

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГУСЕВА ВИКТОРИЯ МИХАЙЛОВНА

**ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У
ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

14.01.30 – Геронтология и гериатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель -

д.м.н., профессор Н.О. Захарова

САМАРА – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	18
Глава 1. Хроническая болезнь почек в сочетании с сердечно-сосудистой патологией у пациентов старших возрастных групп (обзор литературы).....	18
1.1 Особенности хронической болезни почек у пациентов старших возрастных групп.....	18
1.1.1 Эпидемиология и диагностика хронической болезни почек в пожилом и старческом возрасте.....	18
1.1.2 Маркеры клубочковой фильтрации.....	20
1.1.3 Изменения почечной гемодинамики при хронической болезни почек.....	23
1.1.4 Течение хронической болезни почек в старческом возрасте.....	24
1.2 Осложнения хронической болезни почек у пациентов старших возрастных групп.....	25
1.2.1 Анемический синдром и его влияние на течение сердечно-сосудистой патологии.....	25
1.2.2 Нарушения фосфорно-кальциевого обмена и их влияние на сердечно-сосудистую патологию.....	28
1.3 Дислипидемия при хронической болезни почек и гиполипидемическая терапия.....	31
1.4 Агрегационная функция тромбоцитов при хронической болезни почек в старческом возрасте.....	33
1.5 Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы.....	34
1.6 Особенности сердечно - сосудистой патологии у пациентов, страдающих хронической болезнью почек.....	36
1.6.1 Артериальная гипертензия при хронической болезни почек и антигипертензивная терапия.....	36

1.6.2	Характеристика жесткости артерий при хронической болезни почек и оценка сердечно – сосудистого риска по показателям жесткости артерий.....	39
1.6.3	Структурно-функциональные изменения сердца, нарушения ритма сердца и проводимости при хронической болезни почек.....	41
1.7	Прогнозирование течения почечной недостаточности, сердечно – сосудистых осложнений и риска смерти при хронической болезни почек.....	43
Глава 2.	Объект, материалы и методы исследования.....	48
2.1	Объект исследования. Общая характеристика групп больных.....	48
2.2	Методы исследования.....	53
2.2.1	Клинические методы исследования.....	53
2.2.2	Лабораторные методы исследования.....	54
2.2.3	Инструментальные методы исследования.....	58
2.3	Методы статистической обработки и математического моделирования....	61
Глава 3.	Результаты собственных исследований.....	64
3.1	Особенности хронической болезни почек у пациентов старческого возраста.....	64
3.1.1	Общая характеристика обследованных больных и результатов проспективного исследования.....	64
3.1.2	Оценка функционального состояния почек.....	69
3.1.3	Оценка протеинурии.....	73
3.1.4	Результаты исследования почечной гемодинамики у пациентов с хронической болезнью почек.....	75
3.1.5	Особенности анемического синдрома.....	78
3.1.6	Параметры минерального, фосфорно-кальциевого обмена.....	81
3.1.7	Характеристика агрегационной функции тромбоцитов.....	84
3.2	Особенности сердечно - сосудистой патологии у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек.....	86
3.2.1	Клинические особенности сердечно - сосудистой патологии.....	86

3.2.2	Характеристика артериальной гипертензии и оценка эффективности антигипертензивной терапии.....	90
3.2.3	Данные исследования жесткости магистральных артерий.....	95
3.2.4	Результаты электрокардиографического исследования и холтеровского мониторирования ЭКГ.....	97
3.2.5	Результаты эхокардиографического обследования.....	99
3.3	Сердечно – сосудистые и почечные исходы.....	104
3.3.1	Изменения функционального состояния почек в ходе исследования и почечные исходы.....	104
3.3.2	Характеристика сердечно - сосудистых осложнений.....	111
3.4	Модели прогнозирования риска сердечно – сосудистых осложнений и смерти у больных старческого возраста с ХБП в сочетании с сердечно - сосудистой патологией.....	114
Глава 4.	Обсуждение полученных результатов	125
4.1	Особенности хронической болезни почек у больных старческого возраста в сочетании с сердечно-сосудистой патологией.....	125
4.2	Особенности сердечно - сосудистой патологии у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек.....	133
4.3	Сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек и их прогнозирование.....	141
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	145
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	152
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	156
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	184
	Приложение 1. Гипотетическая схема патофизиологических связей патологии почек и сердечно-сосудистой системы у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП на основе выявленных корреляционных связей.....	188
	Приложение 2. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП в сочетании с ССЗ.....	189

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации, происходят демографические изменения, характеризующиеся увеличением доли людей старше 65 лет, что становится важной социально-экономической и медицинской проблемой [1]. По расчетам специалистов ООН в 2050 году число пожилых людей в мире составит около 2 млрд. Ожидается, что в США число лиц в возрасте 85 лет и старше за период с 2006 г. по 2050 г. увеличится в 4 раза и составит 21 млн., в странах Европы, таких как Германия и Италия, доля лиц старше 65 лет в 2040 г. достигнет 25-30 % [165; 305]. В европейских странах бывшего Советского Союза в 2050 г. на 1000 людей трудоспособного возраста будет приходиться 820 человек в возрасте старше 60 лет [24]. В нашей стране в 2001 г. пожилые и старые люди составляли 12,9 % населения, а в 2050 г. ожидается увеличение их доли до 37,2 %. В Самарской области на начало 2013 г. лица старше трудоспособного возраста (мужчины старше 60 лет и женщины старше 55 лет) составляли 24,9 % от всего взрослого населения. Популяция людей в возрасте 85 лет и старше становится самой быстрорастущей частью пожилого населения [240].

Болезни системы кровообращения (БСК) в общей популяции большинства стран мира широко распространены, а в пожилом и старческом возрасте частота их выявления возрастает. Заболеваемость БСК в нашей стране по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2012 году составила 27318,1 на 100000 взрослого населения и 63711,5 на 100000 лиц старше трудоспособного возраста [68; 69]. Коэффициент смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране в 2011 г. составил 753 случая на 100000 населения и стал одним из самых высоких среди стран Европы [71]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний ведущие позиции

завоевали ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия, доля последней составляет от 30 % до 46 % [30]. Установлено, что артериальная гипертензия играет ведущую роль в развитии дисфункции почек, а гипертоническая нефропатия начинает формироваться при высоко нормальном артериальном давлении и артериальной гипертензии 1 степени [7; 53; 326]. Раннему развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний способствует дисфункция почек, распространенность которой значительно возрастает в последние 10-15 лет [54; 59; 167; 259; 274] и составляет от 6 до 14 % среди взрослого населения и от 20 до 56 % в популяции старших возрастных групп [60; 148; 177; 192; 316; 317; 318].

В 2007 году в международную классификацию болезней (МКБ-10) введен термин «хроническая болезнь почек» (ХБП), впервые предложенный в 2002 году как наднозологическое понятие для обозначения часто выявляемого снижения скорости клубочковой фильтрации ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, существующего в течение не менее 3 месяцев [266]. Причинами ХБП чаще всего является не первично почечная патология, а артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет [5; 6; 8; 21; 46; 63; 91]. Взаимосвязь дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы получила название кардиоренального синдрома (КРС) [38; 223; 338]. Многими авторами подчеркивается единство факторов риска ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний, к которым относят ожирение [12; 18], метаболический синдром, атерогенную дислипидемию, курение, гиперурикемию [55; 255]. Пожилой и старческий возраст - один из основных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, и ХБП, поэтому проблема кардиоренальных взаимоотношений особенно актуальна при лечении пациентов старших возрастных групп [259]. ХБП может протекать бессимптомно и постепенно прогрессировать до терминальной стадии [276; 303]. Замещающая функцию почек терапия и трансплантация почки являются из-за высокой стоимости «тяжелым бременем» для здравоохранения всех стран [19; 53; 296]. Часть авторов утверждает, что в группе пожилых пациентов с ХБП

риск сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной смерти выше, чем риск прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии [109]. Изучение кардиоренальных взаимоотношений у больных старческого возраста с додиализными стадиями ХБП, прогнозирование риска развития сердечно – сосудистых осложнений и смерти у данной категории больных для их прогнозирования и проведения своевременных лечебных и возможных профилактических мероприятий имеют актуальное значение.

Степень разработанности темы исследования

Исследования по комплексной диагностике додиализных стадий ХБП у пациентов старческого возраста, особенностям ее течения, взаимосвязи с сердечно - сосудистой патологией малочисленны в зарубежной литературе и отсутствуют в отечественной литературе. Опубликованы данные исследований о влиянии ХБП на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, развитие сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов при проведении заместительной почечной терапии, среди пациентов пожилого и более молодого возраста с додиализными стадиями ХБП [10; 76; 84; 90; 92]. Проспективные исследования с целью определения факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов у больных с додиализными стадиями ХБП проведены за рубежом, но чаще всего среди лиц в возрасте до 75-80 лет, что связано с высоким исходным риском смертности среди людей преклонного возраста [337]. До настоящего времени не изучались факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых и почечных причин при додиализных стадиях ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией у больных старческого возраста, проживающих в нашей стране, также не разработаны способы их прогнозирования.

Цель исследования

Оптимизация комплексной диагностики кардиоренальных взаимоотношений и прогнозирования риска сердечно - сосудистых осложнений и смертельных исходов у больных старческого возраста с сердечно - сосудистой патологией и додиализными стадиями ХБП.

Задачи исследования

1. Исследовать функциональное состояние почек и его изменения в динамике у пациентов старческого возраста с додиализными стадиями ХБП.
2. Оценить выраженность анемического синдрома, нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных старческого возраста при 1-4 стадиях ХБП и их влияние на состояние сердечно-сосудистой системы.
3. Изучить особенности клинического течения сердечно-сосудистой патологии, структурно-функциональные изменения сердца, нарушения ритма и проводимости у больных старческого возраста в зависимости от стадии ХБП.
4. Определить зависимость жесткости магистральных артерий и параметров почечной гемодинамики от стадии ХБП у пациентов в возрасте 75 лет и старше.
5. Выявить изменения агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от стадии ХБП при сочетании с сердечно - сосудистой патологией у больных старческого возраста.
6. В ходе проспективного исследования у больных старческого возраста с додиализными стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией оценить эффективность антигипертензивной терапии, сердечно - сосудистые и почечные исходы, выявить факторы риска неблагоприятных исходов и разработать модели их прогнозирования

Научная новизна исследования

Впервые в нашей стране проведено проспективное исследование длительностью, в среднем, $24,2 \pm 0,93$ месяца среди лиц старческого возраста (среднего возраста $83,2 \pm 0,70$ лет) с 1-4 стадиями ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией – стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией, в результате которого определены значимые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно – сосудистых и почечных причин. Впервые в рамках одного исследования проведены комплексная диагностика додиализных стадий ХБП у больных старческого возраста, обусловленных ХБП нарушений фосфорно-кальциевого обмена, анемического синдрома, оценка функции почек с применением цистатина С, определение среднегодового темпа снижения скорости клубочковой фильтрации. Показано, что у больных старческого возраста уже при 1-2 стадиях ХБП выявляются анемия, гипоферритинемия, снижение уровня эритропоэтина, повышение уровня интактного паратиреоидного гормона, превышение уровня А0 и А1 для показателя соотношения альбумина и креатинина в утренней моче, регистрируется высокий среднегодовой темп снижения скорости клубочковой фильтрации. Установлено, что замедление среднегодового темпа снижения скорости клубочковой фильтрации при 3-4 стадиях ХБП в старческом возрасте связано со снижением диастолического артериального давления на $4,8 \pm 1,3$ мм рт.ст. на фоне адекватной антигипертензивной терапии в течение не менее двух лет. У больных старческого возраста с додиализными стадиями ХБП выявлена связь артериальной жесткости и индексов периферического сопротивления артерий почек с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, эхокардиографических параметров сердца - с показателями функционального состояния почек, анемического синдрома, фосфорно-кальциевого обмена. Определена зависимость развития кальциноза митрального, аортального клапанов сердца, ремоделирования миокарда левого желудочка, частоты нарушений ритма

сердца от снижения функции почек. Выявлено повышение агрегационной функции тромбоцитов при нарастании стадии ХБП. Впервые для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов у пациентов старческого возраста с додиализными стадиями ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией разработаны программы для ЭВМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диагностике ХБП в старческом возрасте для объективной оценки функции почек установлены преимущества применения трех (минимально – двух) методик расчета скорости клубочковой фильтрации. Данные исследования показывают необходимость динамического наблюдения за пациентами старческого возраста с 1-2 стадиями ХБП в связи с выявлением высокого риска прогрессирования ХБП в этой группе. Выявление зависимости низкого среднегодового темпа снижения скорости клубочковой фильтрации от снижения диастолического артериального давления на $4,8 \pm 1,3$ мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии в течение двух лет у больных старческого возраста с 3-4 стадиями ХБП позволит улучшить контроль артериальной гипертензии у этой категории больных. Установление у больных старческого возраста с додиализными стадиями ХБП связи повышенной артериальной жесткости, определенной по скорости распространения пульсовой волны, с функциональным состоянием почек и с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена открывает возможности для терапевтических мероприятий, направленных на ее снижение.

На основе результатов исследования разработаны две программы для ЭВМ, позволяющие прогнозировать риск сердечно - сосудистых осложнений и смертельных исходов у больных с додиализными стадиями ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией.

Методология и методы диссертационного исследования

На основе анализа и обобщения научных публикаций отечественных и зарубежных исследователей по проблеме кардиоренальных взаимоотношений у пациентов старших возрастных групп, оценке разработанности темы и ее актуальности было запланировано проспективное когортное исследование длительностью до 3 лет, сформулированы цель и задачи исследования, подобран комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали пациенты в возрасте 75 лет и старше с додиализными стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией. Исследование состояло из трех этапов: 1 этап – на момент включения пациентов в исследование, второй этап - через 12-14 месяцев от включения в исследование, третий этап - через 24-36 месяцев от включения в исследование. На первом этапе проводилась комплексная диагностика кардиоренальных взаимоотношений, включающая клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациентов, изучение структурно-функциональных изменений почек и сердца, гемодинамики почек, артериальной жесткости при лодыжечно-плечевой сфигмографии, проведение сравнительной оценки методик расчета скорости клубочковой фильтрации, в том числе с применением цистатина С сыворотки крови, диагностику нарушений фосфорно-кальциевого обмена с определением интактного паратиреоидного гормона, диагностику анемического синдрома, в том числе с определением эритропоэтина и ферритина сыворотки крови, изучение связи нарушений минерального обмена и анемического синдрома со структурно-функциональным состоянием сердца и артериальной ригидностью, оценку степени протеинурии, изучение изменений липидного спектра крови, исследование агрегационной функции тромбоцитов. На втором и третьем этапах проводилась оценка функционального состояния почек, рассчитывался среднегодовой темп изменения скорости клубочковой фильтрации, проводились оценка эффективности антигипертензивной терапии, анализ

развившихся неблагоприятных сердечно - сосудистых и почечных исходов. Сравнение полученных данных у обследованных больных проводилось в зависимости от исходной стадии ХБП (1-2, 3А, 3Б, 4 стадии). Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий. С помощью методов математического моделирования (регрессионной модели Кокса и логистической регрессии) разработаны модели для предсказания риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых и почечных причин у больных старческого возраста с сочетанной кардиоренальной патологией. Полученные результаты систематизированы, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Для объективной оценки функции почек у пациентов старческого возраста с ХБП необходимо применение нескольких вариантов расчета скорости клубочковой фильтрации: уравнения Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-ЕPI) по креатинину, уравнения СКД-ЕPI по креатинину и цистатину С, формулы для клиренса креатинина по Кокрофту-Гаулту, приведенного к площади поверхности тела. У больных старческого возраста уже при 1-2 стадиях ХБП выявляются: анемия (у 45,5 %), гипоферритинемия (у 63,6 %), снижение эритропоэтина (у 36,4 %), повышение интактного паратиреоидного гормона (у 21,2 %), повышение спонтанной агрегации тромбоцитов (у 60,6 %), превышение уровня А0 и А1 для показателя соотношения альбумина и креатинина в моче (у 90,9 %), высокий среднегодовой темп снижения СКФ. При 3-4 стадиях ХБП замедлению прогрессирования почечной недостаточности способствует снижение диастолического артериального давления на $4,8 \pm 1,3$ мм рт.ст. в течение 2 лет на фоне адекватной антигипертензивной терапии.

2. Изменения сосудистой системы у пациентов старческого возраста при снижении функции почек заключаются в увеличении жесткости магистральных артерий, определенной по скорости распространения пульсовой волны, повышении индекса резистивности и пульсационного индекса почечных артерий, сегментарных и междолевых артерий почек. Эти показатели имеют корреляционную связь с параметрами функционального состояния почек и фосфорно-кальциевого обмена.

3. Структурно - функциональные изменения сердца у пациентов старческого возраста при снижении функции почек заключаются в увеличении размеров левого предсердия, увеличении индекса массы миокарда левого желудочка, развитии концентрической гипертрофии левого желудочка, нарастании частоты выявления и степени выраженности кальциноза митрального, аортального и обоих клапанов, аортального стеноза, увеличении частоты нарушений ритма сердца, в том числе пароксизмальной формы фибрилляции предсердий.

4. У больных старческого возраста с додиализными стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией предикторами риска сердечно-сосудистых осложнений являются: уровень суточной протеинурии выше 50 мг/сутки со значимым увеличением риска при ее возрастании на каждые 50 мг/сутки, показатель СКФ по СКД-ЕРІ по креатинину, уровень систолического артериального давления, соотношение альбумина и креатинина в моче; предикторами риска смерти от сердечно-сосудистых и почечных причин являются: уровень цистатина С сыворотки крови, систолического артериального давления, пульсового артериального давления, суточной протеинурии 100 мг/сутки и выше, повышение показателя соотношения альбумина и креатинина в моче выше уровня 50 мг/г. При 1-2 ст. ХБП значимыми факторами риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений являются повышенный показатель скорости распространения пульсовой волны, гипоферритинемия.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования основана на создании достаточной по численности выборки больных (135 человек), однородной по возрасту, по имеющейся патологии почек и сердечно-сосудистой патологии, на распределении больных по группам сравнения, сопоставимым по количеству, возрасту, полу, на применении современных методик исследования. При статистической обработке результатов исследования применялись методы описательной статистики, дисперсионного анализа, корреляционного анализа, применялись методы математического моделирования.

Результаты проведенного исследования были доложены и обсуждены на Международном семинаре «Самарские лекции», посвященном 20-летию Комитета по делам воинов - интернационалистов Совета Глав Правительств СНГ и 15-летию кафедры гериатрии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России «Предупреждение преждевременного старения у участников боевых действий» (г.Самара, 28-29.06.2012 г.), на Международной научно-практической конференции «Основы долголетия ветеранов Великой Отечественной войны и участников боевых действий», посвященной 70-летию Великой победы (г.Самара, 26-27.02.2015 г.), на 1 Региональной научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии» (г. Самара, 2-3.04.2015г.), на Региональном научном форуме терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов Средней Волги» (г. Самара, 5-6.11.2015г.).

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 27.04.2015г. (протокол № 13).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую работу врачей терапевтических отделений ГБУЗ «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн». Рекомендации по комплексной диагностике и терапевтическим мероприятиям у пациентов старческого возраста с додиализными стадиями ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией суммированы в виде алгоритма лечебно-диагностических мероприятий, который применяется в практической работе врачами госпиталя для определения оптимального подхода к проведению комплексной диагностики и динамического наблюдения для каждого конкретного больного с сочетанной кардиоренальной патологией. Программы прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов старческого возраста с додиализными стадиями ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией могут быть рекомендованы для использования врачам терапевтам и геронтологам в амбулаторной практике, в условиях гериатрического стационара.

Материалы исследования используются при преподавании студентам VI курса лечебного факультета на кафедре гериатрии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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, динамическое наблюдение за больными на этапах исследования, анализ полученных результатов и их статистическая обработка, проведено внедрение полученных

результатов в лечебно-профилактическую работу врачей терапевтических отделений ГБУЗ «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн». Результаты исследования, изложенные в научных статьях по теме данного исследования, написаны автором лично (2 статьи) или в соавторстве, когда доля личного участия составляет от 20 до 50 %.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.30 - Геронтология и гериатрия и выполнено в рамках комплексной научной темы государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Социально-значимые хронические неинфекционные заболевания в пожилом и старческом возрасте. Профилактика преждевременного старения», номер государственной регистрации темы - 115040710115.

Публикации по теме диссертации

По теме проведенного исследования опубликовано 10 научных статей, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Получены 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ: «Программа прогнозирования риска развития сердечно - сосудистых осложнений у пациентов старческого возраста с додиализными стадиями хронической болезни почек» (свидетельство № 2014618154, дата регистрации 12.08.2014г.), «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.).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 187 страницах печатного текста формата А4, из которых 151 страницу составляют основной текст, 32 страницы - список литературных источников, 4 страницы - список условных сокращений, 2 страницы занимают приложения. Диссертационная работа состоит из введения, основной части, состоящей из 4 глав - обзора литературы, 2 глав собственных результатов исследования, главы обсуждения полученных результатов, заключения с выводами и практическими рекомендациями, приложений, иллюстрирована 22 таблицами и 23 рисунками. Библиографический список содержит 384 источника, из которых отечественных авторов - 99, иностранных авторов - 285.

ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Особенности хронической болезни почек у пациентов старших возрастных групп

1.1.1 Эпидемиология и диагностика хронической болезни почек в пожилом и старческом возрасте

Распространенность ХБП в последние годы растет во многих странах, особенно среди лиц старших возрастных групп [85]: в нашей стране ХБП регистрируется у 36 % лиц старше 60 лет [60], в США по данным программы КЕЕР (Kidney Early Evaluation Program) ХБП выявлена среди лиц в возрасте 75-79 лет у 48,5 %, а среди лиц в возрасте старше 80 лет – у 51,2 - 68,6 % [148; 317], в Канаде среди лиц 65 лет и старше ХБП установлена у 30,8 % [314], в Германии в популяции лиц в возрасте 70-74 лет - у 23,9% [384], в Испании среди лиц старше 85 лет - у 56,7% [239].

Характерными для ХБП являются такие факторы риска, как принадлежность к афроамериканской, латиноамериканской, азиатской расе, прием некоторых медикаментов, врожденная «олигонефрония», т.е. недостаточное количество функционально активных нефронов [63; 151]. Weiner D.E. et al. (2013) описывают случаи необычно высокой распространенности ХБП среди мужчин в Центральной Америке [382]. Причинами недиабетической ХБП в пожилом и старческом возрасте являются артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), тубулоинтерстициальный нефрит, анальгетическая нефропатия, уратный нефролитиаз, обструктивные уропатии, атеросклеротическое поражение почечных артерий, или ишемическая болезнь почек, паранеопластическое поражение почек, миелоидная нефропатия, амилоидоз почек, острое повреждение почек (ОПП) в анамнезе [53; 181]. У

пациентов преклонного возраста диагностика хронических нефропатий часто вызывает сложности в связи с наличием «мультиморбидной» почки, т.е. одновременного существования нескольких почечных заболеваний, что приводит к быстрому прогрессирующему течению ХБП [20].

В диагностике ХБП применяются визуализирующие методы обследования - ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию, выявляющие структурные изменения почек. Классификация ХБП, разработанная в 2002 году, дополняется в последние годы [202; 264]. Диагностика и стратификация тяжести ХБП определяется величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и степенью альбуминурии/протеинурии, которые являются показателями повреждения почек. Белок мочи представлен фильтруемыми белками (α 1-, α 2-, β 2-микроглобулины, лизоцим) и белком Тамма–Хорсфалла, образующимся в мочевых путях. Концентрация белка в утренней моче высоко коррелирует с суточной экскрецией белка [230]. В соответствии с рекомендациями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2013) следует определять показатель соотношения альбумина и креатинина (ACR) в утренней моче, который является чувствительным и специфичным показателем повреждения почек, и индексировать альбуминурию/протеинурию следующим образом: A0 - при ACR менее 10 мг/г (оптимальная), A1 - при ACR в пределах 10-29 мг/г (повышенная), A2 - при ACR в пределах 30-299 мг/г (высокая), A3 - при ACR равном 300-1999 мг/г (очень высокая), A4 - при ACR равном 2000 мг/г и более (нефротическая). В настоящее время показатель ACR введен в классификацию ХБП для стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [264; 269].

Известно, что у лиц пожилого и старческого возраста происходит снижение СКФ на фоне происходящих с возрастом морфологических изменений в почках, получивших название «старческой почки»: уменьшения их размеров, снижения эффективного почечного кровотока в кортикальном слое, гиалиноза клубочков, склеротических изменений в интерстиции, атрофических изменений

в канальцах [62; 306; 377]. Часть исследователей считают возрастное снижение СКФ медленно протекающим явлением, не имеющим большого клинического значения [100; 278; 292]. Другие авторы утверждают, что снижение СКФ у пожилых пациентов не является обязательным и происходит в результате существующего патологического процесса в почках [82; 148]. Некоторые исследователи предполагают, что процесс старения в почках можно замедлить или даже предотвратить [261; 294]. Исследование Cirillo M. et al. (2012), проведенное в 4 географических районах (Северная Америка, Азия, Океания, Европа) показало, что пороговым значением для СКФ, говорящем о снижении функции почек для пожилых пациентов, как и для всей популяции, является показатель 60 мл/мин/1,73 м² [119]. Таким образом, вопрос о «нормальности» снижения СКФ с возрастом до настоящего времени является спорным.

1.1.2 Маркеры клубочковой фильтрации

Для определения СКФ существуют различные методы. Референтные, или эталонные, методики по клиренсу экзогенных маркеров - инулина, йогексола, полифруктозана, 125 I-йоталамата, 51Cr-этилендиаминтетрауксусной кислоты, 99m-технеций-диэтилен-триаминпентауксусной кислоты (99m Tc-ДТПА), которые только фильтруются в клубочках почек. Эти методики являются наиболее точными, но дорогостоящими и сложными, что исключает их широкое применение. В рутинной практике используются расчетные методики определения СКФ по уравнениям и формулам на основе показателей эндогенных маркеров клубочковой фильтрации, из которых наиболее доступным является креатинин, с учетом расы, возраста, пола, массы тела пациента. Измерение 24-часового клиренса креатинина (КК) затруднительно для пациентов старческого возраста.

Определение СКФ по уровню креатинина сыворотки крови является клиническим стандартом во всем мире [269]. Одной из первых расчетных методик определения СКФ по креатинину было уравнение для КК по Cockcroft

D.W., Gault M.H. (1976) (C-G), затем были предложены несколько вариантов уравнения Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), позднее была предложена формула СКД-ЕРІ по креатинину (СКД-ЕРІ cr). В настоящее время формула СКД-ЕРІ cr считается наиболее приемлемой для расчета СКФ. Она была разработана Stevens L.A. et al. (2011г.) с использованием базы данных 8254 пациентов и проверена на 4014 пациентов из США, Европы, 1022 пациентов из Китая, Японии, Южной Африки. Это уравнение имеет варианты для разных этнических групп [231]. Многие исследователи считают уравнение СКД-ЕРІ cr более точным для расчета СКФ, чем более ранние варианты уравнений MDRD [186; 329]. Исследование, проведенное в Нидерландах, показало, что применение уравнения СКД-ЕРІ cr позволяет часть пациентов с 3А стадией ХБП, определенной по уравнению MDRD, перевести во 2 стадию ХБП [256]. Во многих формулах, кроме уравнения СКД-ЕРІ cr, методика определения креатинина должна быть стандартизирована методом изотопной дилуционной масс-спектрометрии. Однако не все существующие расчетные методики определения СКФ проверены на популяции старческого возраста. Так, точность уравнений MDRD и MCQ (Mayo Clinic Quadratic equation) недостаточно изучена в популяции людей старше 85 лет. Единственное в России исследование по сопоставлению расчетных методик определения СКФ и референтной методики с применением ^{99m}Tc -ДТПА среди лиц российской популяции проведено в г. Санкт-Петербурге, но оно не включило лиц старше 80 лет [41].

Часть исследователей считает, что у лиц пожилого и старческого возраста определение расчетной СКФ ведет к гипердиагностике ХБП, особенно 3 стадии (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) [284; 306]. Однако, возможна и недооценка степени тяжести ХБП у пациентов старческого возраста при низких значениях креатинина в связи со снижением его синтеза на фоне атрофии мышц, парезов, при вегетарианской диете, с увеличением внепочечной экскреции креатинина при снижении функции почек [37]. Прием медикаментов

также влияет на клиренс креатинина. Имеет место и вариабельность показателей креатинина в течение суток.

В последние годы много внимания уделяется другому эндогенному маркеру СКФ - цистатину С, ингибитору цистеиновых протеиназ, который синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, фильтруется через клубочковую мембрану и метаболизируется в почках [289]. Концентрация цистатина С, в отличие от креатинина, не зависит от мышечной массы, слабо зависит от возраста, пола и расы [14; 34; 107], от индекса массы тела (ИМТ) [346], от наличия онкологической патологии. Проведенные многочисленные исследования убедительно показали, что цистатин С - самый точный эндогенный маркер СКФ [200]. Доказана высокая точность для расчета СКФ разработанного в 2012 г. уравнения СКД - EPI по цистатину С (СКД - EPI cys) [102]. В рекомендациях KDIGO (2012) предлагается определять СКФ по уровню цистатина С для подтверждения ХБП в случае выявления СКФ по креатинину в пределах 45-59 мл/мин/1,73 м² при отсутствии других признаков почечного повреждения [264]. Недавно было предложено уравнение СКД-EPI по двум параметрам – креатинину и цистатину С (СКД-EPI cr+cys), которое считается еще более точным для определения стадии ХБП, в том числе у пациентов старческого возраста [228; 260]. Для лиц старше 70 лет Schaeffner E.S. et al. в 2012 году разработали два уравнения BIS (Berlin Initiative Study equation): уравнение BIS-1 для определения СКФ по уровню креатинина, BIS-2 - по уровню креатинина и цистатина С [372].

В отечественной литературе данные о применении цистатина С для оценки функции почек у пациентов старческого возраста отсутствуют, опубликованы единичные работы по определению СКФ по уровню цистатина С у пожилых больных [43]. Существует мнение, что при наличии различных методик расчета СКФ сохраняется неопределенность относительно оптимального метода оценки СКФ для выявления и мониторинга ХБП у людей старческого возраста, проживающих в нашей стране [7].

