентов, статистически значимыми предикторами, существенно повышающими вероятность наступления сердечно-сосудистого события у пациентов с ХСН в коморбидности с ХБП, является ФВ ЛЖ, гемоглобин, мочевина и креатинин крови. Значение  $\chi^2$  соответствовало уров-

ню значимости  $p=0,016$ . Чувствительность используемой логистической функции, составила 76,5%, специфичность 82,1%.

Регрессионная модель у пациентов с ХСН без ХБП включает ФВ ЛЖ, длительность ХСН, ЧСС, САД и КСР.

### **Фармакотерапия азилсартана медоксомилом пациентов артериальной гипертензией и ХСН в коморбидности с ХБП**

В зависимости от наличия в анамнезе АГ с ХСН в сочетании с ХБП было отобрано 60 пациентов. Далее пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1-я – 30 пациентов, принимавших азилсартан на фоне традиционной терапии СН без ингибиторов АПФ, 2-я (группа сравнения) – 30 пациентов, в состав терапии которых азилсартан не вошел, но применялись другие блокаторы ренин-ангиотензин-альдестероновой системы.

Титрация дозы азилсартана в группе воздействия была проведена перед выпиской на 10-е сутки госпитального периода с учётом ЧСС, АД и/или развития побочных эффектов. Далее пациентов приглашали на визит к кардиологу через 2, 4 и 8 недель с целью коррекции дозы и контроля эффективности азилсартана. Доза азилсартана в исследуемой группе составила в среднем 37,5 мг 1 раз в сутки. Средняя продолжительность приёма азилсартана медоксомила –  $56,0 \pm 8,3$  дня. Оценивались основные клинические показатели на этапах до и через 8 недель после лечения азилсартаном. Сравнимые группы по полу, тяжести ХСН (ФК), стадии ХБП не различались. Диапазон суточной дозы препарата составил 20-40 мг.

Применение азилсартана медоксомила на фоне традиционной терапии у пациентов АГ с ХСН в сочетании с ХБП способствовало снижению тяжести ФК ХСН (ФК – III-IV – от 83,3 до 23,4%), что подтверждалось результатом теста ходьбы до и после лечения ( $p=0,004$ ), ШОКС (с 8,3 до 6,7 баллов,  $p=0,014$ ), САД (с  $159,80 \pm 23,02$  мм рт.ст. до  $136,33 \pm 18,29$  мм рт. ст.,  $p<0,001$ ) и ДАД (с 92,17 мм рт.ст. до 87,00 мм рт. ст.,  $p=0,031$ ), билирубина (с 12,5 [9,5;16,4] до 10,6 [6,9;15,0] мкмоль/л,  $p=0,035$ ) и СРБ (с 15,85 до 6,76, мг/л,  $p=0,005$ ), калия (с 4,77 ммоль/л до 4,39 ммоль/л,  $p=0,042$ ) и увеличение содержания натрия в крови (с 137,79 ммоль/л до 139,49 ммоль/л,  $p=0,021$ ). Большое клиническое значение имело выявленное повышение СКФ через 8 недель после лечения азилсартаном по сравнению с пациентами, не принимавшими данный препарат (с 54,6 мл/мин/1,73<sup>2</sup> до 57,23 мл/мин/1,73<sup>2</sup>,  $p=0,034$ ).

Таким образом, применение лекарственного препарата из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II азилсартана у пациентов АГ с ХСН и ХБП оказывает

положительное влияние на течение сердечной недостаточности в виде понижения ФК ХСН, САД, ДАД, ШОКС, увеличения толерантности к физической нагрузке и натрия крови. Обнаружено благоприятное влияние азилсартана в отношении ХБП, проявляющееся в увеличении СКФ, снижении уровня калия крови.

## ВЫВОДЫ

1. Клинические фенотипы хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек в сравнении с таковыми без дисфункции почек при одинаковом распределении по функциональному классу различаются более выраженными клиническими проявлениями, оцениваемыми по ШОКС ( $p=0,025$ ), величине систолического и диастолического АД ( $p=0,011$ ,  $p=0,01$ ), толерантности к физической нагрузке ( $p=0,036$ ) и качеству жизни ( $p=0,038$ ), а также большей встречаемостью курения ( $p=0,047$ ), отягощенной кардиальной наследственности ( $p=0,006$ ) и указанием на перенесённый ранее инфаркт миокарда ( $p=0,001$ ).

2. При хронической сердечной недостаточности в коморбидности с хронической болезнью почек чаще, чем при сердечной недостаточности без дисфункции почек наблюдается умеренно сниженная фракция выброса левого желудочка (30,4% и 23,7%, соответственно). Пациенты, имеющие указанный диапазон ФВ ЛЖ (40-49%), характеризуются большей встречаемостью в анамнезе инфаркта миокарда, худшими, чем при сохранённой и низкой ФВ ЛЖ, клиническими характеристиками и качеством жизни.

3. Клинический портрет пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек характеризуется преобладанием 2-й и 3-й стадий ХБП и умеренной альбуминурией. Пациенты с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, С4-С5 стадиями и А3 степенью альбуминурии в сравнении с таковыми с С2-С3б и А1-2 наряду с худшими параметрами функции почек характеризуются большей встречаемостью анемии и повышенного уровня мочевой кислоты крови.

4. У пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек определяется худший, чем без повреждения почек, прогноз по фатальным и нефатальным сердечно-сосудистым событиям, в том числе по кардиоваскулярной смертности, госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности. Самый неблагоприятный прогноз по частоте всех сердечно-сосудистых событий наблюдается при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка в сочетании с хронической болезнью почек.