1.1.3 Изменения почечной гемодинамики при хронической болезни почек

Одним из высокоинформативных и не инвазивных методов исследования сосудов почек является ультразвуковая доплерография артерий почек, позволяющая оценить наличие и выраженность атеросклеротического процесса в почечных артериях (ПА), состояние атеросклеротической бляшки, определить показатели сопротивления периферических артерий почек, к которым относятся индекс резистивности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) в почечных артериях (ПА), сегментарных ветвях, междольевых артериях (МА). Есть доказательства, что атеросклеротический стеноз ПА является причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) в 40 % случаев в группе пациентов старших возрастных групп и сопровождается АГ, которая возникает впервые или становится неконтролируемой [141; 203]. По данным Нанчикеевой М.Л. и Козловской Л.В. (2010 г.) для оценки внутрпочечной гемодинамики наибольшей информативностью обладает ИР МА с пороговым значением 0,65 [57]. Получены данные, что ИР ПА выше 0,65 у больных с ХБП связан с атеросклерозом артерий почек и интерстициальным фиброзом, а выше 0,7 является независимым фактором риска прогрессирования ХБП наравне со снижением СКФ, протеинурией, АГ [356]. Установлено, что показатель ИР достоверно коррелирует с возрастом, СКФ, уровнем систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и пульсового артериального давления (ПАД), уровнем протеинурии, также на него влияет применение ингибиторов ангиотензин - превращающего фермента (ИАПФ) [247; 374].

Таким образом, показатели периферического сопротивления сосудов почек имеют большое диагностическое значение и прогностическую ценность для оценки риска прогрессирования ХБП. Данных об исследовании почечной гемодинамики у пациентов старших возрастных групп с недиабетической ХБП крайне мало в зарубежной и нет в отечественной литературе.

1.1.4 Течение хронической болезни почек в старческом возрасте

Патология почек у пациентов старших возрастных групп часто протекает со стертой клинической симптоматикой в связи с характерной для них полиморбидностью [44]. Течение ХБП нередко имеет быстрое прогрессирование с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому чрезвычайно актуальны их прогнозирование и профилактика [320; 351; 352]. У больных старших возрастных групп высок риск развития ОПП на фоне возникновения острых заболеваний, обострения хронических заболеваний, декомпенсации ХСН, применения лекарственных препаратов (ненаркотические анальгетики, ИАПФ, рентген-контрастные препараты, антибактериальные препараты, нефротоксические препараты), инвазивных методов обследования, оперативных вмешательств, эпизодов артериальной гипотензии [34; 42; 65; 94; 103; 175]. Проблема диагностики и лечения ОПП у пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе с помощью гемодиализа, становится все более актуальной [67; 309]. Описаны факты улучшения почечной функции с течением времени у части пациентов с ХБП, даже на тяжелой стадии [331]. Как отмечают некоторые исследователи, даже незначительное сокращение СКФ у лиц старше 75-80 лет связано с развитием анемии, ацидоза, гиперфосфатемии, повышением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), увеличивающих риск ССЗ и смертности [148; 303].

Применение методов, замещающих функцию почек, у пациентов старческого возраста становится серьезной проблемой. Накоплены данные, что диализная терапия у пациентов старческого возраста с 5 стадией ХБП при наличии сопутствующих заболеваний не приводит к увеличению продолжительности жизни, и наибольшая летальность регистрируется в ранние сроки после начала диализной терапии [245; 357]. Исследование Neovius M. et al. (2014), проведенное в Швеции, с включением 4249 пациентов среднего возраста 66 лет с 4 и 5 стадиями ХБП выявило, что смертность

пациентов на диализе выше, чем при 4 стадии ХБП [291]. Murray A.M. et al. (2013) приводят данные о повышенном риске инсультов у пожилых людей при начале диализа [258]. Некоторые авторы призывают при принятии решения о начале диализной терапии у данной категории больных учитывать их исходное функциональное состояние и сопутствующую патологию [238; 369].

Для трансплантации почки у пациентов старческого возраста чаще всего имеются противопоказания [85]. Пятилетняя выживаемость после аллотрансплантации трупной почки среди реципиентов в возрасте старше 65 лет ниже, чем в более молодом возрасте и составляет 61 % [273]. Учитывая вышеизложенные данные, в литературе обсуждается стратегия максимально длительного консервативного лечения и бездиализного ведения пациентов старческого возраста с ХБП [162; 322]. Часть авторов рекомендует применять у пациентов старших возрастных групп с ХБП в связи с наличием у них большого количества сопутствующих заболеваний индивидуальный пациент-ориентированный подход вместо стандартного болезнь-ориентированного подхода, так как безопасность и эффективность многих вмешательств у них неизвестны из-за исключения их из большинства исследований [149; 298].

Не вызывает сомнения, что ранняя диагностика ХБП и ее осложнений, определение особенностей ее течения и риска быстрого прогрессирования в старческом возрасте необходимы для своевременного лечения, использования возможностей нефропротективной терапии, оценки риска ССО и их профилактики, выбора тактики лечения сопутствующей патологии.

1.2 Осложнения хронической болезни почек у пациентов старших возрастных групп

1.2.1 Анемический синдром и его влияние на течение сердечно-сосудистой патологии

Одним из наиболее ранних осложнений ХБП является анемия, которая встречается, по данным различных исследователей, у 45-63 % пациентов с

ХБП, возрастая по частоте по мере снижения функции почек [313; 350]. Если при 1 стадии ХБП анемия встречается в 8,4 % случаев, при 3Б и 4 ст. ХБП - в 44 % случаев, то при 5 стадии – в 53,4 % случаев [111]. Анемия при ХБП обусловлена дефицитом эндогенного эритропоэтина (ЭПО), вырабатываемого почками, уменьшением продолжительности жизни эритроцитов, дефицитом железа, в том числе и функциональным. Дефицит железа наблюдается уже при 3 стадии ХБП [47]. Stancu S. et al. (2010) при обследовании 100 пациентов среднего возраста 62 года с 3-5 стадиями ХБП выявили абсолютный дефицит железа в 31% случаев [349]. Последние исследования показывают, что нарушения в балансе железа могут быть вызваны повышением уровня гепсидина, секретируемого преимущественно гепатоцитами [142]. Анемия при ХБП, как правило, является нормохромной и нормоцитарной, однако при абсолютном дефиците железа заметно повышается содержание гипохромных эритроцитов (более 10 %).

У пациентов старческого возраста наблюдается сочетание нефрогенной анемии с возрастным снижением гемоглобина, с дефицитом витамина В₁₂, фолиевой кислоты, с анемией на фоне длительного применения некоторых ИАПФ, способных влиять на процессы костномозгового кроветворения, с анемией хронических состояний и необъяснимой анемией [96]. Появлению или прогрессированию анемии может способствовать применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в больших дозах.

Нефрогенная анемия ухудшает сердечно-сосудистый прогноз в связи с развитием тканевой гипоксии, усугублением ишемии миокарда, развитием и прогрессированием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца, снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), ускоряет прогрессирование как ХСН, так и ХБП [47; 84; 112]. Многими авторами подчеркивается важность ранней диагностики и своевременной коррекции анемии при ХБП.

Основными препаратами для лечения нефрогенной анемии в последние годы являются препараты железа и стимуляторы эритропоэза - хорошо изученные ЭПО и недавно разработанный активатор рецепторов ЭПО

длительного действия [49; 95; 166]. Применение препаратов железа является необходимым условием для эффективного лечения анемии перед началом терапии ЭПО и в сочетании с ними [88]. Однако у 10 % пациентов с ХБП описана резистентность к ЭПО, что требует увеличения их дозы [244; 376]. Существует единство мнений среди исследователей при определении нижнего уровня гемоглобина (90 г/л) для начала терапии ЭПО на додиализных стадиях ХБП. При уровне гемоглобина ниже 100 г/л к назначению ЭПО большинство исследователей рекомендуют подходить индивидуально [311]. Вопрос о целевом уровне гемоглобина на фоне терапии ЭПО является до сих пор нерешенным, несмотря на большое количество исследований [95]. В рекомендациях KDIGO (2012) в качестве цели для достижения эффекта терапии анемии указывается уровень гемоглобина равный 115 г/л, в комментариях Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) указывается целевой уровень гемоглобина равный 110 г/л [262; 267]. Ряд исследований показал более высокую эффективность у пожилых пациентов с ХБП для снижения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и толщины стенки ЛЖ достижения уровня гемоглобина в пределах 110-130 г/л, чем уровня гемоглобина от 90 до 110 г/л [216]. Подтверждено, что терапия ЭПО ведет к уменьшению ГЛЖ и снижает риск ССЗ у больных на преддиализных стадиях ХБП [215; 299]. Получены данные, что длительное поддержание целевых уровней гемоглобина в пределах 110-130 г/л на фоне стимуляторов эритропоэза у пожилых пациентов с ХБП может задержать прогрессирование почечной недостаточности при сравнении с достижением уровня гемоглобина 90-110 г/л [250]. Однако, полная коррекция анемии у пациентов с ХБП не всегда позволяет сократить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смерти. Не вызывает сомнения тот факт, что коррекция анемии улучшает качество жизни пациентов с ХБП [88; 366], но по данным проведенного в Италии исследования SONDA (Survey Of Non-Dialysis outPatients) целевые значения гемоглобина не всегда достигаются [179].

Вызывают интерес данные мета-анализа 27 рандомизированных исследований (РИ) применения ЭПО у пациентов с ХБП, включивших 10452 участников, показавшего, что достижение высоких уровней гемоглобина было связано с повышенным риском развития инсульта, АГ, тромбозом сосудистого доступа у пациентов с ХБП при не всегда понятных механизмах этих осложнений [285]. Locatelli F. et al. (2010) приводят данные многоцентрового плацебо-контролируемого исследования TREAT (Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy study) о более высокой частоте смерти от злокачественных новообразований, венозных и артериальных тромбозов у пациентов с ХБП при достижении уровня гемоглобина 130 г/л на фоне терапии стимуляторами эритропоэза [361]. Данные о росте летальности от онкологической патологии при лечении анемии эритропоэз - стимулирующими препаратами приводятся и другими авторами [311], часть из которых считает возможной стимуляцию роста опухоли за счет стимуляции ангиогенеза на фоне применения ЭПО. С учетом этих данных появились рекомендации - у пациентов с существующей онкологической патологией и онкологическим анамнезом принимать решение о начале терапии ЭПО с осторожностью, а в случае их назначения применять минимальные дозы препаратов [267]. Будет логичным предположить, что у пациентов старческого возраста с ХБП в сочетании с ССЗ вероятность развития осложнений при применении стимуляторов эритропоэза значительно выше. Однако, исследований среди больных старческого возраста с ХБП о распространенности анемии, показателях анемического синдрома, применении ЭПО крайне мало в зарубежной и отечественной литературе [84].

1.2.2 Нарушения фосфорно-кальциевого обмена и их влияние на сердечно-сосудистую патологию

Нарушения минерального обмена при ХБП - это повышение концентрации фосфатов вследствие снижения их экскреции почками, компенсаторное

повышение уровня ПТГ, снижение продукции кальцитриола, гипокальциемия, развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [26; 50; 137; 263]. Важную роль в метаболизме кальция и фосфора играет наиболее активная форма витамина D – 1,25 (ОН)₂ витамин D – кальцитриол, синтез которого в почках осуществляется при помощи фермента 1- α -гидроксилазы. Недавно был открыт регулятор гомеостаза фосфатов - фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23), который помогает поддерживать нормальный уровень фосфата у пациентов с заболеваниями почек, стимулирует его экскрецию с мочой, ингибирует синтез кальцитриола за счет влияния на 1- α -гидроксилазу, угнетает секрецию ПТГ в паращитовидных железах [13; 23; 235]. Повышение уровня ФРФ-23 регистрируется при ХБП гораздо раньше, чем повышение уровня фосфатов и ПТГ [180; 236]. Ко-рецептором для ФРФ-23 является трансмембранная форма белка Klotho, продукция которого снижается при ХБП. Циркулирующая растворимая форма Klotho является многофункциональным белком, играет нефро-кардиопротективную роль, концентрация ее снижается при старении [51; 252]. Ген Klotho был выявлен в 1997 году, возможности его применения при диагностике и лечении ХБП активно изучаются в последние годы. Не до конца изучена роль фетуина – А, синтезируемого в печени и участвующего в регуляции сосудистой кальцификации [293; 294].

Нарушения минерального обмена не всегда вовремя диагностируются у пациентов с ХБП. Многие авторы считают, что нарушения обмена кальция и фосфатов появляются при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², а при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² они становятся стойкими [281]. Часть авторов показали, что нарушения минерального обмена (повышение уровня ПТГ, снижение уровня кальцитриола, фосфата) начинают регистрироваться уже при 2 стадии ХБП у пациентов среднего возраста 52 года [83].

Нарушения минерального обмена при ХБП ведут к развитию кальцификации медиа артерий, кальцинозу клапанов сердца, миокардиальному фиброзу, ГЛЖ сердца, что повышает сердечно-сосудистый риск [50; 90; 135; 194; 241; 263; 378; 379]. Проведенные исследования показали, что сосудистая

кальцификация развивается задолго до появления лабораторных признаков нарушения фосфорно-кальциевого обмена, при нарастании стадии ХБП наблюдается постепенное развитие кальцификации аорты, коронарных артерий [16; 129; 257; 334; 353]. Опубликованы данные исследования среди больных среднего возраста 70 лет с ХБП, не имеющих ССЗ, что увеличение фосфата крови на 1 мг/дл связано с увеличением распространенности атеросклероза коронарных артерий на 21 %, кальциноза аортального клапана (АК) на 25 %, кальциноза митрального клапана (МК) – на 62 % [138]. Зависимость степени кальциноза сосудов и клапанов сердца, ГЛЖ от уровня витамина Д, интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) установили Смирнов А.В. и соавт. (2010 г.) при 1-3 ст. ХБП [83]. Несмотря на большое количество исследований, до конца не ясен механизм развития кальцификации клапанов сердца [17].

Раннее выявление минеральных нарушений и их коррекция являются важной составляющей профилактики ССО. В Рекомендациях KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (СКД-МБД) (2009) и Национальных рекомендациях по минеральным и костным нарушениям при ХБП (2010 г.) подчеркивается необходимость измерения сывороточного уровня кальция, фосфора, иПТГ, щелочной фосфатазы, кальцитриола начиная с 3А стадии ХБП [61; 263]. Оптимальные уровни иПТГ для больных с додиализной ХБП в настоящее время не определены. Для выявления сосудистой, клапанной кальцификации и ее оценки в динамике на фоне проводимого лечения рекомендуется проведение эхокардиографического исследования (ЭХОКГ), КТ, рентгенологического обследования, определение жесткости магистральных артерий - измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [61; 180; 222; 263].

Лечение нарушений фосфорно-кальциевого обмена включает, кроме гипофосфатной диеты, применение фосфат-связывающих препаратов (ФСП) (карбонат кальция и не содержащие кальций – севеламер, лантана карбонат), витамина Д и его аналогов (кальцитриол, альфакальцидол), активаторов рецепторов витамина Д (парикальцитол, максакальцитриол), кальцимитетиков

(цинакальцет), повышающих чувствительность рецепторов паращитовидной железы к внеклеточному кальцию, уменьшающих секрецию ПТГ [26; 83; 144; 381]. При наличии сосудистой кальцификации, особенно у пожилых больных, применение кальций-содержащих ФСП и активного витамина D следует избегать [193; 275]. Снижение смертности от всех причин на 22 % при применении не содержащих кальций ФСП по сравнению с применением кальций - содержащих ФСП показал мета-анализ 11 РИ, включивших 4622 пациентов [217]. Фомин В.В. и соавт. (2013) считают, что ФСП севеламер обладает органопротективным действием, и лечение минеральных нарушений способствует нефропротекции [89]. Исследование PRIMO (Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure Induced Cardiac Morbidity) с участием 227 пациентов показало снижение ССО при применении селективного активатора рецепторов к витамину D2 парикальцитола для лечения ВГПТ у больных с додиализными стадиями ХБП [288]. Исследования отечественных авторов выявили уменьшение ГЛЖ при применении парикальцитола и его нефропротективные возможности [48; 75]. Вопрос о связи повышения фосфата крови и иПТГ с увеличением смертности больных с ХБП до настоящего времени остается спорным [145; 343; 344]. Не вызывает сомнения необходимость дополнительных исследований о связи минеральных нарушений при ХБП с сердечно-сосудистой патологией и неблагоприятными исходами у пациентов старших возрастных групп.

1.3 Дислипидемия при хронической болезни почек и гиполипидемическая терапия

Несмотря на приводимые доказательства влияния ХБП на развитие ССЗ, механизмы их развития и быстрого прогрессирования при ХБП до конца не выяснены. Многие исследователи видят причину развития ССЗ при ХБП в ускоренном развитии атеросклероза артерий при наличии атерогенной дислипидемии, дисфункции эндотелия сосудов, оксидативного стресса [79; 172; 178]. Системная дисфункция эндотелия является патогенетическим звеном

как атеросклероза, так и ХБП. Данные исследований подтверждают, что частота выявления, распространенность и нестабильность атеросклероза коронарных артерий увеличивается при снижении СКФ [174]. Так, при проведении КТ пациентам с ХБП значимый стеноз коронарных артерий выявлялся в 48 % случаев, с наибольшей распространенностью при 4 стадии [279]. Olechnowicz-Tietz S. et al. (2013) выявили при коронарографии у больных с СКФ ниже 54 мл/мин/1,73 м² стеноз трех коронарных артерий [367]. Частота атеросклеротического поражения сонных артерий также увеличивается при нарастании тяжести ХБП [360]. Но есть мнение, что патогенез атеросклероза отличается у больных с нарушением функции почек в сравнении с общей популяцией [339].

Согласно рекомендациям KDIGO (2009), пациентам с 3А-5 стадиями ХБП должна назначаться гиполипидемическая терапия или в виде монотерапии статинами, или в виде комбинации статина и эзетимиба для профилактики ССО. Результаты исследований применения статинов у пациентов на додиализных стадиях ХБП показали их эффективность в предотвращении ССО, снижении сердечно-сосудистой и общей смертности, а также их безопасность [39; 347; 354]. Hou W. et al. (2013) опубликовали данные мета-анализа РИ применения статинов, проведенных в Европе, Северной Америке и в некоторых странах Азии, Африки, включивших 48429 пациентов с ХБП в возрасте от 42 до 73 лет, который показал, что терапия статинами ведет к снижению на 23 % основных ССО, на 18 % - коронарных событий и на 9 % - сердечно-сосудистой и общей смертности, не влияя на течение почечной недостаточности [218]. Geng Q. et al. (2014) приводят данные мета - анализа влияния статинов на функцию почек и утверждают, что статины замедляют снижение СКФ и прогрессирование протеинурии [286]. При тяжелой дислипидемии подчеркивается эффективность комбинации статина и эзетемиба, доза последнего не зависит от СКФ [39]. Baigent C. et al. (2011) опубликовали результаты исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection), включившего 9270 пациентов с ХБП в возрасте 40 лет и старше без указаний

в анамнезе на инфаркт миокарда (ИМ) или коронарную реваскуляризацию, рандомизированных на терапию симвастатином в дозе 20 мг и эзетемибом в дозе 10 мг в день по сравнению с плацебо, которые показали, что комбинированная терапия снижает риск развития ССО (коронарная смерть, ИМ, инсульт) по сравнению с плацебо на 17% и является безопасной у лиц с 3А-5 стадиями ХБП [365]. Данных о проведении РИ применения гиполипидемических препаратов у пациентов с ХБП старше 80 лет в доступной отечественной и зарубежной литературе мы не нашли.

1.4 Агрегационная функция тромбоцитов при хронической болезни почек в старческом возрасте

Проведенные исследования установили, что у пациентов с ХБП имеются нарушения функции тромбоцитов, которые проявляются как тромбозами, так и геморрагическими явлениями [127]. Склонность к повышению спонтанной и стимулированной агрегации тромбоцитов выявлена при физиологическом старении [29]. В существующих Национальных рекомендациях (2013 г.) подчеркивается, что профилактика ССО, в том числе при наличии ССЗ у пациентов с ХБП, включает обязательное применение антиагрегантов [59; 60].

Известно, что основные ССО – инсульт и ИМ, развиваются в результате артериальных тромбозов на фоне атеросклероза артерий. В образовании тромба и росте атеросклеротической бляшки имеют значение повышение активности тромбоцитов, их адгезия к сосудистой стенке, усиление их агрегации. Агрегация тромбоцитов активируется под действием тромбоксана А₂, освобождаемого под действием тромбина, аденозиндифосфата (АДФ), биогенных аминов, в частности адреналина и норадреналина, коллагена, фактора Виллебранда. Ацетилсалициловая кислота (АСК) снижает синтез тромбоксана, тормозит агрегацию тромбоцитов. Эффективность АСК при профилактике ССО установлена, но данные некоторых исследований говорят о том, что эффект применения дезагрегантов для профилактики сердечно - сосудистых событий

может отличаться у лиц с ХБП [126]. Часть исследователей выявили более высокую частоту резистентности к АСК у пациентов с ХБП [128].

В 2010 году Jardine M.J. et al. опубликовали результаты РИ по применению АСК у 18790 участников пожилого возраста с ХБП из 26 стран Европы, Азии и Америки, которые показали, что терапия АСК у больных гипертонической болезнью (ГБ) с ХБП ведет к снижению основных сердечно-сосудистых событий и смертности при сравнении с больными ГБ и нормальной функцией почек, но абсолютный риск кровотечений был выше у пациентов с ХБП [127]. В последние годы были опубликованы данные мета-анализов результатов РИ по применению дезагрегантов у лиц с ХБП, которые показали, что преимущества их применения при начальных стадиях ХБП неопределенные и перевешиваются опасностью тяжелых кровотечений [114; 219]. Одним из факторов риска кровотечений считается возраст старше 60 лет [101], следовательно, при применении дезагрегантов для профилактики ССО у пациентов старческого возраста с ХБП следует в первую очередь учитывать риск кровотечений и проводить их профилактику.

1.5 Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы

Двунаправленное взаимодействие между острыми или хроническими нарушениями функции сердца и почек с установлением причинно-следственных связей носит название КРС, при котором патология сердца и почек отягощают течение каждой, ускоряют прогрессирование заболевания и развитие неблагоприятных исходов [153; 283; 319; 338]. КРС 1 типа (острый КРС) характеризуется внезапным ухудшением сердечной деятельности (острый коронарный синдром, кардиогенный шок, декомпенсация ХСН), приводящим к ОПП. Острая декомпенсация ХСН на фоне врожденной или приобретенной патологии сердца приводит к дисфункции почек в 24-47 % случаев [34; 223; 300]. При ИМ почти у половины пациентов развивается ОПП [28]. При проведении аорто-коронарного шунтирования ОПП развивается в 30 %

случаев. В последние годы возрастает частота контраст-индуцированного ОПП при проведении коронарной ангиографии [52; 190]. ОПП определяется при увеличении креатинина на 26,5 мкмоль/л выше исходного уровня в течение 48 часов, повышении уровня цистатина С [208; 270]. При КРС 2 типа (хроническом КРС) длительно существующая патология сердца, ХСН или повторные приступы декомпенсации сердечной недостаточности приводят к развитию или прогрессированию ХБП [97; 98; 105]. При ХСН на фоне гипоперфузии почек развиваются нейрогормональные нарушения - повышение продукции вазоконстрикторов и/или высвобождение эндогенных вазодилататоров (натрийуретических пептидов, оксида азота). Функция почек может ухудшаться вследствие терапии ХСН [38; 302]. Изучению взаимоотношений ХБП и декомпенсированной ХСН посвящено много работ [8; 46; 76; 98].

КРС 3 типа (острый ренокардиальный синдром) – это резкое ухудшение функции почек при острой ишемии почек, гломерулонефрите, острой обструкции мочевыводящих путей, остром канальцевом некрозе, пиелонефрите, которое приводит к острой сердечной дисфункции – острой сердечной недостаточности, АГ, аритмии, ишемии миокарда [157]. О КРС 4 типа (хроническом ренокардиальном синдроме) говорят в случаях возникновения на фоне первичной ХБП (хроническое заболевание клубочков или аутосомно-доминантное заболевание почек) ухудшения сердечной функции (ГЛЖ, систолической и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ), повышенного риска ССЗ и ССО – ИБС, ИМ, ХСН, инсульта [158; 159; 160; 282]. КРС 5 типа развивается при системной патологии (сепсисе, сахарном диабете, системных заболеваниях соединительной ткани, амилоидозе, саркоидозе), приводящей к сочетанной почечной и кардиальной патологии.

Определение 1 и 3 типов КРС, связанных с острой патологией сердца или почек не представляет трудностей. У пациентов старших возрастных групп зачастую невозможно выявить причинно-следственную связь между хронической патологией почек и хронической сердечно-сосудистой патологией. Это состояние зарубежные исследователи рекомендуют классифицировать как КРС 2/4 типа

[223]. Отечественные авторы в этом случае предлагают выделять второй подтип КРС 2 и 4 типов [97]. Патологические механизмы взаимодействия сердца и почек, особенно у пациентов старших возрастных групп, выяснены не полностью, несмотря на активное изучение.

1.6 Особенности сердечно - сосудистой патологии у пациентов, страдающих хронической болезнью почек

1.6.1 Артериальная гипертензия при хронической болезни почек и антигипертензивная терапия

Ведущую роль в развитии ХБП отводят АГ, вызывающей изменения не только в клубочковом аппарате почек, но и в тубулоинтерстициальном аппарате по типу фиброза [6; 12]. Распространенность АГ в общей популяции многих стран достаточно высока, достигая 20-30%. В нашей стране в 2012 г. распространенность АГ среди взрослого населения составила около 46 % [68]. Есть мнение, что у 4-15 % больных с АГ выявляется гипертензивная нефропатия [5]. Получено подтверждение, что повышение САД на каждые 10 мм рт.ст. выше уровня 120 мм рт. ст. связано с увеличением на 6 % риска развития ХБП [326]. АГ является и причиной, и следствием ХБП. По данным исследования KEEF распространенность АГ среди пациентов с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² составляет около 90 % [254]. Резистентная к терапии АГ, когда гипотензивная терапия включает 3-4 и более препаратов, по результатам суточного амбулаторного мониторирования АД у пациентов пожилого возраста с 2-5 стадиями ХБП достигает 35 %, что приводит к увеличению риска неблагоприятных сердечно - сосудистых и почечных исходов вне зависимости от уровня протеинурии [312].

Вопрос о целевом уровне АД остается открытым применительно к пациентам старческого возраста с ХБП. В существующих рекомендациях KDIGO 2012 года, комментариях к ним KDOQI, рекомендациях рабочей группы European Renal Best Practice (ERBP) для пациентов с недиабетической ХБП и

альбуминурией менее 30 мг/сутки указан целевой уровень АД равный и ниже 140/90 мм рт. ст., при альбуминурии более 30 мг/сутки - равный или ниже 130/80 мм рт.ст. Для пациентов в возрасте старше 80 лет предлагается ориентироваться на уровень ниже 140/90 мм рт.ст. и применять индивидуальный подход, учитывая сопутствующие ССЗ и частые ортостатические реакции, связанные с повышенной артериальной жесткостью [106; 265; 268; 355]. В клинических рекомендациях по АГ (2013 г.) в качестве цели для снижения АД у пациентов пожилого возраста указывается уровень САД ниже 140 мм рт.ст., а уровень ДАД - не ниже 70 мм рт.ст. для предотвращения кардиальной и церебральной ишемии [22; 77]. Необходимость индивидуального подхода при лечении АГ у лиц старших возрастных групп подчеркивают и многие другие исследователи [25; 237]. Достижение целевого уровня АД способствует нефропротекции, а недостаточный контроль АД - одна из причин прогрессирования ХБП и развития неблагоприятных сердечно - сосудистых исходов [66; 359; 373]. Несмотря на прием лекарственных препаратов, контроль АГ у больных пожилого и старческого возраста обычно недостаточный, и только менее одной трети из них достигают целевого уровня АД [237; 248; 253; 332]. Больные старших возрастных групп нередко имеют низкую приверженность к лечению [99].

Известно значение высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии АГ при ХБП. Активация РААС приводит к ремоделированию миокарда, сосудов, почечной ткани. Закономерно, что основными препаратами при лечении АГ у большинства пациентов с ХБП являются препараты, блокирующие РААС - ИАПФ, блокаторы АТ₁ рецепторов ангиотензина-II (БРА) и прямой ингибитор ренина (ПИР) [36; 64; 265]. Признано нефропротективное действие ИАПФ и БРА, которое связывают со снижением системного и внутриклубочкового давления, снижением протеинурии, антифибротическими эффектами через подавление трансдифференциации эпителиальных и эндотелиальных клеток в миофибробласты [2; 70]. Данные по применению ПИР при ХБП недостаточны

и противоречивы. Часть исследований установила высокую эффективность пока единственного представителя ПИР алискирена при контроле АД у пациентов с ХБП [290; 348]. Другие исследователи при проведении РИ применения алискирена и амлодипина у пациентов с ХБП и резистентной АГ не выявили преимуществ в антигипертензивной активности ПИР перед дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов (БКК) [214]. При проведении антигипертензивной терапии у больных с ХБП возникает необходимость в комбинации двух и более гипотензивных препаратов, с включением, кроме ИАПФ или БРА, тиазидовых диуретиков, недигидропиридиновых БКК, обладающих нефропротективными эффектами, альфа-адреноблокаторов (ААБ) и бета-адреноблокаторов (БАБ), агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР) [4; 220; 268].

Следует учесть, что большая часть пациентов с ХБП и лица старческого возраста до недавнего времени исключались из исследований гипотензивных препаратов из-за возможного влияния снижения СКФ на профиль безопасности препаратов [36]. Впервые пациенты 80 лет и старше были включены в известное исследование HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) по сравнению с плацебо гипотензивных препаратов – индапамида (ИН) и периндоприла, в которое все же не вошли пациенты с уровнем креатинина сыворотки крови выше 170 мкмоль/л, поэтому его результаты не могут быть применены ко всем пациентам с ХБП [370]. Терапия ИАПФ и БРА у пациентов с ХБП может привести к обратимому ухудшению функции почек и развитию гиперкалиемии, особенно в пожилом возрасте при наличии возрастного снижения активности ренина и альдостерона, а также при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73м² [371]. Риск гиперкалиемии увеличивается при сочетании ИАПФ и БРА. McAlister F.A. et al. (2011), сравнивая комбинированную терапию ИАПФ и БРА с монотерапией этими препаратами у 32312 пациентов среднего возраста 76 лет с АГ, показали повышенный риск нарушения функции почек и гиперкалиемии при комбинированной терапии [368]. В исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With

Ramipril Global Endpoint Trial) применение двойной блокады РААС (ИАПФ - рамиприл и БРА - телмисартан) у более 5600 пациентов с ХБП не привело к снижению сердечно-сосудистых и почечных исходов по сравнению с монотерапией этими препаратами [147; 161]. По данным Николаева А.Ю. и Ермоленко В.М. (2010 г.) при монотерапии БРА и ИАПФ часто не удается достигнуть целевых уровней АД, но комбинация их у пожилых пациентов должна проводиться под контролем функции почек [64]. Необходим контроль функции почек и уровня калия крови и при монотерапии блокаторами РААС у пациентов старших возрастных групп с АГ и ХБП [36; 340]. Проведение эффективной и безопасной антигипертензивной терапии у пациентов старческого возраста с ХБП является актуальной, сложной и до конца неразрешенной проблемой.

1.6.2 Характеристика жесткости артерий при хронической болезни почек и оценка сердечно – сосудистого риска по показателям жесткости артерий

Связь повышения артериальной жесткости с возрастом подтверждена в 2005 г. в широко известном Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study), а затем и другими исследователями [195; 328]. Установлено, что с возрастом в стенке эластических сосудов происходит структурная перестройка, которая заключается в пролиферации клеток гладкой мускулатуры артериальной стенки, увеличении в ней содержания коллагена и уменьшении эластина, формировании медиального фиброза [45; 72; 100]. Доказана связь артериальной жесткости и с АГ [73]. Получены также данные, что артериальная система жестче у пожилых женщин, чем у мужчин того же возраста [327]. Бойцов С.А. (2009 г.) считает, что причинами повышения жесткости стенок эластических сосудов являются не только возраст, но и механическая усталость, генетически обусловленные свойства эластических и коллагеновых волокон [9].

Оттева Э.Н. и соавт. (2012 г.) подчеркивают, что единого мнения о влиянии различных факторов риска на артериальную ригидность нет [3].

Опубликованы данные исследования Rotterdam study о связи артериальной ригидности с нарушениями функции почек у лиц пожилого возраста [136]. Установлена связь артериальной жесткости с функцией почек, наиболее заметная при 3 и 4 стадиях ХБП, с повышением цистатина С у пожилых больных [117; 118; 123; 199; 362]. Большинство исследователей связывают повышение жесткости артерий при ХБП с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, приводящими к сосудистой кальцификации и изменениям в меди артерий [152; 345].

Одним из методов определения артериальной жесткости является измерение СРПВ [45]. «Золотым стандартом» является измерение каротидно-фemorальной СРПВ, наиболее часто используемой в исследованиях. В последние годы для определения сосудистой жесткости применяется не инвазивная методика лодыжечно-плечевой сфигмографии (ЛПС). При ЛПС определяются показатели жесткости артерий: лодыжечно-плечевая СРПВ (ЛП СРПВ) и индексы – лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), индекс аугментации (АИ), или прибавки, характеризующий амплитуду отраженной волны. Связь показателя СРПВ с возрастом и АД продемонстрирована в работах многих авторов [9; 73; 74; 124; 164]. Liu I.T. et al. (2013) представили доказательства зависимости ЛПСРПВ от возраста и от СКФ при обследовании 1251 пациента 60 лет и старше, расценивая показатель ЛПСРПВ выше 14 м/сек, как высокий [287]. Другие исследователи считают, что СРПВ у пожилых пациентов зависит не от жесткости артерий, а от симпатического влияния на артерии [27]. Tholen S. et al. (2013) при обследовании пациентов пожилого возраста с ХБП выявили нарастание СРПВ на 1,1 м/с в течение года, которое зависело больше от САД, чем от снижения функции почек за 1 год [321]. Следовательно, интерпретация повышения сосудистой жесткости у пациентов старческого возраста с ХБП и АГ может вызвать определенные трудности.

Известно влияние жесткости артерий на сердечно-сосудистые исходы при ИБС, АГ [15]. Получены убедительные данные о роли показателей жесткости артерий (СРПВ, ЛПИ, АИ) в прогнозировании ССЗ и смертности у пациентов среднего и пожилого возраста с додиализными стадиями ХБП [116; 150]. Опубликованы данные исследований о связи повышенной жесткости сонных артерий с риском развития ТПН, но не доказано, что сосудистая кальцификация у преддиализных пациентов является предиктором смертности [122; 143].

Учитывая участие многих факторов в повышении артериальной жесткости при ХБП, изучаются и требуют дальнейшей разработки варианты терапевтических мероприятий, направленных на ее снижение, которые включают коррекцию минеральных нарушений с помощью ФСП, витамина D, гиполипидемическую и гипотензивную терапию [221]. Вопросы изменения артериальной жесткости у больных старческого возраста с ХБП, ее связи с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и роли в прогнозировании ССО освещены в литературе недостаточно.

1.6.3 Структурно-функциональные изменения сердца, нарушения ритма сердца и проводимости при хронической болезни почек

Установлено, что уже на ранних стадиях ХБП происходят изменения в миокарде – миокардиальный фиброз, кальциноз АК, МК, приводящие в итоге к ДД и систолической дисфункции (СД) ЛЖ сердца, развитию ГЛЖ, ремоделированию миокарда ЛЖ [86; 156; 169]. Факторами, обуславливающими развитие ГЛЖ в популяции больных ХБП, большинство авторов считают артериальную кальцификацию, систолическую АГ, анемию [155]. Park M. et. al. (2012) установили увеличение частоты выявления ГЛЖ при нарастании стадии ХБП: при 1-2 стадиях ХБП ГЛЖ регистрировалась у 32 % пациентов, при 3А стадии – у 48 %, при 3Б стадии – у 57 %, при 4 стадии – у 75 % пациентов [140]. Данные исследования REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in

Systolic Left vEntricular Dysfunction study) показали ухудшение функции ЛЖ у пациентов с ХСН 1 и 2 функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² [169]. Однако, описаны и возрастные изменения сердца - ГЛЖ, в развитии которой играет роль повышение артериальной жесткости крупных артерий, кальцификация преимущественно АК, выявляемая у трети лиц старше 70 лет [21]. Чипигина Н.С. и соавт. (2011) выявили у больных пожилого возраста высокую частоту кальциноза МК [31].

У больных с ХБП проведенными исследованиями установлена высокая частота аритмий. Причинами нарушений ритма у данной категории больных большая часть исследователей считает наличие миокардиального фиброза, ГЛЖ, ДД ЛЖ, увеличение размеров и изменения миокарда левого предсердия (ЛП), кальцификацию МК и АК, нарушение вегетативной регуляции, гиперволемию, электролитные сдвиги. Установлено, что одной из причин увеличения ЛП является ДД ЛЖ, при которой нарушается способность миокарда к расслаблению, повышается конечное диастолическое давление ЛЖ, что ведет к гемодинамической перегрузке и дилатации ЛП. Из электролитных нарушений при ХБП наиболее значима гиперкалиемия, развитию которой может способствовать проводимая гипотензивная терапия. Espinel E. et al. (2013) утверждают, что при снижении СКФ до 20 мл/мин/1,73м² частота гиперкалиемии достигает 42 %, и на ее фоне возникают тяжелые аритмии, приводящие к смертельному исходу [335].

Наиболее частым нарушением ритма при ХБП является фибрилляция предсердий (ФП), которая встречается, по некоторым данным, в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции [87; 93; 171; 189]. Ananthapanyasut W. et al. (2010) при обследовании 1010 пациентов с додиализными стадиями ХБП выявили ФП у 21,2 % больных, а среди пациентов с ХБП в возрасте 80 лет – у 45,8% больных. Пациенты с ФП в сравнении с пациентами без ФП имели больший диаметр ЛП, меньший показатель фракции выброса (ФВ) ЛЖ, имели

СД ЛЖ и одинаковую частоту ГЛЖ [315]. В других исследованиях у пациентов старше 70 лет с 3 ст. ХБП ФП выявлялась в 25 % случаев [170].

Dobre M. et al. (2012) при наблюдении в течение более 10 лет за 1192 пациентами среднего возраста $74,7 \pm 6,2$ лет с ХБП выявили высокую частоту наджелудочковых нарушений ритма, АВ-блокад 1 степени, изменений при электрокардиографии (ЭКГ) - удлинение интервалов QT, ST-T, нарушение внутрижелудочковой проводимости, которые прогнозируют неблагоприятные сердечно - сосудистые исходы [211]. Drawz P.E. et al. (2013) доказали, что вариабельность ритма сердца является предиктором смертности при хроническом заболевании почек [249]. Желудочковые аритмии также часто регистрируются у пациентов с ХБП, и основной причиной злокачественных желудочковых аритмий у них считается ишемия миокарда [173]. Часть исследователей утверждает, что у больных ХБП очень высока частота внезапной смерти, связанной с повышенным риском аритмии [383]. Учитывая высокую частоту нарушений ритма у пациентов с ХБП, весьма актуальными являются вопросы их раннего выявления и проведения антиаритмической терапии.

Вопросам ремоделирования сердца у пациентов на додиализных стадиях ХБП исследователями уделяется внимания меньше, чем у пациентов на гемодиализе [10; 132]. Исследований по изучению кардиогемодинамики и ремоделирования сердца у пациентов старческого возраста с додиализными стадиями ХБП недостаточно как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Данных об исследованиях нарушений ритма сердца и проводимости у пациентов старше 80 лет с додиализными стадиями ХБП в отечественной литературе мы не нашли, недостаточно их и в зарубежной литературе.

1.7 Прогнозирование течения почечной недостаточности, сердечно – сосудистых осложнений и риска смерти при хронической болезни почек

В связи с широким распространением ХБП в общей популяции становятся актуальными вопросы прогнозирования ее возникновения, течения,

развития ССО и неблагоприятных исходов. В последние годы в практической медицине для улучшения эффективности медицинской помощи стали часто использоваться модели прогнозирования, которые разрабатываются по результатам проспективных исследований. Однако, проспективные исследования среди больных с ХБП включают чаще всего лиц пожилого и более молодого возраста [154; 307; 308]. Так, Hallan S.I. et al. (2009) предложили модель предсказания 5-летнего высокого риска развития умеренной и тяжелой ХБП на амбулаторном этапе на основании данных анамнеза, разработанную на лицах в возрасте 35-74 лет без признаков ХБП [185]. Предложены модели прогнозирования развития ХБП, прогрессирующей ХБП и ТПН на основании показателей возраста, СКФ, САД, С-реактивного белка, экскреции альбумина с мочой [121; 204; 205]. Chien K.L. et al. (2010) разработали модель прогнозирования возникновения ХБП в течение ближайших 4 лет в виде системы баллов, включив в нее переменные: ИМТ, ДАД, сахарный диабет, инсульт в анамнезе, уровень мочевой кислоты, глюкозы крови после приема пищи, гликозилированного гемоглобина, протеинурии равной 100 мг/дл и выше, возраст, на пожилой и старческий возраст приходится максимальное количество баллов [120]. Drawz P.E. et al. (2013) разработали модель для оценки риска развития ТПН в течение года у пациентов 65 лет и старше, включив в нее такие факторы риска, как возраст, ХСН, САД, уровень калия и альбумина [125]. Одни авторы считают фактором прогрессирования ХБП уровень САД выше 130 мм рт.ст. [146], другие - гиперхолестеринемию, третьи - не подтверждают роли гиперхолестеринемии в прогрессировании ХБП [131].

Среди предикторов сердечно-сосудистого риска и смертности ведущие позиции занимает снижение СКФ. Связь снижения СКФ на 10 мл/мин/1,73м² с увеличением риска ИМ на 32 % была показана в одном из первых исследований популяции здоровых пожилых людей - Rotterdam study в 2005 году [330]. Получены доказательства, что снижение СКФ предсказывает ССО и смерть в группе пациентов с АГ [11]. Исследование, проведенное в Италии среди лиц пожилого возраста с низким сердечно-сосудистым риском MATISS

Study (Estimated Glomerular Filtration Rate, All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases Incidence in a Low Risk Population) показало, что умеренное снижение СКФ связано с развитием ССЗ и общей смертностью [226]. Проспективное исследование, длившееся около 11 лет, включившее пациентов до 75-80 лет, доказало повышение сердечно – сосудистого риска при СКФ ниже 60-70 мл/мин/1,73 м² [176]. Stengel B. et al. (2011) констатировали самую высокую смертность от всех причин и ССО у лиц в возрасте старше 65 лет при снижении СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² [224]. Roderick P.J. et al. в 2009 г. опубликовали данные наблюдения в течение 7,3 лет за 15336 пациентами 75 лет и старше, проживавших в Великобритании, у которых риск смерти от всех причин в сравнении с лицами с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² составил 1,13 для группы с СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м², 1,69 для группы с СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² и 3,87 для группы с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² [177]. Одной из причин внезапной сердечной смерти и ИМ у женщин с ИБС в постменопаузе Deo R. et al. (2011) называют снижение СКФ ниже 40 мл/мин/1,73 м² [333]. Часть исследователей считает лучшим предиктором неблагоприятных исходов показатель СКФ по формуле СКД-ЕРІ cr, чем по уравнению MDRD [187], другие исследователи лучшим предиктором прогрессирования ХБП и общей смертности считают показатель СКФ по СКД-ЕРІ cr+cys [201; 364]. Прогностическое значение имеет и темп снижения СКФ [323]. Потеря в год более 5 мл/мин/1,73 м² расценивается как быстрое прогрессирование ХБП и ведет к более высокому риску общей смертности [269]. Высокий риск смертности определен и при быстром нарастании СКФ [168].

Зависимость риска ССО от альбуминурии в общей популяции показало исследование PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease study), проведенное в Нидерландах [225; 310]. Hemmelgarn B.R. et al. (2010) установили, что более высокий уровень протеинурии увеличивает риск смертности, ИМ и прогрессирования почечной недостаточности, ассоциированных с определенным уровнем СКФ [325]. Большинство авторов считают независимыми предикторами

ССО и смертности, в том числе у пожилых людей, и протеинурию, и снижение СКФ, причем чаще всего указывается уровень СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² [108; 133; 134; 139; 242; 277]. Warnock D.G. et al. (2010) наблюдали увеличение более чем в 2 раза риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов пожилого возраста с ХБП при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² и АСР более 30 мг/г [272].

Получены данные о роли цистатина С в прогнозировании ССО и общей смертности у пациентов среднего и пожилого возраста с ХБП [110; 130; 184; 196; 197; 198]. Rifkin D.E. et al. (2010) создали модель прогнозирования ССО и смерти на основе показателей цистатина С сыворотки крови и альбуминурии [110]. Опубликованы данные о роли нарушений обмена кальция и фосфата при ХБП в развитии ССО и сердечной смерти [344; 358]. Kestenbaum V. et al. (2011) установили у пожилых больных с ХБП, что снижение уровня витамина D ниже 30 нг/мл повышает относительный риск ИМ на 25 %, а повышение уровня иПТГ выше 65 пг/мл связано с 30 % увеличением риска сердечной недостаточности [380]. Связь повышенного уровня ПТГ при ХБП с ССЗ и смертностью находят и другие авторы [304; 363]. Получены доказательства связи повышения ФРФ-23 с развитием и прогрессированием ХБП, развитием ССО и сердечной смерти [234; 301; 341; 342]. Mehrotra R. et al. (2013) при наблюдении в течение 2,3 лет за 10672 больными среднего возраста 71 год со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² не обнаружили связи между уровнем фосфата и общей смертностью [295]. Данные мета-анализа, проведенного Palmer S.C. et al. (2011), показали, что доказательная база для связи между сывороточными уровнями кальция, фосфата, ПТГ и риском смерти и ССО недостаточная [343].

Разработана модель для оценки риска смерти в течение 2 лет у больных 65 лет и старше на основе СКФ по MDRD, оценки когнитивного статуса, приема лекарственных препаратов [104]. Интересна модель прогнозирования риска смерти, разработанная при наблюдении в течение 5 лет за 828 больными в возрасте 80±5,6 лет с СКФ 47±11 мл/мин/1,73 м², включившая показатели возраста, пола, расы, СКФ, АСР, статуса курения, указания в анамнезе на

наличие сахарного диабета, ХСН и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [206]. Для создания математических моделей прогнозирования большинство исследователей применяют регрессионную модель Кокса и логистическую регрессию [324]. На основании последних рекомендаций «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции» (2013 г.) пациент с ХБП определяется в группу высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска [59]. Старческий возраст также является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска.

Безусловно, предлагаемые модели прогнозирования должны быть проверены не только при различных клинических ситуациях, но и на различных этнических группах. Например, модель предсказания риска прогрессирования ХБП, разработанная Tangri N. et al. (2011) на канадской популяции, проверялась на европейской популяции [375]. Вызывают интерес результаты двух систематических обзоров исследований по созданию моделей прогнозирования при ХБП. В одном из них утверждается, что нет необходимости в создании новых моделей [336]. В другом констатируется, что объективная оценка точности моделей затруднена в связи с применением неподходящих методов для их разработки и отсутствием полного описания методики проведенной разработки [183].

Итак, анализ литературных источников показал, что надежных способов предсказания исходов и осложнений уже существующей ХБП с учетом ее сочетания с сердечно - сосудистой патологией у каждого конкретного больного старческого возраста, разработанных на российской популяции в настоящее время нет.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования. Общая характеристика групп больных

В наше проспективное когортное исследование было включено 135 человек в возрасте от 75 до 90 лет (средний возраст $83,2 \pm 0,70$ лет), поступивших на стационарное лечение в ГБУЗ «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» в 2011-2013 г.г., давших письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Объектом исследования явились пациенты с додиализными стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и АГ, из них 69 мужчин (51,1%) и 66 женщин (48,9%). По социальному статусу обследованные пациенты являлись участниками Великой Отечественной войны ($n=90$; 66,7%), ветеранами тыла ($n=32$; 23,7%), ветеранами труда ($n=13$; 9,6%).

Период наблюдения за больными составил, в среднем, $24,2 \pm 0,93$ месяцев (от 1 до 38 месяцев) и состоял из 3 этапов. На первом этапе пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Второй и третий этапы проводились, соответственно, через 12-14 месяцев и через 24-36 месяцев после включения пациентов в исследование и заключались в клинико-лабораторном обследовании, выявлении развившихся за период наблюдения ССО, оценке динамики функции почек и эффективности антигипертензивной терапии. Первичной конечной точкой исследования было наступление летального исхода в результате ССО или ТПН, вторичной конечной точкой было развитие ССО (смертельных и не фатальных) - ИМ, ОНМК; развитие ТПН, в том числе начало гемодиализной терапии.

Материалом для настоящего исследования явились данные клинико-лабораторных, инструментальных исследований, данных медицинских карт стационарных и амбулаторных больных, протоколов вскрытий или данных о выписке свидетельства о смерти умерших пациентов. На проведение

исследования было получено разрешение Комитета по биоэтике при ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 75 лет и старше, наличие 1-4 стадий ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и/или АГ. Диагноз ХБП выставлялся в соответствии с существующими Национальными рекомендациями (2012 г.) при выявлении признаков повреждения почек: патологических изменений в почках при визуализирующих методах исследования, стойком снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², повышенной альбуминурии/протеинурии, изменениях мочевого осадка, электролитных сдвигах в анализах мочи и крови [60]. Структурные изменения в почках выявлялись при УЗИ почек, признаками повреждения почек считались уменьшение размеров почек, снижение кортико-медуллярной дифференцировки, расширение чашечно-лоханочной системы, деформация чашечек, наличие кист, конкрементов. Диагноз ХБП выставлялся также на основании определения суточной протеинурии и АСР в утренней моче при исключении обострения инфекции мочевыводящих путей, расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ ср. Стадии ХБП определялись в соответствии с Национальными рекомендациями (2012 г.) в зависимости от уровня СКФ по формуле СКД-ЕРІ ср: 1 стадия - при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², 2 стадия – при СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м², 3А стадия – при СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м², 3Б стадия - при СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м², 4 стадия – при СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м², 5 стадия – при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² [60].

Наличие АГ устанавливали в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского Медицинского Общества по артериальной гипертензии «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2013 г.) при уровне АД равном и выше 140 и 90 мм рт.ст., а также при нормальных цифрах АД на фоне регулярной гипотензивной терапии [22]. Степень АГ определяли по уровню АД на день поступления в стационар и на основании данных об измерении АД из медицинских карт амбулаторных больных (1 степень при САД - 140-159 мм рт.ст., ДАД – 90-99 мм рт.ст., 2 степень при САД -160-179 мм рт.ст.,

ДАД – 100-109 мм рт.ст., 3 степень при САД ≥ 180 и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст). Диагноз стабильной стенокардии напряжения и ее ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов устанавливали на основании анамнестических и медицинских данных об установлении ранее диагноза стенокардии, а также клинических данных [32]. Диагноз определенного перенесенного ИМ выставлялся на основании анамнестических данных, данных медицинских документов, инструментального обследования - ЭКГ и ЭХОКГ. Диагноз безболевой ишемии миокарда выставлялся на основании клинических данных и результатов холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) в течение суток при наличии достоверных эпизодов ишемии миокарда без типичного болевого синдрома. По классификации NYHA определялся ФК ХСН [58]. Так как одной из задач исследования являлось определение возможностей прогнозирования риска развития ССО и смертельных исходов на додилезных стадиях ХБП, мы стремились к созданию более однородной выборки пациентов с сердечно - сосудистой патологией и исключили пациентов с высоким исходным риском ССО – со стенокардией напряжения III-IV ФК, с нарушением систолической функции ЛЖ.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Острая и терминальная почечная недостаточность;
2. Крайние значения массы тела (ИМТ ниже 18,5 и выше 35,0 кг/м²);
3. Поражение почек в рамках системных заболеваний;
4. Единственная почка;
5. Обострение существующей хронической патологии почек;
6. Сахарный диабет;
7. Стенокардия напряжения III-IV ФК;
8. Инфаркт миокарда и кардиоваскулярные вмешательства в предшествующий год;
9. Хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA);
10. Нарушение систолической функции левого желудочка (ФВ менее 45 %);
11. Постоянная форма фибрилляции предсердий;

12. Анемия с уровнем гемоглобина ниже 85 г/л;
13. Хроническая обструктивная болезнь легких с явлениями дыхательной недостаточности;
14. Заболевания печени с нарушением ее функции;
15. Заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции;
16. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей;
17. Нарушения уродинамики с количеством остаточной мочи в мочевом пузыре более 50 мл;
18. Выраженные когнитивные нарушения;
19. Парезы, параличи, заболевания мышц;
20. Ампутация конечностей;
21. Онкологическая патология;
22. Ишемическая болезнь почек;
23. Применение препаратов железа, стимуляторов эритропоэза, препаратов для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена в течение предшествующих 6 месяцев, петлевых диуретиков в течение предшествующих 2 месяцев, препаратов АСК и НПВП в течение предшествующих 2 недель.

Согласно градации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (WHO, Geneva, 2001) из 135 больных, включенных в исследование, 131 пациент был старческого возраста (75-89 лет) и 4 пациента в возрасте 90 лет относились к долгожителям. Сравнительный анализ данных обследования пациентов, оценка динамики функции почек и эффективности антигипертензивной терапии, анализ развившихся ССО и исходов проводились в зависимости от исходной функции почек, поэтому пациенты были разделены на 4 группы сравнения по уровню СКФ по уравнению СКД-ЕРІ сг (2009 г., модификация 2011 г.) [113; 231].

В 1 группу были включены 33 пациента с СКФ равной 60 мл/мин/1,73 м² и выше (средний уровень СКФ 69,82±1,74 мл/мин/1,73 м²), т.е. с 1 и 2 стадиями ХБП, в возрасте 75-90 лет (средний возраст 81,82 ± 0,76 лет), из них 17 мужчин (51,52 %) и 16 женщин (48,48 %). СКФ 60 мл/мин/1,73 м² и выше

считается возрастной нормой для лиц старше 65 лет согласно Национальным рекомендациям (2012г.) [60].

Во 2 группу были включены 33 пациента с СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² (средний уровень $52,58 \pm 0,72$ мл/мин/1,73 м²), т.е. с 3А стадией ХБП, в возрасте 75-89 лет (средний возраст $83,58 \pm 0,72$ лет), из них 17 мужчин (51,52 %) и 16 женщин (48,48 %).

3 группу составили 35 пациентов с СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² (средний уровень $40,20 \pm 0,67$ мл/мин/1,73 м²), т.е. с 3Б стадией ХБП, в возрасте 78-90 лет (средний возраст $83,69 \pm 0,46$ лет), из них 18 мужчин (51,43%) и 17 женщин (48,57%).

В 4 группу были включены 34 пациента с СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м² (средний уровень $24,44 \pm 0,79$ мл/мин/1,73 м²), т.е. с 4 стадией ХБП, в возрасте 75-90 лет (средний возраст $83,76 \pm 0,81$ лет), из них 17 мужчин (50,0 %) и 17 женщин (50,0 %). Во всех группах соотношение мужчин и женщин составило 1:1 или 1:1,06. Различия по возрастному составу между группами были не достоверны ($p_{1-2}=0,295$, $p_{1-3}=0,232$, $p_{1-4}=0,205$, $p_{2-3}=0,999$, $p_{2-4}=0,998$, $p_{3-4}=1,0$). Таким образом, группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу и количеству включенных больных. Состав включенных в исследование больных по возрасту и полу в группах сравнения представлен в таблице (таблица 1).

Таблица 1. Состав групп исследования по возрасту и полу (n=135)

Группы пациентов	Число пациентов n (%)	Распределение по полу n (%)		Средний возраст, лет (M ± m)	
		Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
1 группа - СКФ 60-90 мл/мин/1,73м ²	33 (24,44%)	17 (51,52%)	16 (48,48%)	81,94±0,73	81,69±0,79
2 группа - СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ²	33 (24,44%)	17 (51,52%)	16 (48,48%)	84,76±0,70	82,31±0,74
3 группа - СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ²	35 (25,92%)	18 (51,43 %)	17 (48,57%)	84,22±0,48	83,12±0,43
4 группа - СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ²	34 (25,19%)	17 (50,0%)	17 (50,0%)	83,88±0,77	83,65±0,85

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

Клиническое обследование всех пациентов включало:

1. сбор паспортных данных пациента, жалоб, анамнеза заболевания почек, сердечно-сосудистой патологии и других сопутствующих заболеваний, данных об отягощенной наследственности по ССЗ и болезням почек, о проводимой ранее медикаментозной терапии и ее регулярности, данных анамнеза жизни, о наличии вредных привычек (курящими считались лица, выкуривающие ежедневно по крайней мере 1 сигарету в день и прекратившие регулярное курение менее чем за 12 месяцев до момента обследования), о профессиональной вредности;
2. проведение клинического объективного осмотра всех органов и систем, измерение массы тела и роста с помощью медицинского ростомера с точностью до 0,5 см и медицинских весов с точностью до 0,1 кг, расчет ИМТ по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2(\text{м})$; расчет площади поверхности тела по формуле D. Dubois, E.F. Dubois (1916): $S (\text{м}^2) = 0,007184 \times \text{МТ}^{0,425} \times \text{РТ}^{0,725}$, где МТ-масса тела (кг), РТ-рост (см) [212];
3. оценка общего состояния пациентов, измерение АД с помощью тонометра со стрелочным манометром 3-кратно в положении сидя после 10-минутного отдыха с точностью до 2 мм рт.ст. с перерывом в 3 минуты (регистрировалось среднее значение АД из трех измерений), измерение АД через 3 минуты после пребывания в положении стоя, измерение пульса на лучевой артерии за 1 минуту после второго измерения АД в положении сидя. Определялось среднесуточное АД (САД, ДАД и ПАД) из 3 измерений (утром, днем и вечером) в течение первых трех дней после поступления в стационар. Для оценки эффективности антигипертензивной терапии определялось среднесуточное АД из 3 измерений за сутки в течение 7 последовательных дней: на 1 этапе – через 10-14 дней после назначения гипотензивных препаратов, на 2 и 3 этапах в

течение первой недели после поступления в стационар. Целевым уровнем АД считали САД ≤ 140 мм рт.ст., ДАД ≤ 90 мм рт.ст.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование выполнялось в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» и включало:

- общий анализ крови на гематологическом анализаторе Abacus (Diatron, Австрия): гемоглобин, эритроциты, эритроцитарные индексы (МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците, МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, MCV – средний объем эритроцита), гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ;
- биохимические показатели сыворотки крови на анализаторе ChemWell (Awareness Technology, Inc.USA) с помощью реактивов Human (Германия) - креатинин крови по методу Яффе с щелочным пикратом, мочевины, мочевая кислота (нормальные показатели для мужчин - до 416 мкмоль/л, для женщин - до 360 мкмоль/л), глюкоза, железо, общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), проводился расчет коэффициента атерогенности (КА) по формуле А. Н. Климова (1977г.) [35]: $КА = ОХС - ЛПВП / ЛПВП$; общая щелочная фосфатаза (нормальные значения - 98-240 ед/л); с помощью реактива Randox (Великобритания) – альбумин; с помощью реактива Диакон (Россия) - фосфат (нормальные значения - 0,81-1,62 ммоль/л);
- показатели ионизированного кальция (нормальные значения - 1,18-1,23 ммоль/л), натрия (нормальные значения - 137-148 ммоль/л), калия (нормальные значения-3,7-5,4 ммоль/л) на анализаторе Easy Stat, Medica (США) со стандартным набором реактивов, рассчитывалось кальций - фосфатное произведение;

- иммуноферментным методом на аппарате Stat Fax-2600 (США) определялся иПТГ с помощью реактива ELISA, Biomerica (США) (нормальные значения - 10-65 пг/мл), ЭПО с помощью реактива ELISA, Biomerica (США) (референтный интервал 5,0-36,0 МЕ/мл), проводилось определение цистатина С с помощью реактива BioVendor (Чешская Республика), определение ферритина с помощью реактива Алкор Био (Россия), для определения которых образцы сыворотки крови, взятой из вены натощак в пробирки без антикоагулянта, после центрифугирования замораживались и хранились не более 2 месяцев при температуре ниже -20°C ;

- исследование агрегации тромбоцитов проводилось на лазерном агрегометре BIOLA, LTD (Россия), для чего венозную кровь забирали самотеком иглой с широким просветом, стабилизировали в соотношении 9:1 раствором трехзамещенного цитрата натрия (3,8 %); исследовалась спонтанная агрегация тромбоцитов без добавления индуктора (нормальные значения до 1,4 относительных единиц) и стимулированная агрегация в ответ на действие двух индукторов: АДФ 5 мкг/мл и адреналина 2,5 мкг/мл. Показатели агрегации определялись через 2-5 минут после начала перемешивания при температуре 37°C . По полученной кривой среднего размера агрегатов (СРА) оценивались степень и скорость агрегации: степень определялась как максимальное значение СРА и измерялась в относительных единицах (за 1 принимался размер одиночных тромбоцитов), скорость определялась как максимальный наклон кривой СРА и измерялась в относительных единицах в минуту. По кривой светопропускания (СП) определялась степень агрегации (в процентах), как максимальный прирост СП при спонтанной агрегации и после добавления индуктора (начальное светопропускание обогащенной тромбоцитами плазмы принималось за 0%, а светопропускание бедной тромбоцитами плазмы - за 100%).

Забор крови у пациентов проводился в стандартных условиях, натощак, одновременно для определения и креатинина, и цистатина С, в первые 1-3 дня после поступления в стационар. С 14 по 21 день стационарного лечения на фоне

антигипертензивной терапии проводилось контрольное определение креатинина и калия крови.