5. Предикторами несмертельного сердечно-сосудистого события у пациентов с сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической болезнью почек являются: курение, фибрилляция предсердий, уровень креатинина, мочевины и гемоглобина крови, индекс массы тела, размер правого и фракция выброса левого желудочка; у пациентов с сердечной недостаточностью без патологии почек: фракция выброса и конечный систолический размер левого желудочка, длительность сердечной недостаточности, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление.

6. Применение азилсартана медоксомила у пациентов артериальной гипертензией с сердечной недостаточностью в ассоциации с хронической болезнью почек улучшает течение сердечной недостаточности и снижает прогрессирование почечной дисфункции, что подтверждается уменьшением клинических проявлений, повышением толерантности к физическим нагрузкам, снижением систолического и диастолического артериального давления и уровня калия крови, а также повышением скорости клубочковой фильтрации и натрия крови.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С учетом неблагоприятного влияния на клиническое течение и прогноз целесообразно в случаях хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек учитывать диапазон фракции выброса левого желудочка с отнесением пациентов к СН с сохранённой, умеренно сниженной и сниженной ФВ ЛЖ.

2. Пациентов с ХСН III-IV ФК со сниженной ФВ и ХБП С4-С5 стадий и А3 степенью альбуминурии следует выделять в группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Мониторинг статуса должен учитывать курение, наличие фибрилляции предсердий, фракцию выброса левого и размер правого желудочка, креатинин, мочевину и гемоглобин крови, индекс массы тела.

3. Пациентам артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической болезнью почек целесообразно применение азилсартана медоксомила в дозе 20-40 мг в сутки для понижения функционального класса, нормализации систолического и диастолического артериального давления, снижения уровня калия крови и повышения скорости клубочковой фильтрации, натрия крови.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Насыбуллина А.А. Диагностика хронической болезни почек у больных с сердечной недостаточностью / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, В.М. Газизянова // Материалы VII-й Российской научно-практ. конференции «Здоровье человека в XXI веке». – Казань, 2015. – С. 22-27.
2. Прогноз больных с систолической и диастолической недостаточностью / Е.Г. Слепуха, О.В. Булашова, А.А. Насыбуллина и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7, прил. 2. – С.169-172.
3. Распространенность хронической болезни почек и степень почечной дисфункции у больных с сердечной недостаточностью / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, В.М. Газизянова и др. // Материалы IV международного форума кардиологов и терапевтов. – Москва, –2015. – С.152-153.
4. **Кардиоренальные взаимоотношения: Эволюция взглядов / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова и др. // Практическая медицина. – 2015. – Т.2, №3(88). – С.46-49.**
5. Может ли С-реактивный белок быть маркером тяжести течения сердечной недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек? / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, В.М. Газизянова и др. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Российского кардиологического общества в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России». – М., 2015. – С. 466.
6. С-реактивный белок и белковые фракции крови как биомаркеры повреждения сердца и почек у больных с сердечной недостаточностью / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова и др. // Сборник тезисов «Сердечная недостаточность 2015» – М.,2015. – С. 125.
7. Клиническая характеристика пациентов сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, В.Н. Ослопов и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8, прил 1. – С.85-89.
8. **Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в терапии пациентов с кардиоренальным синдромом / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.96, №6. – С. 1010-1014.**
9. **Современная диуретическая терапия: преимущества торасемида в лечении сердечной недостаточности / Е.В. Хазова, О.В. Булашова, А.А. Насыбуллина и др. // Журнал Сердечная недостаточность. – 2015. – Т.16, №6.– С.384-390.**
10. Клинические варианты течения хронической сердечной недостаточности в коморбидности с хронической болезнью почек / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова, В.М. Газизянова // Материалы VIII-ой Российской научно-практ. конференции «Здоровье человека в 21 веке». – Казань, 2016. – С.19-22.
11. **Влияет ли уровень С-реактивного белка и компонентов белкового спектра крови на клинический вариант течения хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек? / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова и др. // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 75-81.**
12. Type D personality, negative emotions and quality of life in coronary artery disease patients with heart failure / V.M. Gazizianova, O.V. Boulashova, A.A. Nasybullina et al. // Сборник тезисов «European Journal of Heart Failure 2016».– Agora., 2016. – 18 (Suppl. 1). - P. 194.
13. **Маркеры воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической болезнью почек / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова,**

**В.М. Газизянова и др.// Казанский медицинский журнал. – 2016.– Т. 97, №6. – С. 881-887.**

### **Список сокращений**

АГ – артериальная гипертензия  
Ал/Кр – отношение альбумин креатинин мочи  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
КДР – конечный диастолический размер левого желудочка  
КСР – конечный систолический размер левого желудочка  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
МИ – мозговой инсульт  
ОХ – общий холестерин  
ОШ – отношение шансов  
РЛП – размер левого предсердия  
РПЖ – размер правого желудочка  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СД в ЛА- систолического давления в лёгочной артерии  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
СН-нФВ – СН со сниженной фракцией выброса  
СН-сФВ – СН с сохранённой фракцией выброса  
ССС – сердечно-сосудистое событие  
СЭБ – суточная экскреция белка мочи  
ТГ- триглицериды  
ТМЖП - толщины межжелудочковой перегородки  
ТЗСЛЖ- толщины задней стенки левого желудочка  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ШОКС – шкала оценки клинического состояния  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ММЛЖ, ИММЛЖ - массы миокарда левого желудочка и его индекса