Всем пациентам выполнялось исследование мочи:

- общий анализ утренней порции мочи, включающий относительную плотность, определение глюкозы, белка и микроскопию осадка мочи;
- определение альбуминурии/протеинурии в суточной моче с помощью 3 % сульфосалициловой кислоты;
- определение соотношения альбумина и креатинина (ACR) в утренней порции мочи с помощью тест - полосок Lachema (Чешская Республика);
- определение мочевой кислоты в суточной моче с помощью реактива Randox (Великобритания);
- бактериологическое исследование мочи с определением степени бактериурии в 1 мл мочи методом секторальных посевов, проводилась идентификация выделенных микробных агентов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Клинические анализы крови, мочи, биохимические исследования и бактериологические исследования проводились по стандартным методикам. Контроль качества гематологических исследований в лаборатории СОКГВВ проводится ежедневно с контрольной кровью ITBaker (Нидерланды), биохимических исследований - с контрольными сыворотками Humatrol N, P (Германия), внешний контроль качества осуществляется Федеральной системой внешней оценки контроля качества лабораторных исследований.

Всем обследованным больным для объективной оценки функции почек проводился расчет СКФ по 7 уравнениям и формулам, которые мы выбрали на основании литературных данных и Национальных рекомендаций (2012 г.) [60]: по уравнению MDRD, часто применяемому в исследованиях [233], уравнению для КК C-G с корректировкой на стандартную площадь поверхности тела [182], по двум формулам по уровню цистатина С - формуле Hoek F.J. et al. (2003) [251] и формуле Stevens L.A. et al. (2008) [227], на основании данных, что они дают наиболее близкие значения с эталонным определением СКФ у

пациентов старше 60 лет, а также по трем уравнениям СКД-ЕРІ - СКД-ЕРІ cr, СКД-ЕРІ cys, СКД-ЕРІ cr+cys [228].

Расчет СКФ по уравнению MDRD (2007) по креатинину сыворотки крови: $СКФ (мл/мин/1,73м^2) = 175 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$. Для женщин результат умножался на 0,742 [232].

Расчет КК С-Г с коррективкой на стандартную площадь поверхности тела ($1,73 м^2$): $КК (мл/мин/1,73м^2) = 88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} \times 1,73 м^2 / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л} \times S (м^2)$, где $S (м^2)$ – площадь тела конкретного больного. Для женщин результат умножался на 0,85.

Расчет СКФ по цистатину С по формуле Hoek F.J. et al. (2003):
 $СКФ (мл/мин/1,73м^2) = 80,35 / \text{цистатин С (мг/л)} - 4,32$.

Расчет СКФ по цистатину С по формуле Stevens L.A. et al. (2008):
 $СКФ (мл/мин/1,73м^2) = 76,7 \times \text{цистатин С} - 1,19$.

Расчет СКФ уравнению СКД-ЕРІ cr:

для мужчин при уровне креатинина более 0,9 мг/100 мл –

$$СКФ = 141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (SCr/0,9)^{-1,210},$$

для мужчин при уровне креатинина $\leq 0,9$ мг/100 мл –

$$СКФ = 141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (SCr/0,9)^{-0,412},$$

для женщин при уровне креатинина более 0,7 мг/100 мл –

$$СКФ = 144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (SCr / 0,7)^{-1,210},$$

для женщин при уровне креатинина $\leq 0,7$ мг/100 мл –

$$СКФ = 144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (SCr / 0,7)^{-0,328},$$

где S Cr – концентрация креатинина в сыворотке крови в мг/100 мл;

$$SCr, мг/100 мл = (SCr, мкмоль/л) \times 0,0113,$$

Расчет СКФ по уравнению СКД-ЕРІ cys:

при уровне цистатина С $\leq 0,8$ мг/л – $СКФ = 133 \times (Scys/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{возраст}}$, для женщин результат умножается на 0,932,

при уровне цистатина С $> 0,8$ мг/л – $СКФ = 133 \times (Scys/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{возраст}}$, для женщин результат умножается на 0,932,

Расчет СКФ по уравнению СКД-ЕРІ cr+cys:

для женщин при креатинине $\leq 0,7$ мг/100 мл, цистатине $C \leq 0,8$ мг/л –
 $СКФ = 130 \times (S_{cr}/0,7)^{-0,248} \times (S_{cys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{возраст}}$,

для женщин при креатинине $\leq 0,7$ мг/100 мл, цистатине $C > 0,8$ мг/л –
 $СКФ = 130 \times (S_{cr}/0,7)^{-0,248} \times (S_{cys}/0,8)^{-0,711} \times -0,711 \times 0,995^{\text{возраст}}$,

для женщин при креатинине $> 0,7$ мг/100 мл, цистатине $C \leq 0,8$ мг/л–
 $СКФ = 130 \times (S_{cr}/0,7)^{-0,601} \times (S_{cys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{возраст}}$,

для женщин при креатинине $> 0,7$ мг/100 мл, цистатине $C > 0,8$ мг/л –
 $СКФ = 130 \times (S_{cr}/0,7)^{-0,601} \times (S_{cys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{возраст}}$,

для мужчин при креатинине $\leq 0,9$ мг/100 мл, цистатине $C \leq 0,8$ мг/л–
 $СКФ = 135 \times (S_{cr}/0,9)^{-0,207} \times (S_{cys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{возраст}}$,

для мужчин при креатинине $\leq 0,9$ мг/100 мл, цистатине $C > 0,8$ мг/л–
 $СКФ = 135 \times (S_{cr}/0,9)^{-0,207} \times (S_{cys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{возраст}}$,

для мужчин при креатинине $> 0,9$ мг/100 мл, цистатине $C \leq 0,8$ мг/л –
 $СКФ = 135 \times (S_{cr}/0,9)^{-0,601} \times (S_{cys}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{возраст}}$,

для мужчин при креатинине $> 0,9$ мг/100 мл, цистатине $C > 0,8$ мг/л–
 $СКФ = 135 \times (S_{cr}/0,9)^{-0,601} \times (S_{cys}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{возраст}}$.

Среднегодовой темп снижения СКФ у включенных в исследование больных рассчитывался как отношение разницы между исходной и финальной СКФ (по каждой из 3 формул – MDRD, СКD-EPI cr, КК C-G) к периоду наблюдения (в месяцах) для конкретного больного, умноженное на 12 месяцев.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Всем больным было проведено следующее инструментальное обследование:

1. рентгенография легких и органов грудной клетки;
2. ЭКГ на аппарате NIHON KONDEN (Cardiofax ECG-1350K, Япония) в 12 общепринятых отведениях по стандартной методике, оценивались частота сердечных сокращений (ЧСС), нарушения ритма, проводимости, длительность

интервалов (PQ, QT), рубцовые изменения, критерий Соколова-Лайона (амплитуда зубцов SV_1+RV_{5-6});

3. УЗИ почек и мочевого пузыря на аппарате Accuvix V100 (Samsung Medison, Южная Корея), при котором измеряли размеры почек, толщину паренхимы почек, оценивали наличие и размеры кист, конкрементов, измеряли количество остаточной мочи в мочевом пузыре;

4. дуплексное сканирование почечных артерий проводили на аппарате Accuvix V100 (Samsung Medison, Южная Корея) при использовании конвексного и спектрального датчиков в положении пациента лежа на животе из транслюмбального доступа. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) проводилась оценка гемодинамики в ПА, сегментарных артериях (СА) и МА. Количественная оценка почечного кровотока выполнялась методом импульсной доплерометрии на уровне ствола ПА, СА, МА, определялись линейная скорость кровотока (ЛСК), максимальная систолическая скорость кровотока ($V_{\text{макс.}}$), минимальная (конечная диастолическая) скорость кровотока ($V_{\text{мин.}}$), ИР, характеризующий состояние микроциркуляторного русла почек по формуле: $\text{ИР} = (V_{\text{макс.}} - V_{\text{мин.}}) / V_{\text{макс.}}$; ПИ по формуле: $\text{ПИ} = (V_{\text{макс.}} - V_{\text{мин.}}) / V_{\text{сред.}}$, где $V_{\text{сред.}}$ - усредненная по времени в течение сердечного цикла максимальная (в спектре скоростей) скорость потока [56];

5. ЭХОКГ на аппарате Accuvix V100 (Samsung Medison, Южная Корея) по стандартной методике в М- и В-режимах; определяли конечно-диастолический размер (КДР) ЛП (мм), КДРЛЖ (мм), передне-задний размер полости ЛЖ между эндокардиальными поверхностями межжелудочковой перегородки и задней стенки в конце механической систолы - конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ (мм), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖ, мм), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП, мм), конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ (мл), конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ (мл) - по формулам Teicholz L.E., et al. (1976). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (г) определяли по формуле (Devereux R., Reichek N., 1977) [207]: $\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР, см} + \text{ТЗСЛЖ, см} + \text{ТМЖП, см})^3 - \text{КДР}^3, \text{ см}] - 13,6$; ИММЛЖ

(г/м²) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела; относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ (усл. ед) - рассчитывали как отношение суммы ТЗСЛЖ и ТМЖП к КДР ЛЖ. В соответствии с Клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертонии» (2013г.) ГЛЖ определялась при ≥ 125 г/м² у мужчин и ≥ 110 г/м² у женщин [22]. Тип ремоделирования ЛЖ оценивали по ИММЛЖ и ОТС ЛЖ: концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ) - при увеличении ИММЛЖ и при ОТС ЛЖ $\geq 0,45$, эксцентрическую гипертрофию левого желудочка (ЭГЛЖ) при увеличении ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,45, концентрическое ремоделирование левого желудочка (КРЛЖ) при нормальных показателях ИММЛЖ и ОТС ЛЖ $\geq 0,45$. Для оценки диастолической функции ЛЖ с использованием импульсно-волнового доплера исследовали трансмитральный диастолический поток: соотношение пика быстрого диастолического наполнения ЛЖ (Е, м/сек.) к пику активного предсердного наполнения (А, м/сек.) - Е/А, время замедления раннего диастолического наполнения (deceleration time)(мс), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИРЛЖ, мс). В соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов и Европейского общества кардиологов (НФА-Echo-ESC), признаками нарушения релаксации ЛЖ считали отношение Е/А менее 1, время замедления раннего диастолического наполнения более 220 мс, ВИРЛЖ более 100 мс. Систолическая дисфункция определялась по показателю ФВ ЛЖ равной и менее 45%. Структурные изменения клапанов сердца, наличие стеноза или недостаточности клапанов изучались при использовании импульсно-волнового доплера. Степень кальцификации клапанов определялась в 2D режиме по степени интенсивности Эхо-сигнала. Для оценки кальциноза клапанов использовалась произвольная градация: 1 степень (незначительный кальциноз) - наличие единичных кальцинатов до 1 мм в основании и в толще створок, 2 степень (умеренный кальциноз) – кальцинаты до 2 мм, множественные, 3 степень (выраженный кальциноз) - кальциевые конгломераты у основания и по всей поверхности створок, занимающие более половины диаметра клапана с переходом на фиброзное кольцо;

6. ХМЭКГ в течение суток для выявления нарушений ритма сердца и ишемических изменений проводили с помощью носимых суточных мониторов Валента (Россия) после предварительной отмены коронароактивных препаратов;

7. объемную ЛПС для определения артериальной ригидности проводили на аппарате VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) используя стандартную методику – в горизонтальном положении больного, через 3-4 часа после еды, с регистрацией сфигмограмм на четырех конечностях. ЛП СРПВ рассчитывалась прибором автоматически по формуле - $СРПВ = (АЛ - АП) / \Delta t$, где АЛ - расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на лодыжку, АП - расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на плечо, Δt - время между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на голени (отдельно на правой и левой). За показатель СРПВ бралось среднее значение из двух измерений - на правых и левых конечностях. Автоматически на аппарате проводился и расчет индексов: ЛПИ (ЛПИ = САД на лодыжке / САД на плече), бралось среднее значение из двух показателей - на правых и левых конечностях; АИ - как отношение позднего систолического пика (P2) к амплитуде раннего систолического пика (P1).

В соответствии с Рекомендациями ВОЗ, KDIGO (2012) и с учетом адаптации рекомендаций KDIGO для европейского населения, проведенной группой ERBP, диагноз анемии ставился при концентрации гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин. На основании рекомендаций KDIGO (2012) и ERBP снижение показателя ферритина при ХБП ниже 100 мкг/л расценивалось как гипоферритинемия, указывающая на дефицит железа [262; 267; 271]. При наличии анемии проводилось дообследование для исключения источников возможных кровопотерь.

2.3 Методы статистической обработки и математического моделирования

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 ($M \pm m$). Перед началом статистического анализа количественных признаков (биохимические показатели крови, параметры гемостаза, данные физикальных исследований и т.д.) оценивали их закон распределения. Для этого использовали критерии χ^2 -квадрат с поправкой Лилифорса и Шапиро–Уилка, а также гистограммы распределения, показатели асимметрии и эксцесса. Закон распределения большинства изученных показателей соответствовал нормальному закону, для некоторых выявлены те или иные отклонения. При выявлении асимметрии и значительного количества выбросов среди некоторых показателей для преодоления возможных некорректностей в статистической обработке выполняли логарифмическое преобразование этих показателей (в частности для дисперсионного анализа), а также непараметрические методы анализа данных. Сравнения двух независимых групп проводили с помощью критерия t - Стьюдента и критерия Манна–Уитни–Вилкоксона. Сравнения независимых групп по степени снижения СКФ выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа и его непараметрического аналога – анализа Краскела–Уоллиса. Парные сравнения групп проводили по методу Тьюки. Для оценки эффекта взаимодействия между двумя группирующими признаками (между полом и тяжестью поражения почек) применяли двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA. Для сравнения клинических показателей в динамике на этапах исследования по группам проводили 2-факторный дисперсионный анализ для повторных измерений. Для исследования взаимосвязей между клиническими, лабораторными показателями рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Для признаков, измеренных в номинальной шкале, выполняли анализ таблиц сопряженности с расчётом критерия χ^2 . Для таблиц сопряженности размерностью 2x2 статистическую значимость оценивали с помощью точного метода Фишера. При

уровне значимости $p < 0,05$ считали достоверными различия средних величин и корреляционные связи.

На основании данных проспективного исследования при определении факторов риска и создании моделей прогнозирования риска ССО и смерти от сердечно - сосудистых и почечных причин использовали метод регрессии Кокса и логистической регрессии, применяя как одномерный подход, когда каждый из факторов риска принудительно вводили в модель, так и многомерный, при котором компьютерный алгоритм выбирал значимые факторы риска из предложенного набора методом пошагового включения или исключения. Применяли метод построения кривых выживаемости Каплана Мейера в зависимости от клинических показателей.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности хронической болезни почек у пациентов старческого возраста

3.1.1 Общая характеристика обследованных больных и результатов проспективного исследования

В наше проспективное исследование были включены 135 больных среднего возраста $83,2 \pm 0,70$ лет с 1-4 стадиями ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией – стабильными формами ИБС и АГ. Исследование продолжалось, в среднем, $24,2 \pm 0,93$ месяца и состояло из 3 этапов. На 1 этапе всем 135 пациентам была проведена комплексная диагностика патологии почек, анемического синдрома, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, состояния ССС, назначена антигипертензивная терапия, антиаритмическая терапия или проведена ее коррекция, назначены статины, АСК, проведена коррекция выявленных нарушений фосфорно-кальциевого обмена и анемии. На 2 этапе (через 12–14 месяцев) и 3 этапе (через 24–36 месяцев) проводились оценка среднегодового темпа изменения СКФ, оценка эффективности проводимой антигипертензивной терапии, выявление и анализ развившихся ССО и летальных исходов. Общие результаты проспективного исследования представлены в таблице (таблица 2), на которой видно, что на 2 этапе под наблюдением оставались 128 больных, а на 3 этапе – 119 больных в связи с развитием летальных исходов у 5,2 % ($n=7$) больных в течение 12-14 месяцев от начала исследования и у 6,3 % ($n=8$) больных в период от 12-14 месяцев до конца исследования, одна больная выбыла из исследования после 2 этапа в связи с переездом в другой регион. Таким образом, оценка исходов проводилась у 134 больных из 135 включенных в исследование. К завершению периода наблюдения у 11,19 % ($n=15$) развились ССО, летальность от сердечно-сосудистых причин составила 7,46 % ($n=10$), ТПН развилась у 4,48 % ($n=6$) больных, летальность от ТПН составила 3,73 % ($n=5$),

одному пациенту (0,75 %) была начата гемодиализная терапия, и он был жив на момент завершения исследования. Летальность среди мужчин составила 17,4 % (n=12) и была достоверно выше, чем среди женщин (4,62 %, n=3) (p<0,05).

Таблица 2. Общие результаты проспективного исследования на трех этапах

	1 этап Число больных, n(%)	2 этап Число больных, n (%)	3 этап Число больных, n(%)
Состояло под наблюдением:	135 (100%)	128 (100%)	119 (100%)
Мужчины	69 (51,1%)	64 (50,0%)	57 (47,9%)
Женщины	66 (48,9%)	64 (50,0%)	62 (52,1%)
Умерли:	-	7 (5,2%)	8 (6,0%)
Мужчины	-	5 (3,7%)	7 (5,2%)
Женщины	-	2 (1,5%)	1 (0,75%)
Сердечно-сосудистые осложнения	-	4 (3,0%)	11 (8,2%)
Сердечно-сосудистая смерть	-	2 (1,5%)	8 (6,0%)
ТПН	-	5 (3,7%)	1 (0,75%)
Смерть от ТПН	-	5 (3,7%)	-
Выбыли из исследования	-	-	1 (0,75%)

На основании анамнестических данных нам удалось установить наличие первично-почечной патологии у 56,3 % (n=76) пациентов, причем они были равномерно распределены по всем 4 группам сравнения. Патология почек была представлена у 17,0 % (n=23) больных мочекаменной болезнью (МКБ) с длительным (более 30 лет) течением и указанием в анамнезе на отхождение конкрементов и/или оперативные вмешательства - нефролитотомия, уретеролитотомия, контактная литотрипсия. У 20 пациентов (14,8%) были выполнены оперативные вмешательства по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) более 10 лет назад, 21 пациентка (15,6 %) имела длительный, более 40 лет, анамнез хронического тубулоинтерстициального нефрита, 12 (8,9 %) пациентов страдали подагрой с анамнезом заболевания более 15 лет. У 45 (33,3 %) пациентов анамнез АГ составил более 25 лет, что позволило предположить у них наличие гипертонической нефропатии. У 16 (11,9 %) пациентов имело место сочетание

двух нозологических форм патологии почек. В 10,4 % случаев (14 пациентов) установить первичность патологии почек или сердечно - сосудистой патологии в развитии ХБП не удалось.

Общая характеристика обследованных пациентов и результаты УЗИ почек по группам сравнения представлены в таблице (таблица 3). Ультразвуковые признаки ХБП были выявлены у всех обследованных больных и заключались в уменьшении размеров почек, связанном со снижением СКФ. Так, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² были достоверно меньше длина и

Таблица 3. Общая характеристика обследованных больных и данные УЗИ почек по группам сравнения (n=135)

Показатели	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/ 1,73м ² (n=33)	2 группа СКФ 45-59 мл/мин/ 1,73м ² (n=33)	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/ 1,73м ² (n=35)	4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (n=34)
Возраст (M±m), лет	81,82 ± 0,76	83,58 ± 0,72	83,69 ± 0,46	83,76 ± 0,81
ИМТ (M±m), кг/м ²	26,71 ± 0,68	27,62 ± 0,60	26,58 ± 0,62	26,41 ± 0,65
Площадь поверхности тела (M±m), м ²	1,81 ± 0,03	1,77 ± 0,04	1,77 ± 0,03	1,74 ± 0,02
Курящие, n (%)	2 (6,1)	2 (6,1%)	2 (5,7%)	0
Не курили, n (%)	22 (66,7%)	21 (63,6%)	22 (62,9%)	20 (58,8%)
Не курят > 1 года, n (%):	9 (27,3 %)	10 (30,3%)	11 (31,4 %)	14 (40 %)
МКБ, n (%):	5(15,2%)	6 (18,2%)	7 (20,0 %)	5 (14,7 %)
Подагрическая нефропатия, n (%):	2 (6,1%)	2 (6,1%)	4 (11,4 %)	4(11,8 %)
АГ (анамнез более 25 лет), n (%):	11 (33,3%)	12 (36,4 %)	9 (25,7 %)	13 (38,2 %)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, n (%):	5(15,2 %)	4 (12,1 %)	6(17,1 %)	6(17,6 %)
Операции по поводу ДГПЖ, n (%):	4 (12,1%)	6 (18,2%)	5 (14,3%)	5 (14,7%)
Длина почек (M±m), см	10,30 ± 0,14	10,29 ± 0,11	9,85 ± 0,11*	9,47±0,13**###
Ширина почек (M±m), см	5,36 ± 0,08	5,28 ± 0,08	5,10 ± 0,06	4,96 ± 0,07*#
Толщина паренхимы почек (M±m), см	1,62 ± 0,02	1,60 ± 0,02	1,53 ± 0,02	1,43±0,03**###£
Наличие кист в почках, n (%):	22 (66,7%)	29 (87,9%)^	29 (82,9%)*	32 (94,1%)*
диаметр до 3 см,	21 (63,6%)	29 (87,9%)	26 (74,3%)	29 (85,3%)
более 3 см	1 (3,0%)	0	3 (8,6%)	3 (8,8%)

Примечание: *p < 0,05, **p<0,001 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; #p<0,05, ###p<0,001 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; * p < 0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой; £ p<0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 3 группой; ^ p<0,05- статистическая значимость различий по сравнению 2 группы с 1 группой.

ширина почек по сравнению с 1 и 2 группами соответственно на 8,8% и на 8,7% ($p < 0,001$), на 8,0% и 6,5% ($p < 0,05$), толщина паренхимы почек по сравнению с 1,2 и 3 группами соответственно на 13,3%, 11,9% ($p < 0,001$) и на 7,0% ($p < 0,05$). При СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² длина почек была достоверно меньше по сравнению с 1 группой на 4,6% ($p < 0,05$). Частота выявления кист почек различных размеров во 2, 3 и 4 группах возрастала по сравнению с 1 группой на 21,2% ($p = 0,044$), на 16,2% ($p < 0,05$) и на 27,4% ($p = 0,006$). У 7,4% ($n = 10$) пациентов в чашечках почек выявлялись конкременты размерами до 1 см с акустической тенью. Структурные изменения почек, выявленные у больных при УЗИ, больше соответствовали признакам хронического тубулоинтерстициального нефрита.

Таким образом, при скрининговом УЗИ почек для диагностики ХБП в старческом возрасте наиболее информативными оказались показатели толщины паренхимы и длины почек. Размеры почек, определенные при УЗИ, коррелировали с показателями СКФ, рассчитанными по всем 7 формулам, с наиболее сильной связью с показателем СКФ по СКД-ЕРІ ст: толщина паренхимы почек - r от 0,373 до 0,458 ($p < 0,001$), длина почек - r от 0,348 до 0,471 ($p \leq 0,001$), ширина почек - r от 0,249 до 0,395 ($p < 0,01$). При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² толщина паренхимы почек составила $1,60 \pm 0,02$ см и менее и коррелировала с показателями фосфорно-кальциевого обмена: фосфатом ($r = -0,239$, $p = 0,015$), кальций - фосфатным произведением ($r = -0,213$, $p = 0,031$), иПТГ ($r = -0,422$, $p < 0,001$). Эти данные подтверждают высокую диагностическую ценность скринингового УЗИ почек.

При анализе модифицируемых факторов риска ХБП мы установили, что средние показатели ИМТ не различались во всех группах, однако в 1 группе имели ИМТ более 30 кг/м² - 21,2% ($n = 7$) пациентов, во 2 группе - 15,2% ($n = 5$), в 3 группе - 14,3% ($n = 5$), в 4 группе - 11,8% ($n = 4$) пациентов. При определении статуса курения было выявлено, что больше половины пациентов в каждой группе никогда не курили, от 27,3% пациентов в 1 группе и до 40% в 4 группе курили ранее, но не курят в течение последнего года. Среди всех

обследованных пациентов у 60,9 % (n=42) мужчин и у 43,9 % (n=29) женщин была выявлена гиперурикемия при равномерном распределении по всем группам сравнения, средние значения уровня мочевой кислоты составили: в 1 группе - $364,77 \pm 18,63$ мкмоль/л, во 2 группе - $380,49 \pm 22,54$ мкмоль/л, в 3 группе - $360,88 \pm 17,59$ мкмоль/л, в 4 группе - $417,3 \pm 28,5$ мкмоль/л. Уровень мочевой кислоты зависел от пола и был выше у мужчин ($F=9,11$, $p=0,003$).

Анализ исходных средних показателей липидного спектра крови показал, что у пациентов всех групп сравнения выявлялась атерогенная дислипидемия без достоверных различий уровня ОХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ при нарастании стадии ХБП, что можно увидеть на рисунке (рисунок 1). Средние значения КА также не имели значимой динамики при ухудшении функции почек и составили соответственно: в 1 группе – $4,54 \pm 0,28$ ед., во 2 группе - $4,16 \pm 0,22$ ед., в 3 группе - $3,98 \pm 0,24$ ед., в 4 группе - $4,47 \pm 0,38$ ед. Уровни ОХС выше 6,0 ммоль/л, ЛПНП выше 4,0 ммоль/л, а ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л зарегистрированы соответственно в 1 группе пациентов у 42,4 % (n=14), 36,7% (n=11) и у 33,3% (n=11) больных, во 2 группе - у 36,4 % (n=12), 45,5% (n=15) и у 24,2 % (n=8) больных, в 3 группе - у 31,4 % (n=11), 25,7%

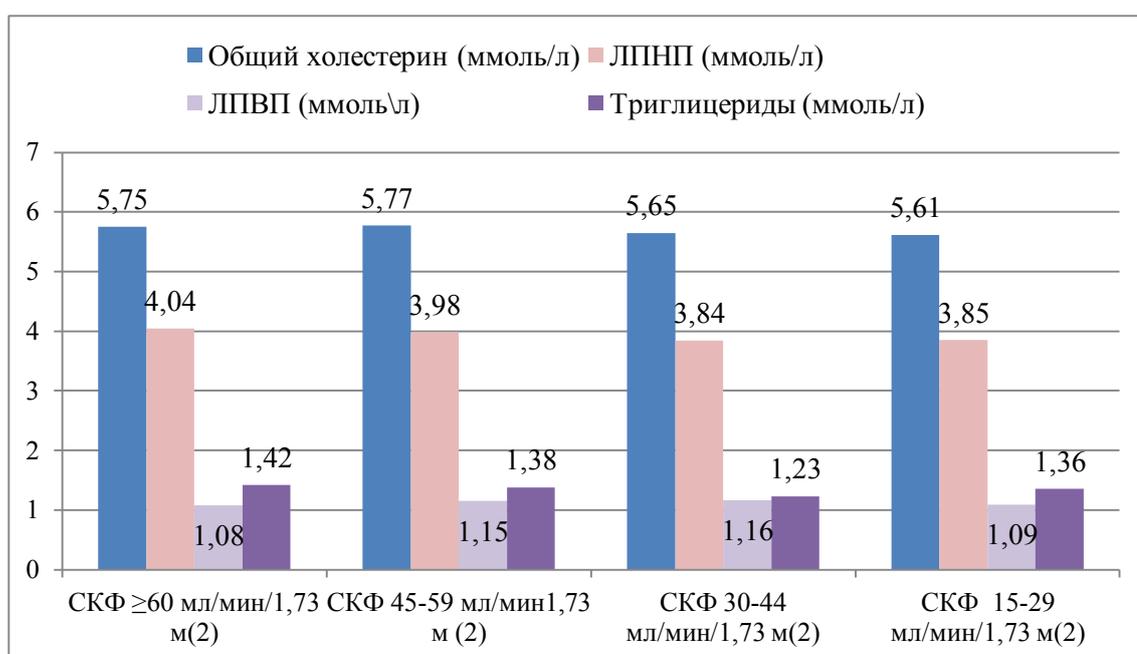


Рисунок 1. Показатели липидного спектра крови у обследованных больных в группах сравнения (n=135)

(n=9) и у 28,6 % (n=8) больных, в 4 группе - у 35,3% (n=12), 35,3% (n=12) и у 29,4 % (n=10) больных. Установлена зависимость уровня ОХС и ЛПНП от пола, они были выше у женщин во всех группах ($F=10,03$, $p=0,002$; $F=7,1$, $p=0,009$). Выявленная нами у пациентов старческого возраста с ХБП гиперлипидемия подтвердила обоснованность назначения гиполипидемической терапии. Все больные с момента включения в исследование получали статины (или симвастатин 40 мг, или аторвастатин 20 мг, или розувастатин 10 мг в сутки).

3.1.2 Оценка функционального состояния почек

Обследованные пациенты имели средние значения креатинина крови $124,48 \pm 5,16$ мкмоль/л (59-288 мкмоль/л, 95 % ДИ 116,07-132,88 мкмоль/л), цистатина С - $1,54 \pm 0,08$ мг/л (0,66 - 2,78 мг/л, 95 % ДИ 1,43-1,63 мг/л). Для объективной оценки функционального состояния почек у пациентов старческого возраста мы провели сравнительный анализ 7 расчетных методик определения СКФ, результаты которого представлены на рисунке (рисунок 2), на котором видно, что максимальные значения СКФ для всей выборки больных были получены по формулам Hoek F.J. et al. и Stevens L.A. et al., а минимальные – по формулам СКD-EPI cr+cys и КК С-G с корректировкой на стандартную площадь поверхности тела. Средние значения СКФ по 7 примененным формулам по группам сравнения представлены в таблице (таблица 4), на которой видно, что из всех формул максимальные показатели СКФ в 1,2,4 группах дают формулы Hoek F.J. et al. и Stevens L.A. et al. по цистатину С. У 12,1 % (n=4) больных 1 группы значения СКФ по этим формулам составили ≥ 115 мл/мин/1,73м², что представляется нам нереальным для людей старческого возраста.

Применение формулы MDRD для определения стадии ХБП привело бы к перераспределению 48,0 % (n=49) больных с 3А, 3Б и 4 стадиями ХБП в сторону уменьшения стадии, а применение формул КК С-G, СКD-EPI cr+cys и СКD-EPI cys привело бы к перераспределению больных с 1-3Б стадиями

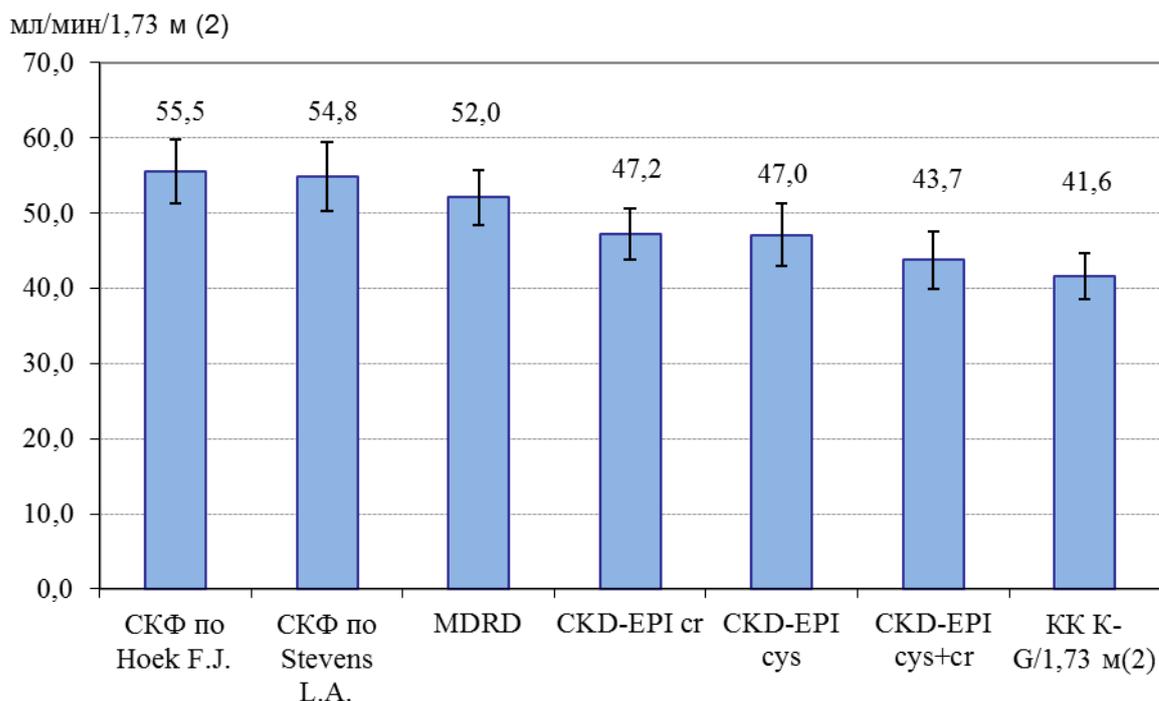


Рисунок 2. Показатели СКФ у обследованных больных (n=135) по 7 формулам (Hoek F.J. et al. (2003), Stevens L.A. et al. (2008), MDRD, СКD-EPI по креатинину, СКD-EPI по цистатину С, СКD-EPI по креатинину и цистатину С, клиренсу креатинина по Cockcroft D.W., Gault M.H. (1976), приведенному к площади поверхности тела (КК К-G/1,73 м(2))

Таблица 4. Показатели функции почек у обследованных пациентов по группам сравнения (n=135)

Показатели	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² (ХБП 1-2 ст.) (n=33)	2 группа СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (ХБП 3А ст.) (n=33)	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (ХБП 3Б ст.) (n=35)	4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (ХБП 4 ст.) (n=34)
Мочевина (M±m), ммоль/л	7,26±0,35	7,55±0,30	8,98±0,39	14,30±0,98*#**
Креатинин (M±m), мкмоль/л	79,45±2,59	99,58±2,23^	125,54±3,36 ^{off}	191,24±7,6*#**
Мужчины	86,41±2,77	109,57±2,17^	141,17±3,23 ^{off}	212,94±8,0*#**
Женщины	72,06±2,02	88,94±1,39	109,00±2,14	169,5±10,6
Цистатин С (M±m), мг/л	1,05 ± 0,06	1,19 ± 0,03	1,67 ± 0,05 ^{off}	2,27±0,07*#**
Мужчины	1,13 ± 0,12	1,22 ± 0,05	1,81 ± 0,07 ^{off}	2,35 ± 0,08*#**
Женщины	0,97 ± 0,06	1,15 ± 0,03	1,52 ± 0,06 ^{off}	2,17 ± 0,11*#**
СКФ по цистатину С (Stevens L.A. et al.) (M±m), мл/мин/1,73м ²	80,11±4,38	64,44±2,50^	43,36±1,59 ^{off}	29,43±1,14*#*
СКФ по цистатину С (Hoek F.J. et al.) (M±m), мл/мин/1,73м ²	78,89±4,00	64,83±2,22^	45,28±1,53 ^{off}	31,36±1,11*#*
СКФ MDRD (M±m), мл/мин/1,73м ²	76,24±2,24	57,67±0,85^	44,60±0,73 ^{off}	27,62±0,92*#**

СКФ СКD-EPI по цистатинуС (M±m), мл/мин/1,73м ²	70,61±3,83	56,15±2,31 [^]	35,99±1,36 ^{o££}	23,70±0,93*# ^{xx}
СКФ СКD-EPI по креатинину (M±m), мл/мин/1,73м ²	69,82±1,74	52,58±0,72 [^]	40,20±0,67 ^{o££}	24,44±0,79*# ^{xx}
СКФ СКD-EPI по креатинину и цистатину С (M±m), мл/мин/1,73м ²	67,65±3,23	49,92±1,32 [^]	34,25±1,23 ^{o££}	21,38±0,91*# ^{xx}
КК по С-G (M±m), мл/мин/1,73м ²	60,28±2,38	45,44±1,55 [^]	35,65±0,84 ^{o££}	24,53±0,94*# ^{xx}

Примечание: *p < 0,001 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; #p < 0,001 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; * p < 0,01, ** p < 0,001 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 3 группой; £ p < 0,01, ££ p < 0,001 - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы со 2 группой; ^ p < 0,001 - статистическая значимость различий по сравнению 2 группы с 1 группой; °p < 0,001 - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой.

ХБП в сторону утяжеления стадии в 35,6 % (n=36), в 26,7 % (n=27) и в 16,8 % (n=17) случаев соответственно. Распределение средних показателей СКФ в группах сравнения по 3 формулам СКD-EPI, уравнению MDRD и формуле КК С-G представлено на рисунке (рисунок 3), на котором можно видеть, что показатель СКФ по MDRD был во всех группах выше, чем по любой формуле СКD-EPI. Так, СКФ по MDRD у больных с 1-3Б стадиями ХБП была достоверно выше на 20-21 % (p < 0,05), чем по КК С-G, а у больных с 3Б - 4 стадиями ХБП была достоверно выше на 23 % (p < 0,05), чем

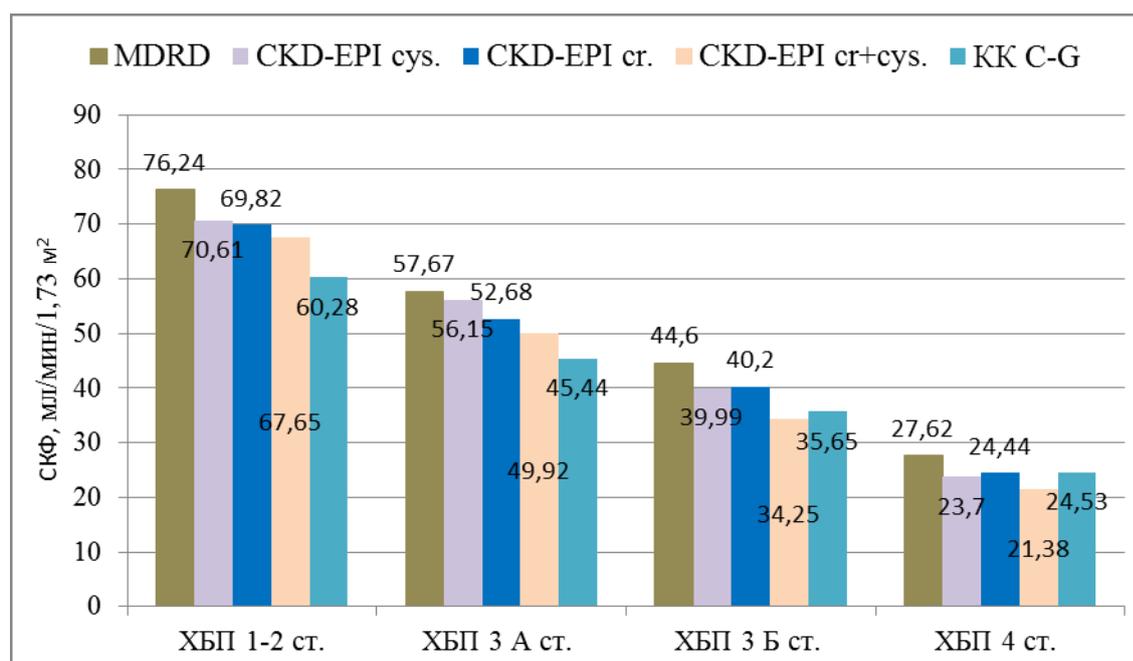


Рисунок 3. Показатели СКФ в группах сравнения по формулам: MDRD, 3 формулам СКD-EPI, КК по С-G/1,73м² (n=135)

СКФ по СКD-EPI cr+cys. Среди трех формул СКD-EPI минимальные значения дает формула СКD-EPI cr+cys. При 1-3А ст. ХБП минимальные показатели СКФ дает формула КК С-G, приведенного к площади поверхности тела, при 3Б-4 стадиях ХБП минимальные значения СКФ получены по формуле СКD-EPI cr+cys.

Дисперсионный анализ для всей выборки больных установил зависимость от пола показателей креатинина ($F=57,05$, $p<0,001$), мочевины ($F=8,33$, $p=0,005$), цистатина С ($F=10,27$, $p=0,002$), СКФ по СКD-EPI cr+cys ($F=23,26$, $p<0,001$), у мужчин эти показатели были выше.

При выявлении корреляционных связей у всех обследованных больных мы получили слабую обратную зависимость показателей СКФ по формулам Hоек F.J. et.al. ($r = - 0,246$, $p=0,008$) и Stevens L.A. et al. ($r = - 0,247$, $p=0,008$) от возраста, который, в отличие от 5 других формул, не входит в эти формулы, Показатели СКФ по всем 7 уравнениям были связаны с мочевиной сыворотки крови (r от $- 0,516$ до $- 0,599$ при $p<0,001$), наиболее сильная связь с СКФ по СКD-EPI cr; с уровнем калия крови (r от $- 0,260$ до $- 0,339$ при $p<0,01$), наиболее значимо для КК С-G ($r = - 0,339$, $p<0,001$) и для СКФ по СКD-EPI cr+cys ($r=- 0,329$, $p<0,001$). Как и ожидалось, показатели СКФ, рассчитанные по всем примененным уравнениям, сильно коррелировали между собой: высокая связь выявлялась между СКФ по уравнению СКD-EPI cr и СКФ по формуле MDRD ($r=0,995$, $p<0,001$), по формуле СКD-EPI cr+cys ($r=0,904$, $p<0,001$), по уравнению КК С-G ($r= 0,895$, $p<0,001$), по СКD-EPI cys ($r=0,856$, $p<0,001$), по уравнению Hоек F.J. et.al. ($r=0,849$, $p<0,001$), по уравнению Stevens L.A. et al. ($r=0,845$, $p<0,001$).

Итак, наши данные показали, что значения расчетной СКФ по 7 наиболее часто используемым или рекомендованным уравнениям довольно сильно варьировали у одной и той же выборки больных, что подтверждает необходимость дальнейшей разработки существующих или новых уравнений применительно к больным старческого возраста. Простая и доступная формула КК С-G с корректировкой на стандартную площадь поверхности тела у пациентов

старческого возраста, по нашему мнению, не утратила своего значения, так как при любой стадии ХБП дает значения СКФ сопоставимые с показателями СКФ по формуле СКД-ЕРІ $cr+cys$, которая считается наиболее точной по данным последних исследований. Формула КК С-Г, единственная из 7 формул, учитывает массу тела больного, что немаловажно при дефиците мышечной массы у больных старческого возраста, и не позволяет переоценить функцию почек, в отличие от формул Hoek F.J. et.al. и Stevens L.A. et al. Применение формулы КК С-Г с корректировкой на стандартную площадь поверхности тела при 1-3Б стадиях ХБП приводит к перераспределению больных в сторону утяжеления стадии ХБП более чем в 35 % случаев. Мы считаем, что при прогнозировании течения ХБП наиболее опасна переоценка функционального состояния почек.

3.1.3 Оценка протеинурии

В своем исследовании мы оценивали суточную протеинурию и АСР в утренней моче, которые соответственно составили у всех обследованных больных - $49,69 \pm 4,91$ мг/сут. (95% ДИ 39,97-59,41) и $208,61 \pm 14,74$ мг/г (95% ДИ 179,46-237,76). Распределение показателей суточной протеинурии и АСР у пациентов по группам сравнения представлено на рисунке (рисунок 4).

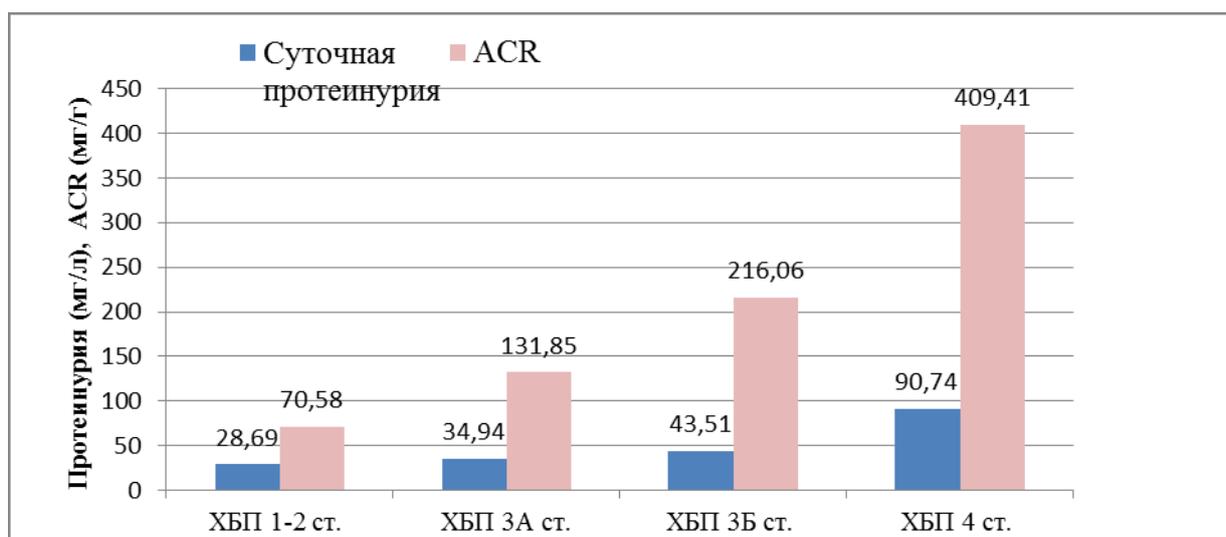


Рисунок 4. Показатели суточной протеинурии и соотношения альбумина и креатинина в утренней моче (АСР) у обследованных больных в группах сравнения (n=135)

Показатели суточной протеинурии и ACR в 1 группе составили $28,69 \pm 3,83$ мг/сут. и $70,58 \pm 9,98$ мг/г, во 2 группе - $34,94 \pm 3,72$ мг/сут и $131,85 \pm 19,49$ мг/г, в 3 группе - $43,51 \pm 4,93$ мг/сут и $216,06 \pm 17,34$ мг/г, в 4 группе - $90,74 \pm 16,28$ мг/сут и $409,41 \pm 27,84$ мг/г соответственно. На рисунке (рисунок 4) видно, что при нарастании стадии ХБП суточная протеинурия достоверно увеличивалась: при 3Б ст. в 1,25 раза ($p_{1-3}=0,018$) по сравнению с 1-2 ст. ХБП, а при 4 ст. ХБП - в 2,08 раза ($p_{1-4} < 0,001$) по сравнению с 1-2 ст. ХБП, в 2,6 раза по сравнению с 3А ст. ХБП ($p_{2-4} < 0,001$) и в 2,1 раза по сравнению с 3Б ст. ХБП ($p_{3-4} < 0,001$). Динамика показателя ACR при ухудшении функции почек была выражена еще более заметно, он достоверно увеличивался при снижении СКФ на каждые $15 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, т.е. при каждой следующей стадии ХБП по сравнению с предыдущей: во 2 группе - в 1,87 раза ($p_{1-2} < 0,001$), в 3 группе - в 1,64 раза ($p_{2-3} < 0,01$), в 4 группе - в 1,89 раза ($p_{3-4} < 0,001$) соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что у 90,9 % ($n=30$) больных 1 группы средние значения ACR при «нормальной» для старческого возраста СКФ значительно превысили показатели, соответствующие уровням А0 (до 10 мг/г) и А1 (10-29 мг/г). Значимое нарастание ACR при ухудшении функции почек объясняется не только увеличением альбуминурии, но и снижением уровня креатинина в моче, который является знаменателем в формуле для вычисления данного показателя. Нами установлена зависимость от пола показателя суточной протеинурии, которая была выше у мужчин, чем у женщин ($F = 5,307$, $p=0,023$).

Показатели суточной протеинурии и ACR значимо коррелировали между собой ($r=0,5$, $p<0,05$). Мы выявили прямую корреляционную зависимость для всей выборки больных и для больных с СКФ $< 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ показателей и суточной протеинурии, и ACR от креатинина крови ($r = 0,48$, $r=0,47$; $r=0,85$, $r=0,83$, $p<0,05$), мочевины ($r=0,68$, $r=0,73$; $r=0,83$, $r=0,83$, $p<0,05$), цистатина С сыворотки крови ($r= 0,45$, $r= 0,45$; $r= 0,72$, $r= 0,72$, $p<0,05$), фосфата крови ($r=0,48$, $r=0,53$; $r=0,54$, $r=0,54$, $p<0,05$), кальций-фосфатного произведения ($r= 0,44$, $r= 0,50$; $r= 0,52$, $r = 0,51$, $p<0,05$), иПТГ ($r = 0,60$, $r =0,62$; $r = 0,78$, $r =0,79$,

$p < 0,05$), причем зависимость показателя АСР была более сильная, чем суточной протеинурии. Выявлена обратная корреляционная зависимость от расчетной СКФ по 7 формулам суточной протеинурии (r от $-0,281$ до $-0,38$ при $p < 0,001$) с наибольшей зависимостью от СКФ по СКД-ЕРІ $cr+cys$; показателя АСР (r от $-0,57$ до $-0,74$ при $p < 0,05$), с наибольшей зависимостью от СКФ по СКД-ЕРІ cr . При СКФ < 60 мл/мин/1,73м² установлена обратная корреляционная связь и протеинурии, и АСР с уровнем гемоглобина крови ($r = -0,30$, $r = -0,58$, $p < 0,05$), числом эритроцитов ($r = -0,29$, $r = -0,32$, $p < 0,05$), связью суточной протеинурии с уровнем мочевой кислоты ($r = 0,32$, $p < 0,05$), калия крови ($r = 0,45$, $p < 0,05$).

Таким образом, мы установили достоверное и значимое увеличение показателя АСР и менее заметное увеличение суточной протеинурии при утяжелении стадии ХБП и выявили корреляционную связь суточной протеинурии и АСР с параметрами функционального состояния почек, показателями анемического синдрома и фосфорно-кальциевого обмена.

3.1.4 Результаты исследования почечной гемодинамики у пациентов с хронической болезнью почек

При ультразвуковом доплеровском сканировании артерий почек на уровне ПА, СА и МА проводилось измерение ЛСК, рассчитывались индексы – ИР и ПИ. Показатели почечной гемодинамики в исследуемых группах в зависимости от стадии ХБП представлены в таблице (таблица 5), на которой видно, что средние значения ЛСК в ПА, СА и МА у обследованных больных достоверно не различались в группах сравнения. Средние значения ИР в ПА даже в 1 группе превышали уровень 0,65 ед., а при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² достигали 0,7-0,75 ед., что в соответствии с литературными данными является признаком прогрессирования ХБП. Показательна динамика ИР, который статистически значимо увеличивался при сравнении с 1 группой при снижении СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² и

ниже 30 мл/мин/1,73 м² - в ПА на 12,1 % ($p_{1-3}=0,001$) и на 13,6 % ($p_{1-4}<0,001$), в СА - на 11,5 % ($p_{1-3}=0,003$) и на 11,6 % ($p_{1-4}=0,002$), в МА - на 11,1 % ($p_{1-3}=0,03$) и на 14,8 % ($p_{1-4}=0,001$) соответственно. Увеличение ПИ при СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² и ниже 30 мл/мин/1,73 м² при сравнении с 1 группой было выражено еще более отчетливо: в ПА на 21,7 % ($p_{1-3}=0,001$) и на 29,6 % ($p_{1-4}<0,001$), в СА - на 21,2 % ($p_{1-3}<0,001$) и на 23,1% ($p_{1-4}<0,001$), в МА - на 17,02% ($p_{1-3}=0,002$) и на 18,1 % ($p_{1-4}=0,001$). При СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² ПИ достоверно увеличивался не только при сравнении с 1 группой, но и со 2 группой (3А ст. ХБП) в ПА - на 16,4 % ($p_{2-4}=0,004$) и в СА - на 13,3 % ($p_{2-4}=0,019$).

Таблица 5. Показатели почечной гемодинамики у обследованных пациентов в зависимости от функции почек (n=130)

	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n=33)	2 группа СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (n=30)	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (n=33)	4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (n=34)
ЛСК ПА (M±m) м/с	79,81±2,73	76,35±3,39	73,88±4,19	66,78±2,27
ЛСК СА (M±m), м/с	57,22±2,14	59,30±2,62	54,81±2,85	52,17±1,45
ЛСК МА (M±m), м/с	34,23±1,33	32,70±1,32	32,95±1,71	30,41±1,24
ИР ПА (M±m), ед.	0,66±0,01	0,70±0,01	0,74±0,01**	0,75±0,01##
ИР СА (M±m), ед.	0,61±0,01	0,64±0,01	0,68±0,02**	0,68±0,01#
ИР МА (M±m), ед.	0,54±0,01	0,56±0,02	0,60±0,02*	0,62±0,02#£
ПИ ПА (M±m), ед.	1,15±0,04	1,28±0,05	1,40±0,06**	1,49±0,03##£
ПИ СА (M±m), ед.	1,04±0,03	1,13±0,03	1,26±0,05***	1,28±0,03##£
ПИ МА (M±m), ед.	0,94±0,02	1,01±0,03	1,10±0,04**	1,11±0,03#

Примечание: * $p<0,05$ - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой; * $p<0,01$ - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой; *** $p<0,001$ - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой; # $p<0,01$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; ## $p<0,001$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; £ $p<0,05$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой.

Нами выявлена корреляционная зависимость показателей почечной гемодинамики от функционального состояния почек. Так, ЛСК в ПА, СА и МА имели обратную зависимость от креатинина сыворотки крови ($r = - 0,278$, $p=0,008$; $r = - 0,219$, $p=0,035$; $r = - 0,227$, $p=0,030$), прямую зависимость от СКФ MDRD ($r = 0,340$, $p=0,001$; $r = 0,214$, $p=0,039$; $r = 0,231$, $p=0,027$), от СКФ СКD-EPI cr ($r = 0,335$, $p=0,030$; $r = 0,217$, $p=0,036$; $r = 0,239$, $p=0,023$); ЛСК в ПА имела

зависимость от уровня цистатина С сыворотки крови ($r = -0,238$, $p=0,035$) и показателей СКФ на основе цистатина С - СКД-ЕРІ cr+cys ($r = 0,297$, $p=0,008$) и СКД-ЕРІ cys ($r = 0,255$, $p=0,023$), от КК С-G ($r = 0,312$, $p=0,003$). Выявлена связь ЛСК в ПА, СА и МА с уровнем САД ($r = -0,266$, $p=0,011$; $r = -0,220$, $p=0,034$; $r = -0,323$, $p=0,002$) и ПАД ($r = -0,240$, $p=0,023$; $r = -0,227$, $p=0,029$; $r = -0,342$, $p=0,001$). Более значимая прямая корреляционная связь выявлена между ИР и ПИ в ПА, СА и МА с уровнем креатинина крови ($r = 0,434$, $p<0,001$; $r = 0,507$, $p<0,001$; $r = 0,355$, $p<0,001$; $r = 0,452$, $p<0,001$; $r = 0,415$, $p<0,001$; $r = 0,428$, $p<0,001$), с уровнем цистатина С сыворотки крови ($r = 0,379$, $p=0,001$; $r = 0,470$, $p<0,001$; $r = 0,268$, $p=0,015$; $r = 0,379$, $p<0,001$; $r = 0,346$, $p=0,002$; $r = 0,356$, $p=0,001$), с уровнем мочевины сыворотки крови ($r = 0,344$, $p=0,001$; $r = 0,427$, $p<0,001$; $r = 0,257$, $p=0,013$; $r = 0,389$, $p<0,001$; $r = 0,302$, $p=0,004$; $r = 0,370$, $p<0,001$). Связь ИР и ПИ в ПА, СА и МА с СКФ была обратная, наиболее значимая для СКФ по СКД-ЕРІ cr ($r = -0,506$, $p<0,001$; $r = -0,410$, $p<0,001$; $r = -0,451$, $p<0,001$; $r = -0,584$, $p<0,001$; $r = -0,509$, $p<0,001$; $r = -0,459$, $p<0,001$), с СКФ по MDRD ($r = -0,497$, $p<0,001$; $r = -0,410$, $p<0,001$; $r = -0,445$, $p<0,001$; $r = -0,582$, $p<0,001$; $r = -0,502$, $p<0,0001$; $r = -0,457$, $p<0,001$), с СКФ по СКД-ЕРІ cr+cys ($r = -0,470$, $p<0,001$; $r = -0,368$, $p=0,001$; $r = -0,377$, $p=0,001$; $r = -0,500$, $p<0,001$; $r = -0,437$, $p<0,001$; $r = -0,359$, $p=0,001$), с КК по С-G ($r = -0,467$, $p<0,001$; $r = -0,489$, $p<0,001$; $r = -0,351$, $p=0,001$; $r = -0,478$, $p<0,001$; $r = -0,455$, $p<0,001$; $r = -0,477$, $p<0,001$), с СКФ по СКД-ЕРІ cys ($r = -0,358$, $p=0,001$; $r = -0,441$, $p<0,001$; $r = -0,259$, $p=0,019$; $r = -0,355$, $p=0,001$; $r = -0,297$, $p=0,007$; $r = -0,319$, $p=0,005$).

В нашем исследовании установлена связь ИР и ПИ в ПА, СА и МА с показателями минерального обмена: прямая с уровнем фосфата ($r = 0,365$, $p=0,001$; $r = 0,317$, $p=0,006$; $r = 0,240$, $p=0,034$; $r = 0,271$, $p=0,016$; $r = 0,297$, $p=0,009$; $r = 0,287$, $p=0,013$) и кальций-фосфатного произведения ($r = 0,348$, $p=0,002$; $r = 0,343$, $p=0,003$; $r = 0,273$, $p=0,016$; $r = 0,298$, $p=0,008$; $r = 0,303$, $p=0,007$; $r = 0,307$, $p=0,006$). Также установлена корреляционная связь ИР и ПИ в ПА, СА и МА с уровнем САД ($r = 0,289$, $p=0,006$; $r = 0,289$, $p=0,006$; $r =$

0,320, $p=0,002$; $r = 0,345$, $p=0,001$; $r = 0,293$, $p=0,005$; $r = 0,264$, $p=0,01$) и ПАД ($r = 0,339$, $p=0,001$; $r = 0,301$, $p=0,004$; $r = 0,372$, $p<0,001$; $r = 0,356$, $p<0,001$; $r = 0,332$, $p<0,001$; $r = 0,299$, $p=0,004$). Показатели ИР и ПИ в ПА и МА имели прямую корреляционную зависимость от уровня суточной протеинурии ($r = 0,254$, $p=0,016$; $r = 0,240$, $p=0,022$; $r = 0,267$, $p=0,01$; $r = 0,270$, $p=0,01$). Для ПИ в ПА установлена связь с ИММЛЖ и размерами ЛП ($r = 0,237$, $p=0,024$, $r = 0,267$, $p=0,006$). Связь с ЛП СРПВ имели только ИР и ПИ ПА ($r = 0,253$, $p=0,017$; $r = 0,252$, $p=0,017$).

Таким образом, показатели гемодинамики почек (ИР и ПИ) у пациентов старческого возраста с ХБП при 1-2 стадиях превышали нормальные значения и достоверно увеличивались при 3Б – 4 стадиях ХБП при сравнении с 1-2 стадиями, коррелируя не только с показателями функционального состояния почек (креатинином, цистатином С, мочевиной, СКФ по всем примененным формулам), с уровнем протеинурии, но и с параметрами фосфорно-кальциевого обмена (уровнем фосфата, кальций-фосфатным произведением), а также с уровнем САД, ПАД. ИР и ПИ ПА коррелировали с показателем артериальной жесткости - ЛПСРПВ.

3.1.5 Особенности анемического синдрома

В нашем исследовании на 1 этапе анемия была выявлена у 73,3% больных ($n=99$, мужчин-51). Показатели, характеризующие анемический синдром у обследованных больных в зависимости от стадии ХБП, представлены в таблице (таблица 6), на которой видно, что в 1 группе при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² средние значения гемоглобина находились в пределах нормы, однако анемия регистрировалась у 45,5 % ($n=15$) больных в этой группе. При 3А ст. ХБП анемия регистрировалась уже по средним показателям гемоглобина у мужчин и женщин, при 3Б и 4 ст. – по средним показателям в группах. Частота выявления анемии составила при 3А ст. ХБП 66,7% ($n=22$), при 3Б ст. ХБП – 85,7 % ($n=30$), при 4 ст. ХБП - 97,1% ($n=33$). По показателям

эритроцитарных индексов видно, что анемия у обследованных больных была нормохромной и нормоцитарной. Средние значения МСН и MCV во всех группах сравнения оказались практически на одном уровне. Средние значения показателя МСНС достоверно снижались при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² по сравнению с 1

Таблица 6. Показатели красной крови, эритропоэтина, ферритина, железа сыворотки крови у обследованных пациентов в зависимости от СКФ (n=135)

Показатели	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² (n=33)	2 группа СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (n=33)	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (n=35)	4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (n=34)
Гемоглобин (M±m), г/л	126,52±2,11	121,28±2,25	114,64±1,55 [£]	101,6±1,95**## [^]
Мужчины	131,88±2,82	125,24 ± 3,28	116,0 ± 2,39 [£]	104,29± 2,9**##
Женщины	120,1±2,53	116,56 ± 2,32	113,35 ± 1,84	100,12±2,68**#
Эритроциты x 10 ¹² /л, (M±m)	4,16±0,08	4,06±0,07	3,98±0,06	3,67±0,09**# [^]
Мужчины	4,25 ± 0,12	4,15 ± 0,09	3,96 ± 0,09	3,64 ± 0,13*#
Женщины	4,07 ± 0,11	3,97 ± 0,10	3,99 ± 0,07	3,69 ± 0,13
Гематокрит (M±m), %	39,43±0,73	38,72±0,60	37,51±0,57	36,67±0,75*
Мужчины	41,08 ± 1,12	40,0 ± 0,77	37,57 ± 0,74 [£]	37,26±1,02*
Женщины	37,68 ± 0,74	37,35±0,82	37,44 ± 0,88	36,08 ± 1,12
МСН(M±m), пг	30,09±0,42	29,92±0,46	29,37±0,33	29,34±0,45
Мужчины	30,34±0,54	30,51±0,61	29,73±0,52	30,12±0,76
Женщины	29,84±0,67	29,29±0,68	28,99±0,38	28,57±0,44
MCV (M±m), фл	96,06±0,91	96,00±1,13	94,46±1,01	94,15±1,15
Мужчины	97,71±0,98	97,41±1,65	96,17 ± 1,67	95,88±1,15
Женщины	94,31±1,47	94,50±1,48	92,65±0,96	92,41±1,93
МСНС (M±m), г/л	319,03±2,78	311,52±2,89	309,94±2,86	300,6±2,58**#
Мужчины	318,65±4,1	318,12±3,59	314,44±4,49	300,29±3,2*#
Женщины	319,44±3,6	304,5±3,97 [*]	305,18±3,21 [£]	300,94±4,14*
Железо (M±m), мкмоль/л	16,28±0,92	13,25±1,25	15,02±1,28	13,58±2,18
Мужчины	16,8 ± 1,3	14,9 ± 1,6	16,1± 1,4	13,69 ± 2,3
Женщины	16,1 ± 0,8	12,8 ± 1,1	14,3 ± 1,3	13,1 ± 1,9
Ферритин (M±m), мкг/л	86,97±5,92	87,56±16,98	77,38±8,82	68,03±8,08
Мужчины	88,6 ± 6,4	88,1 ± 12,4	78,56 ± 8,0	68,6 ± 7,8
Женщины	85,5 ± 5,5	86,4 ± 10,1	76,34 ± 7,8	66,9 ± 8,4
ЭПО (M±m), МЕ/мл	8,29±1,42	7,35±1,93	4,98±0,74	3,55±0,51*
Мужчины	8,68 ± 1,3	7,41±1,98	5,1± 0,71	3,9±0,66
Женщины	8,17 ± 1,5	6,9 ± 0,89	4,6 ± 0,85	4,0 ± 0,5

Примечание: *p<0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; **p<0,001 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; #p <0,05- статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; ##p <0,001- статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; ^ p <0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 3 группой; £ p < 0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой; * p<0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 2 группы с 1 группой.

и 2 группами. Достоверное снижение гематокрита было зарегистрировано в 4 группе и в 3 группе среди мужчин по сравнению с 1 группой. У пациентов с 4 ст. ХБП выявлено достоверное снижение гемоглобина крови по сравнению с больными с 1-2 ст. ХБП на 19,7 % ($p_{1-4} < 0,001$), с 3А ст. - на 16,23 % ($p_{2-4} < 0,001$) и с 3Б ст. ХБП - на 11,37 % ($p_{3-4} = 0,013$), у пациентов с 3Б ст. ХБП выявлено снижение гемоглобина крови по сравнению с 1 группой на 9,39 % ($p_{1-3} = 0,001$). У больных 4 группы зарегистрировано снижение количества эритроцитов по сравнению с пациентами всех остальных групп: с 1 группой на 11,78 % ($p_{1-4} < 0,001$), со 2 группой - на 9,6 % ($p_{2-4} = 0,002$), с 3 группой - на 7,79 % ($p_{3-4} = 0,025$). Снижение гемоглобина и эритроцитов крови было более значимым среди мужчин, чем среди женщин. Уровень гемоглобина крови равный 100 г/л и ниже, при котором возникает вопрос о назначении ЭПО, был выявлен у 52,9 % ($n=18$) пациентов в 4 группе, у 20,0 % ($n=7$) пациентов в 3 группе и у 12,1 % ($n=4$) пациентов во 2 группе. В 1 группе ни один пациент не имел уровень гемоглобина крови ≤ 100 г/л.

Средние значения железа сыворотки крови находились в пределах нормальных значений во всех группах обследованных больных, а средние показатели ферритина сыворотки крови находились на уровне ниже 100 мкг/л во всех группах сравнения, что было расценено как гипоферритинемия в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) [262]. Снижение ферритина крови выявлялась у 63,6 % ($n=21$) больных 1 группы, у 66,7 % ($n=22$) - 2 группы, у 62,9 % ($n=22$) - 3 группы и у 85,3 % ($n=29$) больных 4 группы. Средние показатели ЭПО были в пределах нормы у пациентов 1 и 2 групп, дефицит ЭПО (ниже 5 Ме/мл) регистрировался у пациентов 3 и 4 групп. Однако, абсолютный дефицит ЭПО был выявлен у 79,4 % ($n=27$) больных 4 группы, у 65,7 % ($n=23$) больных 3 группы, у 60,6 % ($n=20$) больных 2 группы и у 36,4 % ($n=12$) пациентов 1 группы. Выявление гипоферритинемии более чем у 60 % больных и дефицита ЭПО более чем у 36 % пациентов при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² было несколько неожиданным.

При проведении дисперсионного анализа установлена зависимость от пола показателей гемоглобина, гематокрита, эритроцитарных индексов (МСН и МСV), которые у мужчин были достоверно выше, чем у женщин ($F=15,79$ при $p<0,001$; $F=8,05$ при $p=0,005$; $F=5,87$ при $p=0,017$; $F=10,45$ при $p=0,002$). Зависимости от пола уровня ЭПО, железа и ферритина сыворотки крови нами не установлено.

Результаты корреляционного анализа показали обратную зависимость уровня гемоглобина и эритроцитов от показателей цистатина С ($r = - 0,59$, $p<0,001$; $r = - 0,41$, $p < 0,05$), креатинина ($r = - 0,58$, $p<0,001$; $r = - 0,40$, $p < 0,05$), мочевины ($r = - 0,54$, $p<0,001$; $r = - 0,34$, $p < 0,05$), иПТГ ($r = - 0,51$, $p<0,001$; $r = - 0,36$, $p < 0,05$), прямую зависимость от 7 показателей СКФ ($r = 0,46 - 0,63$ при $p<0,001$; $r = 0,31 - 0,35$ при $p < 0,05$), с наибольшей зависимостью от СКФ по формулам MDRD, СКD-EPI ср. Среди эритроцитарных индексов только МСНС коррелировал с СКФ по всем 7 формулам ($r = 0,248 - 0,359$ при $p < 0,01$), наиболее значимо с СКФ СКD-EPI ср. Показатель ЭПО имел прямую зависимость от уровня СКФ по формулам MDRD ($r = 0,248$, $p=0,004$), СКD-EPI ср ($r = 0,243$, $p= 0,005$), КК по C-G ($r = 0,239$, $p=0,006$).

Итак, нами выявлено, что при нормальной для старческого возраста СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² больные с ХБП в 45,5 % случаев имели анемию, в 63,6 % - гипоферритинемию, в 36,4 % случаев - дефицит ЭПО. Частота и выраженность анемии достоверно нарастали при дальнейшем снижении функции почек, и показатели гемоглобина, эритроцитов, ЭПО коррелировали с показателями функционального состояния почек. Коррекция анемии в нашем исследовании проводилась пероральными препаратами железа, стимуляторы эритропоэза назначались при уровне гемоглобина 90 г/л и ниже.

3.1.6 Параметры минерального, фосфорно-кальциевого обмена

Для диагностики нарушений минерального, фосфорно-кальциевого обмена всем больным определялись показатели крови: калий, натрий, общая щелочная

фосфатаза, фосфат (Р), ионизированный кальций (Са), кальций - фосфатное произведение (Са х Р), иПТГ, которые представлены в таблице в зависимости от стадии ХБП (таблица 7), из которой видно, что средние значения ионизированного кальция, калия, натрия, фосфата, щелочной фосфатазы находились в пределах нормальных значений, но при 4 ст. ХБП наблюдалось значимое повышение калия крови по сравнению с 1 группой и со 2 группой на 9,98 % ($p_{1-4}=0,001$) и на 7,5 % ($p_{2-4}=0,018$), достоверное повышение уровня фосфатов в 4 группе по сравнению с 1, 2 и 3 группами соответственно на 30,1 % ($p_{1-4}=0,001$), на 24,6 % ($p_{2-4}=0,006$), на 20,5 % ($p_{3-4}=0,017$), повышение Са х Р - в 4 группе при сравнении с 1 и 2 группами на 28,1 % ($p_{1-4}=0,001$) и на 18,5 % ($p_{2-4}=0,033$), достоверное снижение кальция у пациентов 4 группы по сравнению со 2 группой на 3,4 % ($p=0,025$).

Таблица 7. Показатели минерального, фосфорно-кальциевого обмена у обследованных больных (n=135)

Показатели	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² n=33	2 группа СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² n=33	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² n=35	4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² n=34
Кальций (M±m), ммоль/л	1,23±0,01	1,23±0,01	1,22±0,01	1,19±0,01#
Фосфат (M±m), ммоль/л	1,13±0,04	1,18±0,05	1,22±0,07	1,47±0,07*##*
Са х Р (M±m)	1,35±0,04	1,46±0,06	1,50±0,09	1,73±0,08*#
Калий (M±m), ммоль/л	4,41±0,37	4,71±0,49	4,51±0,50	4,85±0,54**
Натрий (M±m), ммоль/л	143,21±2,0	143,54±2,67	143,24±2,66	143,61±3,0
Щелочная фосфатаза (M±m), ед/л	136,34±12,63	138,86±13,35	128,43±10,21	159,41±9,18
иПТГ (M±m), пг/мл	52,24±6,98	49,98±5,24	80,31±9,85	147,02±18,74**##*

Примечание: * $p < 0,05$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; ** $p < 0,001$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; # $p < 0,05$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; ## $p < 0,001$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; * $p < 0,05$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 3 группой.

При анализе внутригрупповых показателей гиперкалиемия регистрировалась во 2 группе - у 9,1 % (n=3) больных, в 3 группе - у 5,7 % (n=2), в 4 группе - у 17,4 % (n=6) больных. Гиперкальциемия ($>1,23$ ммоль/л) и гипокальциемия ($<1,16$ ммоль/л) регистрировались в 1 группе у 36,4 % (n=12) и у 6,1 % (n=2) пациентов соответственно, при СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² - у

54,5 % (n=18) и у 6,1 % (n=2) пациентов, при СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² - у 40,0 % (n=14) и у 11,4 % (n=4) пациентов, при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² - у 29,4 % (n=10) и у 35,3 % (n=12) пациентов. Гипофосфатемия (< 0,81 ммоль/л) и гиперфосфатемия (> 1,62 ммоль/л) регистрировались: в 1 группе с одинаковой частотой - в 3 % (n=1) случаев, в 3 группе соответственно - в 17,1 % (n=6) и в 11,4 % (n=4) случаев, в 4 группе - в 2,9 % (n=1) и в 41,2 % (n=14) случаев, во 2 группе выявлялась гипофосфатемия - в 9,1 % (n=3) случаев.

Средние показатели иПТГ находились в пределах нормальных значений у пациентов 1 и 2 групп, превышали их при СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м². В 4 группе регистрировалось статистически значимое увеличение уровня иПТГ по сравнению с 1 группой в 2,8 раза ($p_{1-4} < 0,001$), со 2 группой - в 2,9 раза ($p_{2-4} < 0,001$), с 3 группой - в 1,83 раза ($p_{3-4} = 0,002$). При анализе показателей иПТГ внутри каждой группы было выявлено следующее: уровень иПТГ превышал норму в 1 группе у 21,2 % (n=7) и был выше 100 пг/мл - у 6,1 % (n=2) пациентов, во 2 группе - у 24,2 % (n=8) и у 9,1 % (n=3), в 3 группе - у 57,1 % (n=20) и у 20,0 % (n=7), в 4 группе - у 85,3 % (n=29) и у 52,9 % (n=18) соответственно. Показатели иПТГ выше 200 пг/мл выявлялись у 8,6 % (n=3) больных 3 группы и у 26,5 % (n=9) больных 4 группы.

При определении корреляционных связей параметров фосфорно-кальциевого обмена с клиническими и лабораторными показателями у всех обследованных пациентов мы получили следующие результаты: показатели Са, Р, Са х Р, иПТГ имели корреляционную связь с длиной почек, определенной при УЗИ ($r = 0,252, p=0,004$; $r = - 0,264, p=0,007$; $r = - 0,221, p=0,025$; $r = - 0,494, p<0,001$), с уровнем креатинина сыворотки крови ($r = - 0,219, p=0,014$; $r = 0,251, p=0,011$; $r = 0,274, p=0,005$; $r = 0,590, p<0,001$), цистатина С ($r = - 0,212, p=0,029$; $r = 0,299, p=0,005$; $r = 0,313, p=0,003$; $r = 0,634, p<0,001$). Показатели Р, Са х Р, иПТГ имели корреляционную связь с толщиной паренхимы почек, определенной при УЗИ ($r = - 0,239, p = 0,015$; $r = - 0,213, p = 0,031$; $r = - 0,422, p<0,001$), с уровнем мочевины крови ($r = 0,250, p= 0,011$; $r = 0,267, p = 0,006$; $r = 0,491, p < 0,001$), калия крови ($r = 0,349, p < 0,001$; r

= 0,355, $p < 0,001$; $r = 0,265$, $p = 0,004$), с показателем АСР ($r = 0,540$, $r = 0,520$, $r = 0,780$, $p < 0,05$), с показателем гемоглобина крови ($r = - 0,355$, $r = - 0,371$, $r = - 0,405$, $p < 0,001$), ферритина крови ($r = - 0,279$, $p = 0,011$, $r = - 0,257$, $p = 0,019$, $r = - 0,303$, $p = 0,004$). Показатели P и Ca x P коррелировали с уровнем мочевой кислоты ($r = 0,238$, $p = 0,023$, $r = 0,288$, $p = 0,006$), иПТГ имел прямую связь с уровнем суточной протеинурии ($r = 0,381$, $p < 0,001$), уровнем САД ($r = 0,198$, $p = 0,031$). Показатели СКФ, определенной по 7 уравнениям, были связаны с уровнем Са крови с наибольшей зависимостью от СКФ по СКD-EPI cr+cys ($r = 0,172 - 0,287$, $p < 0,05$), с показателем P крови с наибольшей зависимостью от СКФ по MDRD и СКD-EPI cr ($r = - 0,333$, $r = - 0,397$, $p < 0,001$), с показателем Са x P с наибольшей зависимостью от СКФ по MDRD ($r = - 0,298$, $r = - 0,382$, $p < 0,01$), с уровнем иПТГ с наибольшей зависимостью от СКФ по СКD-EPI cr ($r = - 0,413$, $r = - 0,486$, $p < 0,001$).

Итак, в нашем исследовании у больных старческого возраста при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² уже выявлялись нарушения фосфорно-кальциевого обмена: у одной трети больных – гиперкальциемия, у одной пятой - повышение уровня иПТГ. Параметры фосфорно-кальциевого обмена имели значимую корреляционную связь как со структурными изменениями почек, выявляемыми при УЗИ, с показателями функционального состояния почек, суточной протеинурии и АСР, так и с показателями крови, характеризующими анемический синдром (гемоглобином и ферритином крови).

3.1.7 Характеристика агрегационной функции тромбоцитов

Среднее количество тромбоцитов у всех обследованных больных составило $187,31 \pm 12,4$ тыс. и находилось в пределах нормальных значений во всех группах сравнения без значимой межгрупповой динамики. Однако, количество тромбоцитов у женщин в каждой группе было выше, чем у мужчин ($F = 20,69$, $p < 0,001$). При анализе количества тромбоцитов внутри каждой группы снижение числа тромбоцитов ниже 150 тыс. наблюдалось почти у

четверти пациентов в 1-3 группах (у 24,2 %, 24,2 %, 25,7 % соответственно) и у 35,3 % больных в 4 группе, минимальное число тромбоцитов составило 71 тыс. Показатели спонтанной и индуцированной на АДФ и адреналин агрегации тромбоцитов по кривым СРА и по кривым СП представлены в таблице (таблица 8), на которой видно, что средние показатели спонтанной агрегации тромбоцитов превышали норму во всех группах, но с ухудшением функции почек при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² при сравнении с 1 группой скорость спонтанной агрегации значительно увеличивалась - на 51,8 % (p₁₋₄=0,035). Стимулированная на АДФ агрегация также возрастала при ухудшении функции почек - степень агрегации возрастала в 4 группе на 31,9 % (p₁₋₄=0,017), а скорость агрегации - на 60,3 % (p₁₋₄=0,001) по сравнению с 1 группой. При анализе стимулированной на адреналин агрегации выявлено, что степень и

Таблица 8. Показатели спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у обследованных пациентов с ХБП (n=135)

Показатели	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n=33)	2 группа СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (n=33)	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (n=35)	4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (n=34)
Тромбоциты (тыс.)	184,82±8,96	204,91±15,96	185,14±8,93	174,94±8,36
Агрегация спонтанная, степень (M±m), ед.	1,85±0,21	1,82±0,16	1,90±0,19	2,06±0,21
Агрегация спонтанная, скорость (M±m), ед/мин	0,56±0,19	0,55±0,14	0,57±0,20	0,85±0,18*
Агрегация спонтанная, светопропускание (M±m), %	2,00±0,36	2,09±0,36	2,01±0,26	3,25±0,87
Агрегация на АДФ (M±m), степень, ед.	5,90±0,45	6,37±0,35	6,91±0,41	7,78±0,53*
Агрегация на АДФ, скорость (M±m), ед/мин	4,76±0,47	5,75±0,46	6,00±0,47	7,63±0,66**
Агрегация на АДФ, светопропускание (M±m), %	21,84±2,79	25,01±3,18	28,22±2,72	28,79±2,21
Агрегация на адреналин, степень (M±m), ед.	5,90±0,43	5,99±0,37	7,28±0,58	7,82±0,50*#
Агрегация на адреналин, скорость (M±m), ед/мин	5,57±0,57	5,63±0,48	6,07±0,57	7,87±0,59*#
Агрегация на адреналин, светопропускание (M±m), %	21,68±3,27	20,87±2,91	30,32±2,80	30,21±2,22

Примечание: *p<0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; **p<0,005 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; #p <0,05- статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой.

скорость агрегации увеличивались в 4 группе не только при сравнении с 1 группой - на 32,5 % ($p_{1-4}=0,028$) и на 41,3% ($p_{1-4}= 0,021$) соответственно, но и со 2 группой - на 30,6 % ($p_{2-4}=0,041$) и на 39,8% ($p_{2-4}=0,026$). При ухудшении функции почек динамика агрегации тромбоцитов была достоверной по кривым СРА при измерении степени, скорости спонтанной и стимулированной агрегации. Степень агрегации по кривой СП не имела достоверных различий при снижении СКФ. Таким образом, у больных с ХБП в старческом возрасте в нашем исследовании было выявлено повышение спонтанной агрегации тромбоцитов при 1-4 ст. ХБП и достоверное ее нарастание при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м².

При корреляционном анализе установлена обратная зависимость от СКФ по всем 7 формулам скорости стимулированной на АДФ агрегации (от $r = - 0,219$ до $r = - 0,249$ при $p < 0,05$), степени стимулированной агрегации на АДФ и на адреналин от СКФ по формулам MDRD и СКД-EPI cr ($r = - 0,18$, $r = - 0,195$, $r = - 0,18$, $r = - 0,198$, $p < 0,05$).

В соответствии с последними рекомендациями всем пациентам с ХБП и сердечно - сосудистой патологией были назначены препараты АСК в обычной дозировке (75 мг в сутки). Пациенты с развившимися ИМ и ОНМК дополнительно получали клопидогрел в дозе 75 мг в сутки в течение не менее 6 месяцев. Случаев кровотечений из желудочно-кишечного тракта за весь период наблюдения ни у одного пациента не было зарегистрировано.

3.2 Особенности сердечно - сосудистой патологии у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек

3.2.1 Клинические особенности сердечно – сосудистой патологии

Полиморбидность, характерная для больных старческого возраста, меняет типичную клиническую картину заболеваний. Анализ жалоб пациентов при поступлении в стационар показал, что только 33,1 % ($n=41$) больных с установленным диагнозом ИБС, стенокардии напряжения имели ее классические

клинические проявления и предъявляли жалобы на типичные приступы стенокардии. Пациенты в нашем исследовании чаще всего отмечали одышку при физической нагрузке (при ходьбе, подъеме по лестнице выше 2-го этажа), дискомфорт и/или боли в области сердца при физической и/или эмоциональной нагрузке, при повышении АД, головные боли, шаткость и головокружение при ходьбе и/или при перемене положения тела, непостоянное сердцебиение, общую слабость, дизурические симптомы в виде учащенного мочеиспускания в дневное и/или ночное время. Распределение жалоб пациентов по частоте встречаемости представлено на рисунке (рисунок 5), на котором видно, что у больных в нашем исследовании преобладали жалобы со стороны сердечно - сосудистой патологии.

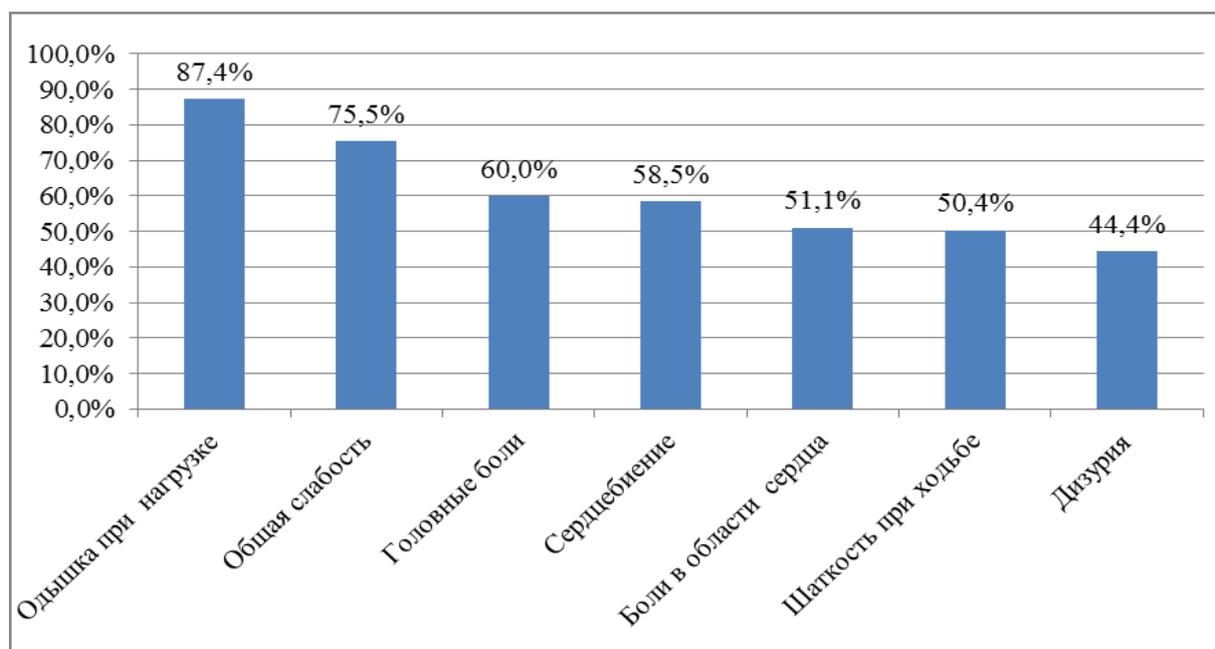


Рисунок 5. Основные жалобы обследованных больных (n=135)

Диагноз ИБС был установлен у 124 (91,9 %) пациентов: у 121 больного (97,6 %) имела место стабильная стенокардия напряжения, у 3 больных (2,4%) - безболевая ишемия миокарда при ХМЭКГ длительностью не более 15 минут в течение суток, ИМ давностью от 3 до 15 лет перенесли 11 пациентов, один из них перенес ранее два ИМ с интервалом в 7 лет. Следует отметить, что применение нагрузочных проб для диагностики ИБС у большинства больных старческого возраста было ограничено из-за сопутствующей патологии

опорно-двигательного аппарата, наличия АГ, невозможности достижения субмаксимальной ЧСС на фоне приема БАБ.

При клиническом обследовании и по данным анамнеза АГ выявлялась у 93,3% (n=126) больных. Распределение пациентов в зависимости от стадии ХБП по формам ИБС, ФК стенокардии и ХСН, по степени АГ и длительности ее существования представлено в таблице (таблица 9), из которой видно, что ИБС 1 ФК и ХСН 1 ФК регистрировались только у больных с 1-3А ст. ХБП. При ухудшении функции почек частота выявления ИБС 2 ФК при сравнении с 1 группой возрастала в 3 группе на 12,6 % ($p_{1-3}<0,05$), в 4 группе - на 15,3 % ($p_{1-4}<0,05$), частота сочетания ИБС и АГ возрастала в 3 группе на 18,9 % ($p_{1-3}<0,05$), в 4 группе - на 27,4 % ($p_{1-4}<0,01$), частота регистрации АГ 1 ст. уменьшалась, а АГ 2-3 ст. увеличивалась в 4 группе соответственно на 21,5 % ($p_{1-4}<0,01$) и на 36,8 % ($p_{1-4}<0,01$), в 3 группе - на 13,3 % ($p_{1-3}<0,05$) и на 28,6 % ($p_{1-3}<0,05$) соответственно, при сравнении со 2 группой в 4 группе частота регистрации АГ 1 ст. уменьшалась на 18,5 % ($p_{2-4}<0,05$), а частота выявления АГ 2-3 ст. увеличивалась на 16,9 % ($p_{2-4}<0,05$).

Среди больных с АГ 84,1 % (n=106) больных в амбулаторных условиях постоянно принимали гипотензивные препараты, 15,9 % (n=20) пациентов принимали препараты нерегулярно. При поступлении в стационар не имели целевых значений АД 81,0 % (n=102) больных. Из всей выборки больных 6,7 % (n=9) пациентов были нормотензивными и не принимали постоянно гипотензивные препараты.

Таким образом, при сочетании сердечно - сосудистой патологии и ХБП у больных старческого возраста преобладали жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, симптомы, связанные с АГ и неспецифические жалобы на общую слабость. Различные дизурические симптомы имели более 40 % больных. Только одна треть больных с ИБС имела типичный для стенокардии болевой синдром. При ухудшении функции почек достоверно нарастали степень АГ и ФК стенокардии.

Таблица 9. Характеристика больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в зависимости от стадии ХБП (n=135)

Клинические показатели	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/ 1,73м ² (n=33)	2 группа СКФ 45-59 мл/мин/ 1,73м ² (n=33)	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/ 1,73м ² (n=35)	4 группа СКФ 15 -29 мл/мин/ 1,73м ² (n=34)
ИБС без сочетания с АГ, n(%)	3 (9,1%)	3 (9,1%)	2 (5,7%)	1 (2,9%)
Мужчины, n (%)	2 (6,1%)	2 (6,1%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)
Женщины, n (%)	1(3,0%)	1(3,0%)	1 (2,9%)	-
ИБС в сочетании с АГ, n (%)	23(69,7%)	28 (84,8%)	31 (88,6%) [*]	33 (97,1%) ^{**}
Мужчины, n (%)	12 (36,4%)	14 (42,4%)	15 (42,9%)	16 (47,1%)
Женщины, n (%)	11(33,3%)	14 (42,4%)	16 (45,7%)	17 (50,0%)
АГ без сочетания с ИБС, n (%)	7 (21,2%)	2 (6,1%)	2 (5,7%)	-
Мужчины, n (%)	3 (9,1%)	1 (3,0%)	2 (5,7%)	-
Женщины, n (%)	4 (12,1%)	1 (3,0%)	-	-
ИБС, стенокардия 1 ФК, n (%)	2 (6,1%)	1 (3,0%)	-	-
Мужчины, n (%)	2 (6,1%)	1 (3,0%)	-	-
Женщины, n (%)	-	-	-	-
ИБС, стенокардия 2 ФК, n (%)	26 (78,8%)	28 (84,8%)	32 (91,4%) [*]	32 (94,1%) [*]
Мужчины, n (%)	13 (39,4%)	14 (42,4%)	17(48,6%)	16 (47,1%)
Женщины, n (%)	13 (39,4%)	14 (42,4%)	15 (42,9%)	16 (47,1%)
ПИМ, n (%)	3 (9,1%)	3 (9,1%)	3 (8,6%)	2 (5,88%)
Мужчины, n (%)	2 (6,1%)	2 (6,1%)	1 (2,9%)	2 (5,88%)
Женщины, n (%)	1 (3,0 %)	1(3,0%)	2 (5,7%)	-
Безболевая ишемия миокарда, n(%)	1 (3,0%)	-	-	2 (5,88%)
Мужчины, n (%)	1 (3,0%)	-	-	1 (2,9%)
Женщины, n (%)	-	-	-	1 (2,9%)
АГ 1 ст., n (%)	11 (33,3%)	10 (30,3%)	7 (20,0%) [*]	4 (11,8%) ^{**#}
Мужчины, n (%)	5 (15,2%)	6 (18,8%)	4 (11,4%)	2 (5,9%)
Женщины, n (%)	6 (18,2%)	4 (12,1%)	3 (8,6%)	2 (5,9%)
АГ 2 ст., n (%)	14(42,4%)	18 (54,5%)	21 (60,0%) [*]	22 (64,7%) ^{**#}
Мужчины, n (%)	7 (21,2%)	8 (24,2%)	9 (25,7%)	12 (35,3%)
Женщины, n (%)	7 (21,2%)	10 (30,3%)	12 (34,3%)	10 (29,4%)
АГ 3 ст., n (%)	2(6,1%)	4 (12,1%)	6 (17,1%) [*]	7 (20,6%) ^{**}
Мужчины, n (%)	1(3,0%)	2 (6,1%)	4 (11,4%)	3 (8,8%)
Женщины, n (%)	1(3,0%)	2 (6,1%)	2 (5,7%)	4 (11,8%)
ХСН 1 ФК, n (%)	3 (6,1%)	1 (3,0%)	-	-
ХСН 2 ФК, n (%)	30 (90,9%)	32 (97,0%)	35 (100%)	34 (100%)
Мужчины, n (%)	14 (42,4%)	16 (48,5%)	18 (51,4%)	17 (50%)
Женщины, n (%)	16 (48,5%)	16 (48,5%)	17 (48,6%)	17 (50%)
Длительность АГ: до 10 лет	5 (18,5%)	8 (25,0%)	6 (17,6%)	9 (27,3%)
10-20 лет	5 (18,5%)	9 (28,1%)	9 (26,5%)	10 (30,3%)
более 20 лет	17 (62,9%)	15 (46,9%)	19 (55,9%)	14 (42,4%)

Примечание. *p < 0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; **p<0,01 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; #p<0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; ##p<0,01 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; * p < 0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой.

3.2.2 Характеристика артериальной гипертензии и оценка эффективности антигипертензивной терапии

На 1 этапе исследования обследованные больные имели следующие исходные показатели САД, ДАД и ПАД: в 1 группе $-148,18 \pm 2,36$, $82,12 \pm 0,95$, и $66,06 \pm 2,08$ мм рт.ст., во 2 группе - $152,12 \pm 1,49$, $85,52 \pm 1,08$ и $70,61 \pm 1,50$ мм рт.ст., в 3 группе - $157,71 \pm 1,45$, $86,97 \pm 1,12$ и $75,74 \pm 1,20$ мм рт.ст., в 4 группе – $161,77 \pm 1,92$, $88,52 \pm 1,13$ и $77,26 \pm 1,57$ мм рт.ст. Распределение пациентов по исходному уровню АД на 1 этапе исследования представлено на рисунке (рисунок 6), на котором видно, что средние показатели 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; уровень САД был выше у больных 3 группы при сравнении с 1 и 2 группами на 6,4 % ($p_{1-3} = 0,002$) и на 3,7 % ($p_{2-3} = 0,017$) соответственно; уровень ПАД был выше в 3 группе при сравнении с 1 группой на 14,3 % ($p_{1-3} = 0,007$). Достоверной динамики средних исходных значений ДАД при ухудшении функции почек не было выявлено.

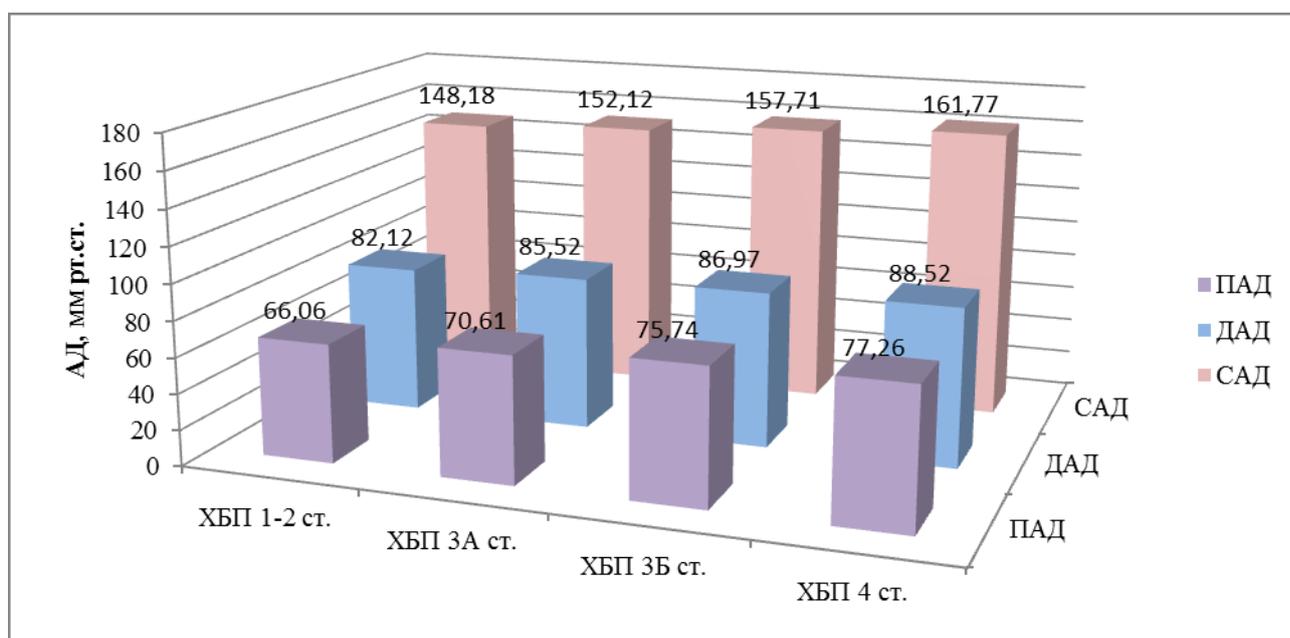


Рисунок 6. Показатели артериального давления у обследованных больных с артериальной гипертензией в зависимости от стадии ХБП (n=126) на 1 этапе исследования

На догоспитальном этапе принимали 1 гипотензивный препарат (ИАПФ или БРА, или ИН, или дигидропиридиновый антагонист кальция (ДАК), или БАБ 49,2 % (n=62) пациентов, 27,8 % (n=35) пациентов получали 2 гипотензивных препарата, в том числе фиксированные комбинации 2 препаратов: ИАПФ или БРА + ДАК или БАБ, или гидрохлоротиазид (ГТ), или ИН. Комбинированную терапию из трех и более препаратов получали 15,1 % (n=19) пациентов. На 1 этапе во время стационарного лечения большинству пациентов с АГ проводилась коррекция антигипертензивной терапии, которая включала, в основном, 2 - 3 и более гипотензивных препарата, и только 10,3 % (n=13) больным проводилась монотерапия. К завершению стационарного лечения на 1 этапе исследования у 54,8 % (n=69) больных были достигнуты целевые значения АД (140 и 90 мм рт.ст.), у остальных пациентов с АГ удалось стабилизировать АД на более низком уровне, чем исходный уровень АД. Наиболее часто применялись гипотензивные препараты: ИАПФ - фозиноприл, эналаприл, периндоприл, БРА - лосартан, БАБ - метопролол, бисопролол, ДАК - амлодипин, фелодипин, АИР - моксонидин; ГТ; ИН в виде фиксированной низкодозовой комбинации с периндоприлом. Распределение больных с АГ по количеству, группам применяемых гипотензивных препаратов и их комбинаций в зависимости от стадии ХБП представлено в таблице (таблица 10) и на рисунке (рисунок 7), на которых видно, что при нарастании стадии ХБП антигипертензивная терапия состояла из 2-3 и более гипотензивных препаратов, с обязательным включением или ИАПФ, или БРА. Терапия одновременно двумя блокаторами РААС (ИАПФ и БРА) применялась у 1,6 % (n=2) больных из 3 и 4 групп с резистентной АГ. На фоне этого сочетания за период стационарного лечения у больных не было зафиксировано случаев ухудшения функции почек с нарастанием уровня креатинина более чем на 10 % от исходного уровня и случаев гиперкалиемии. При выписке из стационара (1 этап) все пациенты с АГ (n=126) получали рекомендации по антигипертензивной терапии, оценка эффективности которой проводилась на 2 и 3 этапах. При включении в исследование 9 пациентов

были нормотензивными, и в течение периода наблюдения у 8 из них (1 больная исключена из исследования после 2 этапа в связи с выездом в другой регион), какой-либо динамики АД не было выявлено.

Таблица 10. Распределение больных с артериальной гипертензией по количеству принимаемых в стационаре гипотензивных препаратов в зависимости от стадии ХБП (n=126)

Гипотензивная терапия	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² (n=30)	3 группа СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (n=30)	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (n=33)	4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (n=33)
Монотерапия	5 (16,7%)	5 (16,7%)	3 (9,1%)	-
2 препарата	17 (56,7%)	19 (63,3%)	16 (48,5%)*	12 (36,4%)*
3 препарата	3 (10,0%)	6 (20,0%)	13 (39,4%)*	17 (51,5%)**
более 3 препаратов	2 (6,7%)	2 (6,7%)	2 (6,1%)	4 (12,1%)

Примечание. *p < 0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; **p < 0,01 - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; * p < 0,05 - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой.

В связи с развитием летальных исходов (n=7) в течение первого года наблюдения эффективность антигипертензивной терапии оценивалась на 2 этапе у 119 больных, из них у 115 пациентов при повторной госпитализации в стационар, у 4 пациентов по данным амбулаторных карт.

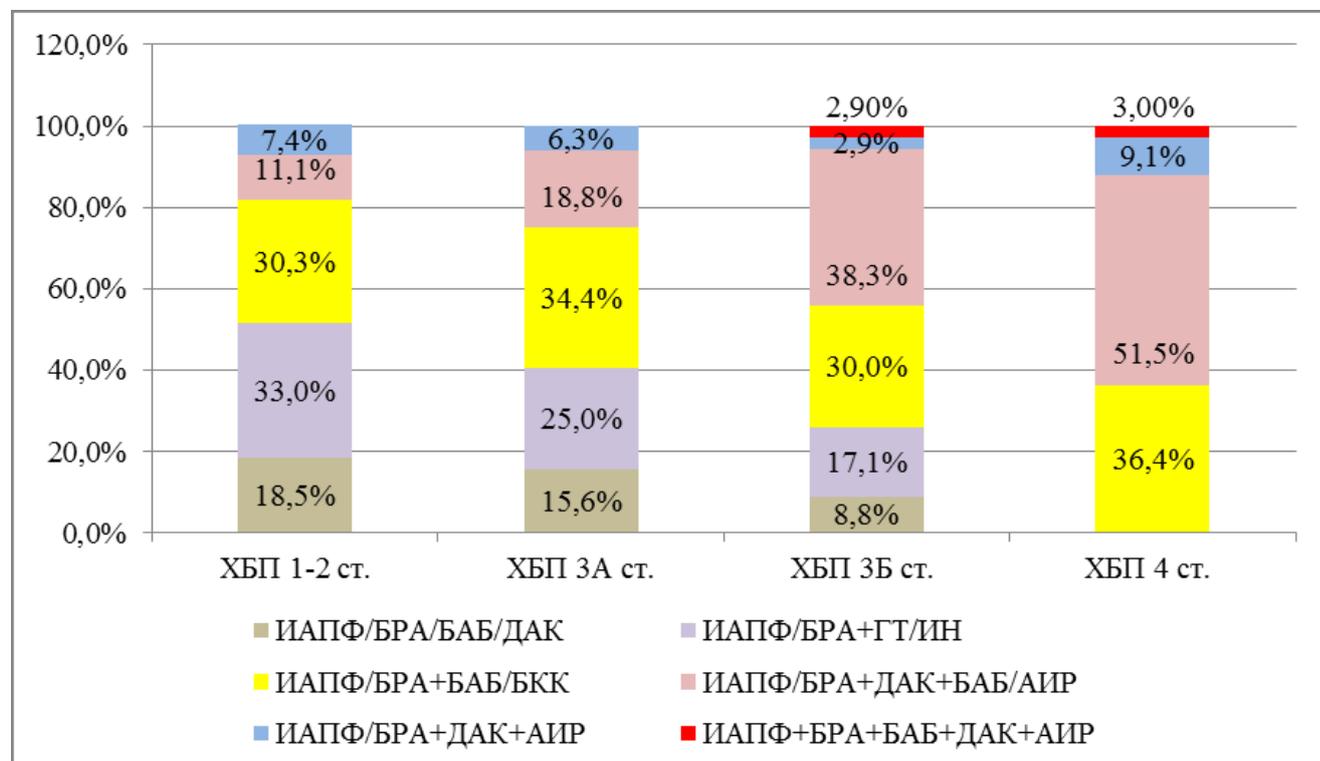


Рисунок 7. Применение групп гипотензивных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от стадии ХБП (n=126)

На 3 этапе оценка эффективности проводимой антигипертензивной терапии оценивался при повторной госпитализации у 111 больных, так как еще у 8 больных с АГ развились летальные исходы в период от 12-14 месяцев до 24-36 месяцев наблюдения. Целевой уровень АД или близкий к нему уровень АД был зарегистрирован на 2 этапе исследования у 43,7 % пациентов (n=52) с АГ, на 3 этапе - у 45,0 % (n=50) пациентов. Целевого уровня АД не достигали пациенты, которым была назначена комбинированная терапия из 3 и более препаратов в связи с недостаточной приверженностью их к лечению и самостоятельным снижением или дозы, или количества рекомендованных гипотензивных препаратов. Динамика показателей АД на этапах исследования представлена в таблице (таблица 11), на которой видно, что на 2 и на 3 этапах исследования сохранялась выявленная на 1 этапе зависимость средних значений САД и ПАД от стадии ХБП без значимой динамики средних значений ДАД при ухудшении функции почек. Средние значения САД на 2 и 3 этапах исследования в 3 группе были достоверно выше, чем в 1 группе на 5,8% и на 4,6% соответственно ($p < 0,05$). САД на 2 и 3 этапах в 4 группе также было достоверно выше, чем в 1 группе на 6,2% ($p < 0,01$) и на 9,3% ($p < 0,001$), выше, чем во 2 группе на 2,7% и на 7,4% ($p < 0,05$) соответственно. Средние значения ПАД на 2 и 3 этапах исследования в 3 группе были достоверно выше, чем в 1 группе на 11,5% и на 8,7% соответственно ($p < 0,05$). В 4 группе ПАД на 2 и 3 этапах также было достоверно выше, чем в 1 группе на 14,8% ($p < 0,05$) и на 20,5% ($p < 0,001$), выше, чем во 2 группе на 6,5% ($p < 0,05$) и на 15,7% ($p < 0,001$).

При анализе показателей САД, ДАД и ПАД в каждой группе сравнения на трех этапах исследования нами выявлена следующая динамика. В 1 группе на 2 этапе достоверно снизились при сравнении с исходными значениями средние показатели САД, ДАД и ПАД соответственно на 3,3 % ($p_{I-II} < 0,001$), 1,8 % ($p_{I-II} < 0,043$) и на 6,0 % ($p_{I-II} < 0,001$), а на 3 этапе снизились показатели САД и ПАД при сравнении с исходными значениями на 4,0 % и на 7,7 % ($p_{I-III} < 0,001$). Во 2 группе выявлено достоверное снижение САД, ДАД и

ПАД на 2 этапе на 2,6 % ($p_{I-II}=0,001$), на 4,7 % ($p_{I-II}=0,004$) и на 5,2 % ($p_{I-II}=0,001$); на 3 этапе при сравнении с исходными значениями - на 4,8 % ($p_{I-III}<0,001$), на 4,5 % ($p_{I-III}=0,005$) и на 9,9 % ($p_{I-III}<0,001$) соответственно. В 3 группе

Таблица 11. Динамика артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на трех этапах исследования в зависимости от функции почек

Показатель	1 группа - СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ²	2 группа - СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ²	3 группа - СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ²	1 группа - СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ²
1 этап (n=126)	(n = 27)	(n = 32)	(n = 34)	(n = 33)
САД-1 (M \pm SD), мм рт.ст.	148,18 \pm 2,36	152,12 \pm 1,49	157,71 \pm 1,45 [^]	161,77 \pm 1,92 ^{***##}
ДАД-1 (M \pm SD), мм рт.ст.	82,12 \pm 0,95	85,52 \pm 1,08	86,97 \pm 1,12	88,52 \pm 1,13
ПАД-1 (M \pm SD), мм рт.ст.	66,06 \pm 2,08	70,61 \pm 1,5	75,74 \pm 1,20 [*]	77,26 \pm 1,57 ^{**#}
2 этап (n=120)	(n = 27)	(n = 31)	(n = 32)	(n = 29)
САД -2 (M \pm SD), мм рт.ст.	143,33 \pm 2,0	148,18 \pm 1,11	151,59 \pm 1,15 [^]	152,23 \pm 1,83 ^{**#}
Достоверность различий САД-2 при сравнении с САД-1 (p)	p<0,001	p=0,001	p<0,001	p<0,001
ДАД-2 (M \pm SD), мм рт.ст.	80,61 \pm 0,72	81,52 \pm 0,99	82,35 \pm 0,85	82,58 \pm 1,22
Достоверность различий ДАД -2 при сравнении с ДАД-1, (p)	p=0,043	p=0,004	p=0,01	p=0,018
ПАД-2(M \pm SD), мм рт.ст.	62,12 \pm 2,01	66,97 \pm 1,34	69,26 \pm 1,60 [*]	71,29 \pm 2,10 [*]
Достоверность различий ПАД-2 при сравнении с ПАД -1, (p)	p<0,001	p=0,001	p<0,001	p=0,003
3 этап (n=110)	(n = 24)	(n = 28)	(n = 30)	(n = 29)
САД-3 (M \pm SD), мм рт.ст.	142,26 \pm 1,73	144,83 \pm 1,06	148,87 \pm 1,31 [^]	155,48 \pm 1,28 ^{***##}
Достоверность различий САД -3 при сравнении с САД-1, (p)	p=0,000	p=0,000	p<0,001	p<0,001
ДАД -3 (M \pm SD), мм рт.ст.	81,29 \pm 0,77	81,67 \pm 0,84	82,58 \pm 0,80	82,26 \pm 1,01
Достоверность различий ДАД -3 при сравнении с ДАД - 1, (p)	p=0,18	p=0,005	p=0,011	p=0,012
ПАД -3 (M \pm SD), мм рт.ст.	60,97 \pm 1,77	63,50 \pm 1,27	66,29 \pm 1,57 [*]	73,44 \pm 1,30 ^{***##}
Достоверность различий ПАД-3 при сравнении с ПАД-1, (p)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,004

Примечание: САД-1, ДАД-1, ПАД-1 – систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление на 1 этапе исследования; САД-2, ДАД-2, ПАД-2 – систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление на 2 этапе исследования; САД-3, ДАД-3, ПАД-3 – систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление на 3 этапе исследования; достоверность различий: * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001 - при сравнении 4 группы с 1 группой; ^{*} - p < 0,05, ^{**} - p < 0,01 - при сравнении 3 группы с 1 группой; # - p < 0,05, ## - p < 0,01, ### - p < 0,001 - при сравнении 4 группы со 2 группой; [^] - p < 0,05 - при сравнении 3 группы со 2 группой.

САД, ДАД и ПАД снизились на 2 этапе - на 5,1 % ($p_{I-II} < 0,001$), на 5,3 % ($p_{I-II} = 0,01$) и на 8,5 % ($p_{I-II} < 0,001$), на 3 этапе при сравнении с исходными значениями - на 6,8 % ($p_{I-III} < 0,001$), на 5,0 % ($p_{I-III} = 0,011$) и на 12,5 % ($p_{I-III} < 0,001$) соответственно. В 4 группе показатели САД, ДАД и ПАД снизились на 2 этапе на 5,9 % ($p_{I-II} < 0,001$), на 4,6 % ($p_{I-II} = 0,018$) и на 7,7 % ($p_{I-II} = 0,003$), на 3 этапе при сравнении с исходными значениями - на 3,9 % ($p_{I-III} < 0,001$), на 4,9% ($p_{I-III} = 0,012$) и на 4,9 % ($p_{I-III} = 0,004$) соответственно.

Таким образом, анализ динамики показателей САД, ДАД, ПАД на этапах исследования показал эффективность проводимой антигипертензивной терапии, но целевой уровень АД на 1-3 этапах был достигнут у 43-54 % больных.

3.2.3 Данные исследования жесткости магистральных артерий

Определение артериальной ригидности при ЛПС проводилось всем пациентам. Средние значения ЛПСРПВ для всей выборки больных составили $19,0 \pm 0,3$ м/с (95 % ДИ 18,40-19,60 м/с), у пациентов со СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² - $16,27 \pm 0,39$ м/с (95 % ДИ 15,5-17,1 м/с), у пациентов со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² - $19,86 \pm 0,3$ м/с (95 % ДИ 19,3-20,5 м/с). Средний показатель ЛПИ у всех обследованных больных был равен $1,07 \pm 0,02$ у.е., АИ составил - $0,98 \pm 0,02$ у.е. Показатели жесткости магистральных артерий у обследованных больных при ЛПС в зависимости от стадии ХБП представлены в таблице (таблица 12), на которой видно, что при снижении СКФ ЛПИ и ИА не имели достоверной динамики, а показатели ЛПСРПВ достоверно увеличивались на каждой следующей стадии при сравнении с предыдущей: при 3 А ст. на 10,7% ($p=0,034$), при 3Б ст. - на 10,8% ($p=0,014$), при 4 ст. - на 8,2% ($p=0,041$). ЛПИ ниже 0,9 регистрировался у 3,03 % ($n=1$) больных в 1 группе, у 6,1 % ($n=2$) – во 2 группе и у 8,8 % ($n=3$) больных в 4 группе. Ни у одного из обследованных пациентов показатель ЛПИ не превысил показатель 1,3, который указывает на «несжимаемость» артерий.

Выявлена корреляционная зависимость ЛПСРПВ от показателей функционального состояния почек: прямая от уровня цистатина С ($r = 0,486$, $p < 0,001$), креатинина крови ($r = 0,461$, $p < 0,001$), уровня мочевины ($r = 0,262$, $p = 0,002$), обратная - от СКФ по 7 используемым формулам (r от $-0,485$ до $-0,574$ при $p < 0,001$) с максимальным значением для СКФ по СКД-ЕРІ ст. ЛПСРПВ коррелировала с уровнем суточной протеинурии ($r = 0,203$, $p = 0,022$), с показателем АСР ($r = 0,49$, $p < 0,05$), с уровнем гемоглобина ($r = -0,241$, $p = 0,006$), ЭПО ($r = -0,238$, $p = 0,008$).

Таблица 12. Показатели жесткости артерий у обследованных пациентов в зависимости от функции почек (n=135)

	ЛП СРПВ (M±m), м/с	ЛПИ M±m), ед.	ИА (M±m), ед.
1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ (n=33)	16,27±0,39	1,08±0,02	1,00±0,02
2 группа СКФ 45-59 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ (n=33)	18,01±0,34	1,06±0,03	0,98±0,02
3 группа СКФ 30-44 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ (n=35)	19,95±0,49	1,07±0,01	0,97±0,02
4 группа СКФ < 30 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ (n=34)	21,59±0,52	1,06±0,03	0,96±0,03
Статистическая значимость различий (p)	p ₁₋₂	0,034	0,895
	p ₁₋₃	<0,001	0,981
	p ₁₋₄	<0,001	0,845
	p ₂₋₃	0,014	0,987
	p ₂₋₄	<0,001	1,000
	p ₃₋₄	0,041	0,970

Примечание: p₁₋₂ - статистическая значимость различий по сравнению 2 группы с 1 группой; p₁₋₃ - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой; p₁₋₄ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; p₂₋₃ - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы со 2 группой; p₂₋₄ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; p₃₋₄ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 3 группой.

Установлена зависимость ЛПСРПВ от показателей минерального обмена: иПТГ ($r = 0,308$, $p < 0,001$), фосфата ($r = 0,202$, $p = 0,034$), кальций-фосфатного произведения ($r = 0,226$, $p = 0,018$). ЛПСРПВ коррелировала с уровнем САД, ДАД, ПАД ($r = 0,293$, $p = 0,001$, $r = 0,200$, $p = 0,021$, $r = 0,211$, $p = 0,015$). Показатель ЛПИ имел слабую обратную зависимость от уровня ОХС сыворотки крови ($r = -0,197$, $p = 0,023$). Выявлена зависимость ЛПСРПВ от состояния агрегационной активности тромбоцитов - степени и скорости индуцированной на АДФ и адреналин агрегации тромбоцитов ($r = 0,240$, $p = 0,005$, $r = 0,305$, $p < 0,001$, $r = 0,267$, $p = 0,001$, $r = 0,235$, $p = 0,006$), а все показатели спонтанной агрегации (степень,

скорость, светопропускание) находились в обратной зависимости от ЛПИ ($r = -0,229, p=0,008, r = -0,262, p=0,002, r = -0,255, p=0,003$).

Таким образом, несмотря на возрастное увеличение артериальной жесткости у больных старческого возраста, мы получили доказательства зависимости артериальной ригидности, определенной по ЛПСРПВ, от показателей функционального состояния почек (креатинина, цистатина С, СКФ), от нарушений фосфорно-кальциевого обмена, параметров анемического синдрома, от агрегационной активности тромбоцитов в присутствии индукторов, от уровня САД, ДАД и ПАД.

3.2.4 Результаты электрокардиографического исследования и холтеровского мониторинга ЭКГ

Для диагностики ИБС, нарушений ритма и проводимости всем пациентам проводилось ХМЭКГ в течение от 18 до 24 часов. Полученные результаты ЭКГ и ХМЭКГ представлены в таблице (таблица 13), на которой видно, что средние значения ЧСС, длительности интервала QT при межгрупповом сравнении не имели достоверных различий. ЭКГ-признак Соколова-Лайона был достоверно выше в 4 группе, чем в 3 группе. При ХМЭКГ в нашем исследовании были выявлены 3 пациента с безболевым ишемией миокарда общей продолжительностью до 15 минут в течение суток. Частота наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) значимо увеличивалась при ухудшении функции почек - одиночные и парные НЖЭС регистрировались чаще по сравнению с 1-2 ст. ХБП при 3Б ст. ХБП в 1,4 раза ($p_{1-3}<0,05$) и в 1,9 раза ($p_{1-3}<0,05$), а при 4 ст. ХБП - в 1,3 раза ($p_{1-4}<0,05$) и в 3,2 раза ($p_{1-4}<0,01$) соответственно. Частота выявления желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) 1-2 класса по Lown B., Wolf M. (1997) также значимо увеличивалась при сравнении с 1 группой при 3А ст. ХБП в 1,75 раза ($p_{1-2}<0,05$), при 3Б ст. ХБП - в 1,77 раза ($p_{1-3}<0,05$), при 4 ст. ХБП - в 1,82 раза ($p_{1-4}<0,01$). Частота ЖЭС высоких градаций (3-4 классов по Lown B., Wolf M.) не менялась при ухудшении функции почек.

Таблица 13. Показатели электрокардиографического исследования, структура нарушений ритма и проводимости у обследованных больных в зависимости от функции почек (n=135)

Показатели	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² (n=33)	2 группа - СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (n=33)	3 группа - СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (n=35)	4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (n=34)
ЧСС (M \pm m), уд. в мин.	68,06 \pm 1,90	69,52 \pm 1,76	71,37 \pm 1,41	69,68 \pm 1,52
Интервал QT (M \pm m), мс	404,65 \pm 6,11	407,21 \pm 5,27	393,89 \pm 3,49	401,76 \pm 5,66
Индекс Соколова- Лайона (M \pm m), мм	2,26 \pm 0,11	2,49 \pm 0,15	2,04 \pm 0,10	2,70 \pm 0,17 [°]
Атрио-вентрикулярная блокада 1 ст., n (%)	1 (3,0%)	3 (9,1%)	3 (8,6%)	3 (8,8%)
Блокады ножек п.Гиса, n (%)	5 (15,2%)	6 (18,2%)	6 (17,1%)	5 (14,7%)
Одиночные НЖЭС, n (%)	18 (54,5%)	17 (51,5%)	27 (77,1%) [*]	24 (70,6%) [*]
Парные НЖЭС, n (%)	4 (12,1%)	6 (18,2%)	8 (22,9%) [*]	13 (38,2%) ^{**}
Эпизоды наджелудочковой тахикардии, n (%)	1 (3,0%)	4 (12,1%) [^]	4 (11,4%) [*]	1 (2,9%)
Пароксизмы ФП, n (%)	3 (9,1%)	6 (18,2%) ^{^^}	12 (34,3%) ^{£**}	18 (52,9%) ^{***°#}
ЖЭС 1-2 класса по Lown B., Wolf M., n (%)	8 (24,2%)	14 (42,4%) [^]	15 (42,9%) [*]	15 (44,1%) ^{**}
ЖЭС 3-4 класса по Lown B., Wolf M., n (%)	2 (6,1%)	2 (6,1%)	4 (11,4%)	1 (2,9%)

Примечание: достоверность различий * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001 при сравнении 4 группы с 1 группой; ° - p < 0,05, ** - p < 0,01 при сравнении 3 группы с 1 группой; # - p < 0,05 при сравнении 4 группы со 2 группой, ^ - p < 0,05, ^^ - p < 0,01 при сравнении 2 группы с 1 группой; £ - p < 0,05 при сравнении 3 группы со 2 группой; ° - p < 0,05, °° - p < 0,01 при сравнении 4 группы с 3 группой.

По результатам ХМЭКГ ФП была выявлена в виде коротких пароксизмов, включающих от 7 до 15 комплексов QRS с ЧСС от 110 до 132 уд. в мин. Частота выявления ФП постепенно нарастала при снижении СКФ на каждые 15 мл/мин/1,73м² и была максимальной при 4 ст. ХБП. Так, при 3А стадии ХБП ФП выявлялась чаще, чем в 1 группе в 2,0 раза (p₁₋₂<0,01), при 3Б стадии чаще, чем при 3А ст. ХБП в 1,88 раза (p₂₋₃<0,05), при 4 стадии чаще, чем в группе 3Б ст. ХБП в 1,54 раза (p₃₋₄<0,05). Имели в анамнезе пароксизмальные приступы ФП с клиническими проявлениями 11,1% (n=15) больных. Нарушения проводимости не имели достоверной динамики при нарастании стадии ХБП. Таким образом, частота выявления нарушений ритма сердца: одиночных и парных НЖЭС, ЖЭС 1-2 класса по Lown B., Wolf M., пароксизмов ФП при ухудшении функции почек достоверно увеличивалась.

3.2.5 Результаты эхокардиографического обследования

Изучение структурно-функциональных изменений сердца и вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ сердца у пациентов старческого возраста в зависимости от стадии ХБП проводилось при ЭХОКГ, результаты которой у всех обследованных пациентов по группам сравнения представлены в таблице (таблица 14), на которой видно, что средние значения ФВЛЖ, ММЛЖ, КДРЛЖ и КДОЛЖ достоверно не изменялись при ухудшении функции почек. Показатели ФВЛЖ для всей выборки больных составили $57,98 \pm 6,79$ %. У женщин и мужчин во всех группах сравнения, кроме мужчин 1 группы, средние показатели ИММЛЖ превышали норму, что соответствовало критериям ГЛЖ. Нами установлено достоверное увеличение размеров ЛП у больных с 4 ст. ХБП при сравнении с группой пациентов с 1-2 ст. ХБП на 7,0 % ($p_{1-4}=0,009$), с 3А ст. ХБП - на 6,6 % ($p_{2-4}=0,016$) и с 3Б ст. ХБП - на 5,7 % ($p_{3-4}=0,043$). Регистрировалось также увеличение КСРЛЖ и КСОЛЖ у больных 3 группы при сравнении с 1 группой на 5,8 % ($p_{1-3}=0,041$) и на 15,5 % ($p_{1-3}=0,018$); у больных 4 группы при сравнении с 1 группой - на 6,4 % ($p_{1-4}=0,026$) и на 15,9% ($p_{1-4}=0,017$). При 4 ст. ХБП средние показатели ОТСЛЖ и ИММЛЖ достоверно увеличивались при сравнении с 1 группой на 11,1 % ($p_{1-4}=0,028$) и на 16,9 % ($p_{1-4}=0,028$), ИММЛЖ у мужчин увеличивался на 12,2%, у женщин - на 21,1% ($p<0,05$). При дисперсионном анализе установлена зависимость от пола показателей ММЛЖ ($F=17,48$, $p<0,001$), ИММЛЖ ($F=10,94$, $p=0,001$), размеров ЛП ($F=4,34$, $p=0,039$), КДО ($F=6,21$, $p=0,014$), ОТСЛЖ ($F=5,75$, $p=0,018$), которые были достоверно выше у мужчин, чем у женщин.

В нашем исследовании было выявлено снижение частоты регистрации ДДЛЖ 1 типа при ухудшении функции почек: при 4 ст. ХБП на 19,5 % ($p=0,039$) при сравнении с 1 группой и на 22,6 % ($p=0,022$) при сравнении с группой больных с 3А ст. ХБП. ДДЛЖ 2 типа выявлялась только у больных 3 и 4 групп. Частота выявления кальциноза МК (1-3 ст.) составила 57,8 % ($n=78$) среди всех обследованных больных, частота выявления кальциноза АК (1-3 ст.)

Таблица 14. Эхокардиографические показатели обследованных пациентов
в зависимости от функции почек (n=135)

Показатели	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² (n=33)	2 группа СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (n=33)	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (n=35)	4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (n=34)
ФВ (M±m),%	58,79±1,23	58,91±0,97	57,54±1,06	56,74±1,37
Мужчины	56,91±1,39	58,47±1,50	54,83±0,97	57,82±1,97
Женщины	60,75±2,0	59,38±1,26	60,41±1,70	55,65±1,93
ММЛЖ (M±m), г	214,04±10,32	225,78±12,39	238,54±9,04	243,39±8,47
Мужчины	234,91±14,59	256,41±18,29	254,07±9,11	254,25±10,80
Женщины	191,86±12,8	193,23±12,63	222,1±15,21	232,53±12,84
ИММЛЖ (M±m), г/м ²	119,29±4,62	126,94±6,05	135,92±5,01	139,44±4,36*
Мужчины	123,55±6,7	137,14±9,34	139,72±6,49	139,85±5,43
Женщины	114,76±6,37	116,10±6,85	131,91±8,61	139,03±7,0
Левое предсердие, (M±m), мм	39,42±0,69	39,58±0,68	39,91±0,53	42,18±0,53*#*
Мужчины	40,82±0,8	40,76±0,95	39,61±0,88	42,29±0,85
Женщины	37,94±1,03	38,31±0,88	40,24±0,59	42,06±0,67
КДР ЛЖ (M±m), мм	49,91±0,81	48,79±0,71	50,14±0,68	49,85±0,76
Мужчины	50,12±1,29	50,12±0,99	51,11±0,78	50,53±0,97
Женщины	49,69±0,99	47,38±0,93	49,12±1,1	49,18±1,19
КСР ЛЖ (M± m), мм	33,21±0,81	32,18±0,57	35,14±0,82 ^	35,35±0,89 #
Мужчины	33,65±1,15	32,71±0,98	36,78±0,94	35,35±1,12
Женщины	32,75±4,60	31,63±2,25	33,41±5,22	35,35±5,81
КДО ЛЖ (M± m), мл	118,43±4,46	112,77±3,77	120,08±3,77	121,57±4,59
Мужчины	120,0±7,17	119,94±5,27	126,12±4,55	127,86±6,67
Женщины	116,78±5,37	105,15±4,84	114,75±5,94	115,27±6,11
КСО ЛЖ (M± m), мл	46,17±2,71	42,11±1,86	53,31±2,98 ^	53,49±2,90 #
Мужчины	47,64±3,98	44,19±3,22	58,69±3,77	52,79±3,87
Женщины	44,61±3,73	39,90±1,66	47,60±4,35	54,18±4,44
ОТСЛЖ (M± m), усл.ед	0,45±0,07	0,49±0,07	0,49±0,06	0,50±0,05*
Мужчины	0,47±0,02	0,52±0,02	0,49±0,01	0,50±0,01
Женщины	0,43±0,02	0,45±0,01	0,49±0,02	0,49±0,01

Примечание: * - $p < 0,05$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; # - $p < 0,05$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; * - $p < 0,05$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 3 группой; ^ - $p < 0,05$ - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы со 2 группой.

- 62,7 % (n=86), сочетание кальциноза МК и АК выявлялось у 37,0 % (n=50) больных. Показатели патологии клапанов сердца и характеристика ДД ЛЖ в зависимости от функции почек представлены в таблице (таблица 15).

Таблица 15. Характеристика диастолической дисфункции левого желудочка и патологии клапанов сердца у обследованных пациентов в зависимости от стадии ХБП (n=135)

Показатели	1 группа – СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² (n=33)	2 группа – СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (n=33)	3 группа – СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (n=35)	4 группа – СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ² (n=34)
ДД ЛЖ 1 типа, n (%)	21 (63,6%)	22 (66,7%)	18 (51,4%)	15 (44,1%)*#
Мужчины, n (%)	13 (39,4%)	11 (33,3%)	8 (22,9%)	8 (23,5%)
Женщины, n (%)	8 (24,2%)	11 (33,3%)	10 (28,6%)	7 (20,6%)
ДД ЛЖ 2 типа, n (%)	0	0	1 (2,9%)	3 (8,8%)*#
Мужчины, n (%)			1 (2,9%)	1 (2,9%)
Женщины, n (%)			-	2 (5,9%)
Кальциноз МК	13 (39,4%)	17 (51,5%)	23 (65,7%) [*]	25 (73,5%)*
1 ст., n (%)	7 (21,2%)	6 (18,2%)	8 (22,9%)	9 (26,5%)
2 ст., n (%)	6 (18,2%)	11 (33,3%)	13 (37,1%)	14 (41,2%)
3 ст., n (%)	-	-	2 (5,7%)	2 (5,9%)
Кальциноз АК	10 (30,3%)	22 (66,7%) ^{°°}	24 (68,6%) ^{**}	30 (88,2%)*##
1 ст., n (%)	7 (21,2%)	9 (27,3%)	9 (26,5%)	8 (23,5%)
2 ст., n (%)	3 (9,1%)	13 (39,4%)	15 (42,9%)	20 (58,8%)
3 ст., n (%)	-	-	-	2 (5,9%)
Кальциноз МК и АК, n (%)	4 (12,1%)	10 (30,3%)	13 (37,1%) [*]	23 (67,7%)*## ^{&}
Стеноз АК	2 (6,1%)	3 (9,1%)	3 (8,6%)	11 (32,4%)*# ^{&}
1 ст., n (%)	1 (3,0%)	3 (9,1%)	3 (8,6%)	10 (29,4%)
2 ст., n (%)	1 (3,0%)	-	-	1 (2,9%)
Стеноз МК	1 (3,0%)	2 (6,1%)	2 (5,7%)	3 (8,8%)
1 ст., n (%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	1 (2,9%)	2 (5,9%)
2 ст., n (%)		1 (3,0%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)
Недостаточность МК	14 (42,4%)	15 (45,5%)	14 (40,0%)	17 (50,0%)
1 ст., n (%)	11 (33,3%)	12 (36,4%)	10 (28,6%)	14 (41,2%)
2 ст., n (%)	3 (9,1%)	3 (9,1%)	4 (11,4%)	3 (8,8%)
Недостаточность АК	10 (30,3%)	11 (33,3%)	8 (22,9%)	11 (32,4%)
1 ст., n (%)	7 (21,2%)	6 (18,2%)	4 (11,4%)	5 (14,7%)
2 ст., n (%)	3 (9,1%)	5 (15,2%)	4 (11,4%)	6 (17,6%)

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,005$, *** - $p < 0,001$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 1 группой; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,005$ - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы со 2 группой; ° - $p < 0,05$, °° - $p < 0,005$ - статистическая значимость различий по сравнению 3 группы с 1 группой; & - $p < 0,05$, - статистическая значимость различий по сравнению 4 группы с 3 группой; °° - $p < 0,005$ - статистическая значимость различий по сравнению 2 группы с 1 группой.

Распространенность и степень кальциноза клапанов сердца достоверно нарастают при ухудшении функции почек. При межгрупповом сравнении кальциноз МК встречался при сравнении с 1 группой чаще в 4 группе в 1,9 раза ($p=0,006$), в 3 группе - в 1,7 раза ($p=0,031$). Кальциноз АК встречался

чаще, чем в 1 группе больных во 2 группе в 2,2 раза ($p=0,004$), в 3 группе - в 2,3 раза ($p=0,002$), в 4 группе чаще в 2,9 раза ($p<0,001$); а также в 4 группе чаще, чем во 2 группе в 1,3 раза ($p=0,041$). Кальциноз обоих клапанов выявлялся при 4 ст. ХБП чаще, чем при 1-2 ст. ХБП в 5,6 раза ($p<0,001$), чаще, чем при 3А ст. ХБП - в 2,2 раза ($p=0,02$) чаще, чем при 3Б ст. ХБП - в 1,8 раза ($p=0,04$); выявлялся при 3Б ст. ХБП чаще, чем при 1-2 ст. в 3,1 раза ($p=0,003$). Частота выявления стеноза АК также достоверно увеличивалась при ухудшении функции почек: при 4 ст. ХБП по сравнению с 1 группой - в 10,8 раза ($p=0,008$), по сравнению с группой 3А ст. - в 3,6 раза ($p=0,022$), по сравнению с группой 3Б ст. - в 3,8 раза ($p=0,02$). Частота выявления стеноза МК, недостаточности МК или АК не зависела от функции почек. Относительный риск (ОР) развития умеренного и выраженного кальциноза МК или АК по сравнению с 1 группой при СКФ < 30 мл/мин/1,73м² составил 2,03 (95% ДИ 1,19-3,47).

Нами установлена зависимость ремоделирования миокарда ЛЖ от стадии ХБП. Если нормальная геометрия ЛЖ регистрировалась в 1 группе у 33,3 % ($n=10$) пациентов, то при 3А ст. - уже у 15,2 % ($n=5$) пациентов, при 3Б ст. - у 2,9 % ($n=1$), а при 4 ст. ХБП не регистрировалась совсем ($p_{1-3}=0,002$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{2-4}=0,022$). Показатели ремоделирования миокарда ЛЖ в зависимости от функции почек представлены на рисунке (рисунок 8), на котором видно значимое увеличение доли КГЛЖ при нарастании стадии ХБП. Так, в группе больных с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² КГЛЖ выявлялась в 50 % ($n=51$) случаев, концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) - в 27,5 % ($n=28$) случаев, эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) - в 16,7 % ($n=17$) случаев. При проведении межгруппового сравнения мы выявили постепенное достоверное увеличение доли КГЛЖ от 3А ст. ХБП к 4 стадии ХБП от 27,3 % ($n=9$) до 67,6 % ($n=23$) ($p_{1-3} = 0,006$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-3} = 0,025$, $p_{2-4}=0,001$, $p_{3-4} < 0,05$) и не достоверное снижение доли ЭГЛЖ. В группе пациентов со СКФ выше 60 мл/ мин/1,73м² кроме нормальной геометрии ЛЖ наиболее часто встречалось КРЛЖ - у 30,3 % ($n=10$) больных, КГЛЖ наблюдалась у 21,2 % ($n=7$) больных, еще меньше была доля ЭГЛЖ - 15,2 % ($n=5$). Среди всех

обследованных больных ЭГЛЖ встречалась чаще в 2,1 раза у женщин (11,1 %), чем у мужчин (5,2 %), а КРЛЖ наблюдалось чаще в 2,2 раза у мужчин (19,3 %), чем у женщин (8,9 %).

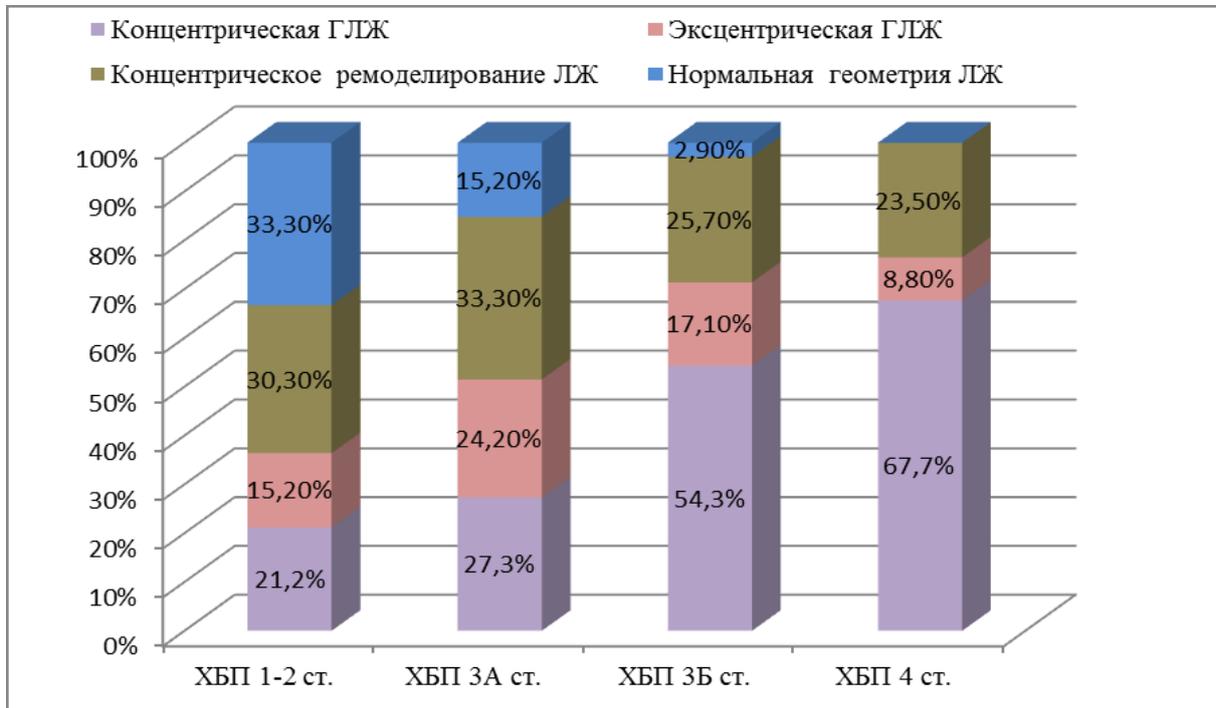


Рисунок 8. Ремоделирование миокарда левого желудочка у обследованных больных в зависимости от стадии ХБП (n=135)

При проведении анализа корреляционных связей мы выявили, что ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ, размеры ЛП имели зависимость от показателей функционального состояния почек: уровня креатинина ($r = 0,256, p=0,003$; $r = 0,269, p=0,002$; $r = 0,268, p=0,002, r = 0,299, p<0,001$); цистатина С ($r = 0,265, p=0,004$; $r = 0,289, p=0,002$; $r = 0,292, p=0,002, r = 0,268, p=0,003$), от уровня СКФ по всем формулам, с наибольшей зависимостью от СКФ СКD-EPI cr+cys ($r = -0,243, p= 0,009, r = -0,263, p= 0,005 r = -0,267, p= 0,004, r = - 0,243, p= 0,009$), размеры ЛП коррелировали с уровнем ЭПО ($r = - 0,244, p=0,005$), показатели КСР и КСО коррелировали с уровнем иПТГ ($r = 0,199, p=0,021, r = 0,193, p=0,026$). Установлена прямая зависимость для ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ, размеров ЛП от ЛПСРПВ ($r = 0,188, p=0,031$; $r = 0,243, p=0,005$; $r = 0,301, p<0,001$; $r = 0,281, p=0,001$).

Таким образом, у больных старческого возраста с ХБП при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² установлено достоверное увеличение частоты кальциноза АК,

при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² – увеличение частоты кальциноза МК и двух клапанов сердца (МК и АК) одновременно, увеличение частоты развития КГЛЖ, увеличение показателей КСР и КСО ЛЖ, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² выявлено достоверное увеличение частоты стеноза АК, снижение частоты ДДЛЖ 1 типа, увеличение показателей ОТСЛЖ, ИММЛЖ, размеров ЛП.

3.3 Сердечно - сосудистые и почечные исходы

3.3.1 Изменения функционального состояния почек в ходе исследования и почечные исходы

Период наблюдения за 135 включенными в исследование больными составил, в среднем, 24,2±0,93 месяца (от 1 до 36 месяцев). Длительность наблюдения за пациентами первой группы составила 27,06±0,92 месяцев, второй группы – 23,94±0,67 месяцев, третьей группы – 24,37±0,72 месяцев, четвертой группы - 20,56±0,93 месяцев. На 2 этапе (через 12-14 месяцев) и 3 этапе (через 24-36 месяцев) исследования больным проводилась оценка функционального состояния почек с расчетом СКФ по 3 уравнениям по креатинину сыворотки крови - по СКD-EPI cr, MDRD, по формуле КК С-G, приведенного к площади поверхности тела, и определением среднегодового темпа снижения СКФ по каждой из формул. Первое уравнение рекомендовано последними Национальными рекомендациями (2012г.), второе, как мы выяснили на первом этапе исследования, несколько завышает показатели СКФ при сравнении со всеми уравнениями СКD-EPI, третья формула показала минимальные значения СКФ для больных с СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73м² и близкие к минимальным при СКФ < 45 мл/мин/1,73м². В связи с развитием летальных исходов (всего умерли 15 больных) и исключением одной больной их исследования после 2 этапа, оценка функции почек проводилась на втором этапе у 128 больных, на третьем этапе - у 119 больных. Средние значения креатинина сыворотки крови у всех включенных в исследование больных при сравнении с исходными показателями достоверно увеличились и

составили через 12-14 месяцев - $138,57 \pm 4,72$ мкмоль/л ($p_{I-II} < 0,05$), через 24-36 месяцев - $153,91 \pm 5,65$ мкмоль/л ($p_{I-III} < 0,001$). Динамика средних значений СКФ у всех обследованных больных за период исследования, рассчитанных по формулам MDRD, СКД-ЕРІ сг и КК С-Г, представлена на рисунке (рисунок 9), на котором видно постепенное снижение СКФ по всем трем формулам от 1 к 3 этапу. Улучшение функционального состояния почек с переходом на более легкую стадию ХБП на 3 этапе и повышением СКФ, в среднем, на $7,02$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ зафиксировано у 6 (5,0%) больных, из них 2 (6,1 %) больных с исходной 3 А ст. ХБП, 3 (8,6 %) больных с исходной 3Б ст. ХБП, 1 (2,9 %) больной с исходной 4 ст. ХБП. У остальных 95 % ($n=113$) больных (кроме умерших) к завершению исследования произошло снижение показателей СКФ, рассчитанных по всем трем формулам.

Среднегодовой темп снижения СКФ для всех включенных в исследование больных составил по формуле MDRD - $3,5 \pm 0,41$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, по формуле СКД-ЕРІ сг - $3,38 \pm 0,25$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, по уравнению КК С-Г $3,02 \pm 0,19$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$. При распределении всех включенных в исследование больных по двум группам: с СКФ ≥ 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($n=33$) и с СКФ < 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($n=102$) мы выявили более значимое снижение СКФ к концу периода наблюдения в 1 группе больных с исходными «нормальными» для старческого возраста показателями СКФ (рисунок 10), что было для нас неожиданным. Как видно на рисунке (рисунок 10), у больных с исходными 1-2 стадиями ХБП к концу исследования показатели СКФ соответствовали 3А стадии по формулам MDRD и СКД-ЕРІ сг и 3Б стадии по уравнению КК С-Г.

При анализе динамики показателей СКФ по СКД-ЕРІ сг внутри 1 группы мы получили следующие данные: остались на исходных 1-2 стадиях ХБП 18,2 % ($n=6$) больных, перешли в 3А стадию - 39,4 % ($n=13$) больных, в 3Б стадию - 18,2 % ($n=6$), в 4 стадию - 12,1 % ($n=4$) больных. В 1 группе больных зарегистрировано достоверное снижение СКФ за весь период наблюдения по формуле MDRD на $27,03 \pm 3,16$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p_{I-III} < 0,001$), по СКД-ЕРІ сг на $22,86 \pm 2,57$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p_{I-III} < 0,001$), по формуле

КК С-G на $17,61 \pm 2,49$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p_{I-III} < 0,001$), а темп снижения СКФ за год составил, в среднем, по формуле MDRD $10,56 \pm 2,1$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ что составило 13,9 % ($p < 0,001$) от исходной СКФ, по формуле СКД-EPI cr - $8,95 \pm 0,94$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, что составило 12,8 % ($p < 0,001$) от исходной СКФ, по формуле КК С-G - $7,22 \pm 0,8$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, что составило 12,0 % ($p < 0,001$) от исходной СКФ.

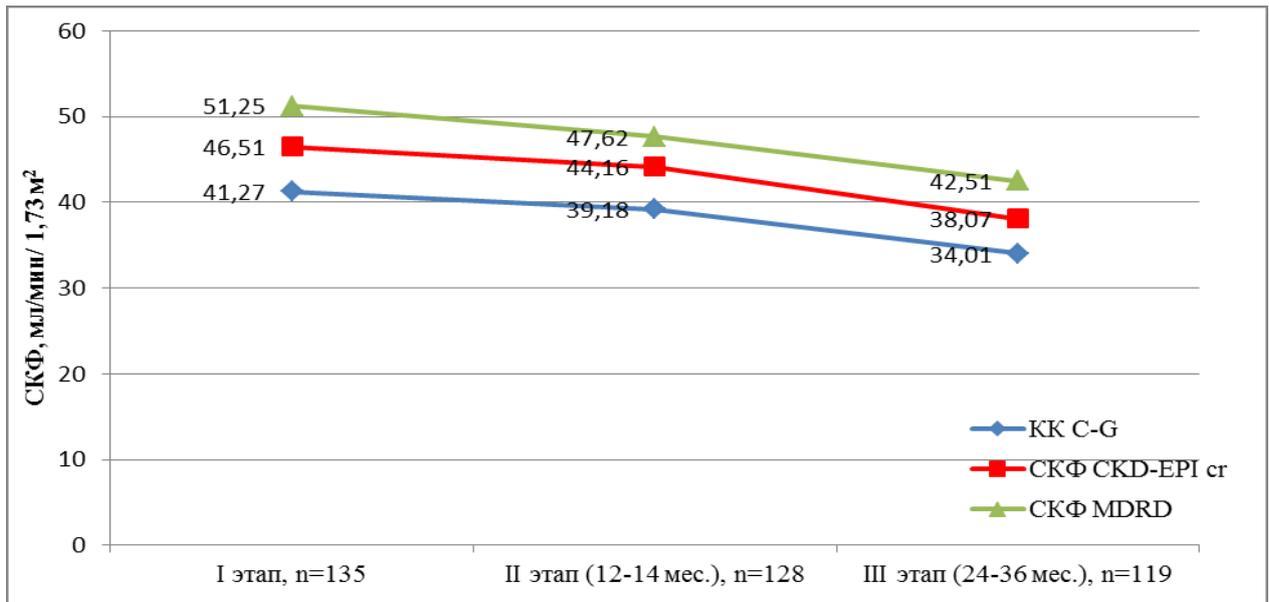


Рисунок 9. Динамика СКФ по 3 формулам у обследованных больных за период исследования

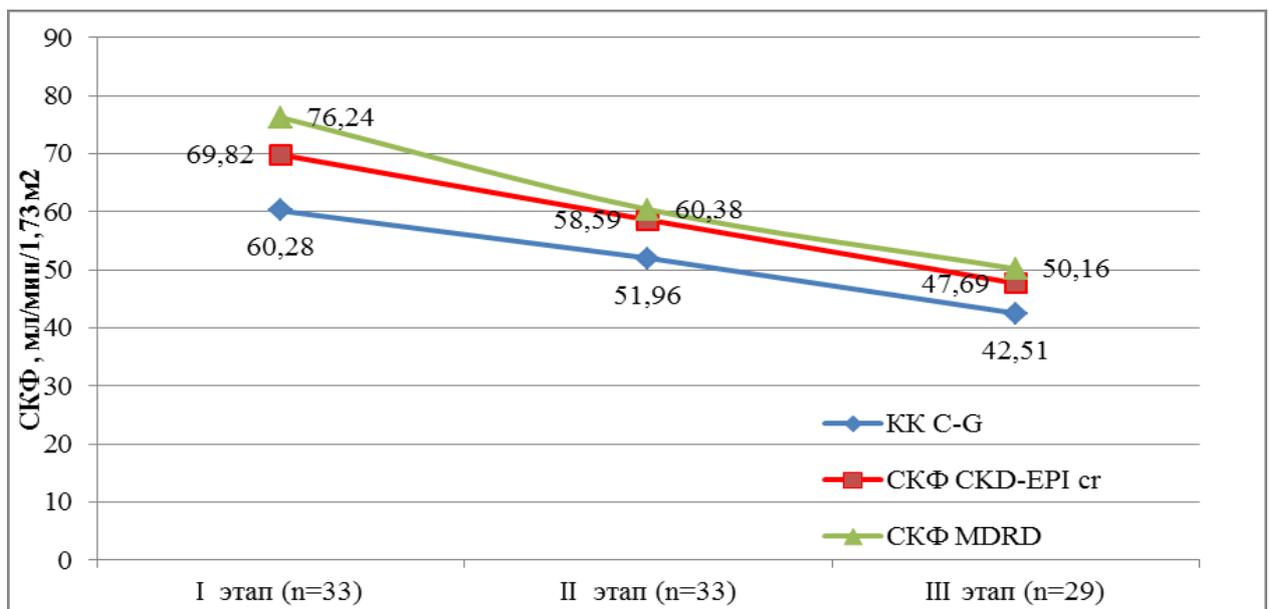


Рисунок 10. Динамика показателей СКФ по 3 формулам (MDRD, СКД-EPI cr, КК К-G) за период исследования в группе больных с исходной СКФ ≥ 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$

Для выявления факторов, способствующих быстрому снижению функции почек у больных с исходной СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м², мы разделили больных 1 группы (за исключением умерших больных) на 2 подгруппы в зависимости от среднегодового темпа снижения СКФ по СКД-ЕРІ ср: < 5 мл/мин/1,73м² и ≥ 5 мл/мин/1,73м². В первой подгруппе (n=14; 46,7 % больных) среднегодовое снижение СКФ составило $4,56 \pm 0,45$ мл/мин/1,73м², во второй подгруппе (n=16; 53,3 % больных) - $14,66 \pm 1,76$ мл/мин/1,73м² и было достоверно выше (p<0,001). Однако, каких-либо значимых различий клинических, лабораторных параметров и данных инструментального обследования при сравнении этих двух подгрупп мы не обнаружили, что, возможно, связано с особенностями нашей выборки больных. Несомненно, выявление факта быстрого снижения функции почек у больных старческого возраста с 1-2 стадиями ХБП требует дальнейшего изучения.

Динамика показателей СКФ в группе больных с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73м² (2-4 группы) за весь период исследования представлена на рисунке (рисунок 11), на котором видно, что снижение показателей СКФ по всем трем уравнениям также имело место, однако оно было менее значительным, чем в 1 группе, особенно в первый год исследования. Среднее снижение СКФ за год у больных с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73м² составило по уравнению MDRD - $1,73 \pm 1,03$ мл/мин/1,73м², по СКД-ЕРІ ср - $1,54 \pm 0,95$ мл/мин/1,73м² и

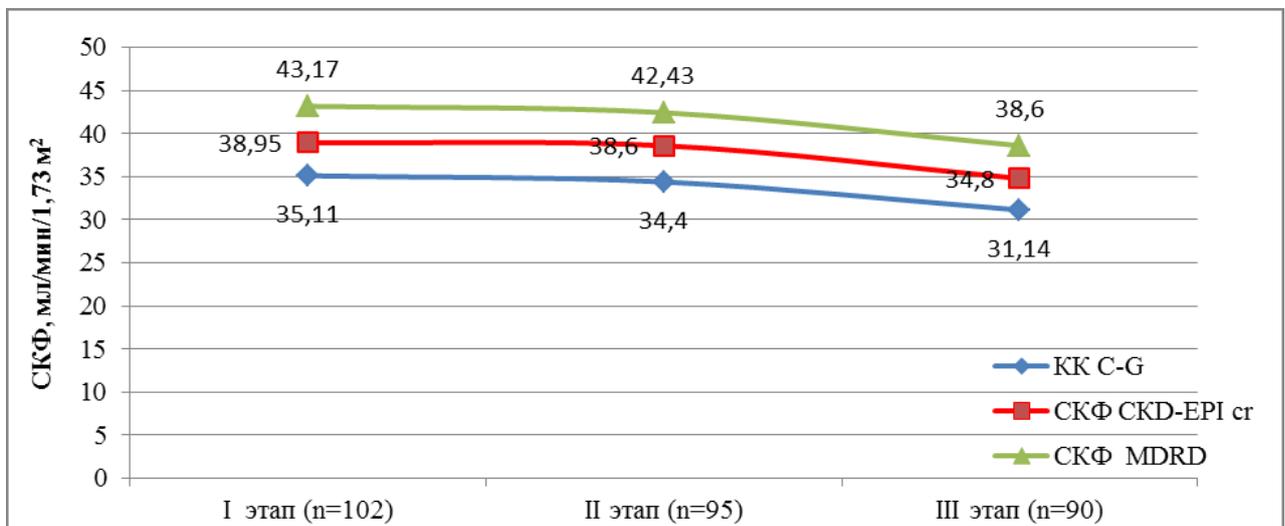


Рисунок 11. Динамика показателей СКФ за период исследования по 3 формулам (MDRD, СКД-ЕРІ ср, КК К-Г) в группе больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73м²

по КК С-G - $1,53 \pm 1,01$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, что составило 4,0 %, 4,0%, 4,3% ($p < 0,05$) от исходных значений СКФ соответственно. Анализ динамики СКФ на 2 и 3 этапах исследования в группах с исходными 3А, 3Б и 4 стадиями ХБП показал, что снижение СКФ в них происходило по-разному, что показано на рисунках (рисунки 12,13,14), на которых можно видеть, что при 3А и 3Б ст. ХБП в течение всего периода наблюдения СКФ снижалась также медленно, как и в группе со СКФ < 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, но на 3 этапе она была достоверно ниже исходной. А при 4 ст. ХБП выявлена стабилизация СКФ к концу первого года наблюдения, а к завершению 3 этапа исследования только

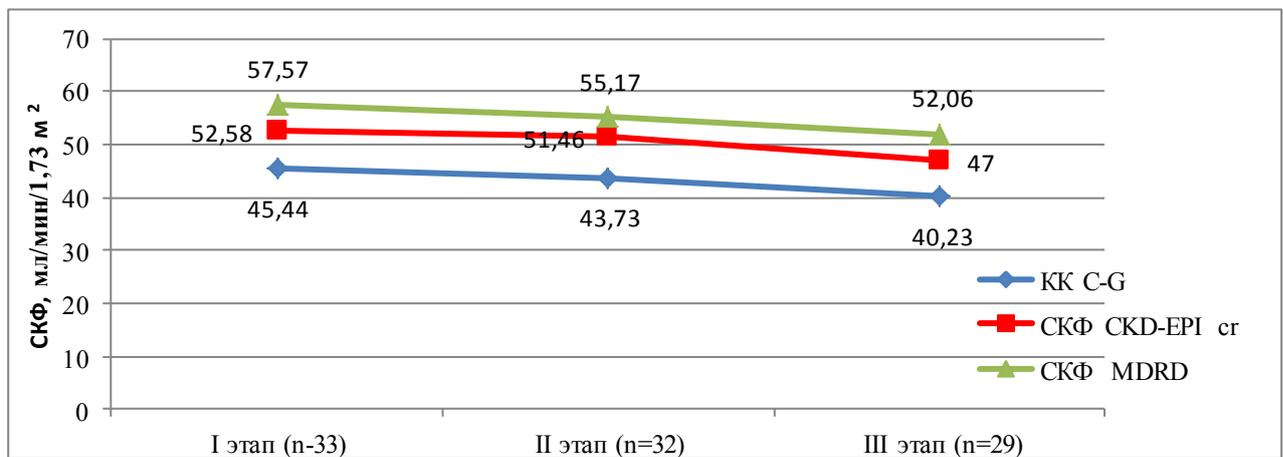


Рисунок 12. Динамика показателей СКФ за период исследования по 3 формулам (MDRD, СКД-ЕПІ cr, КК С-G) в группе больных с 3А ст. ХБП (СКФ 45-59 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$)

СКФ по формуле КК С-G снизилась от исходного уровня статистически значимо.

При исходной 3А ст. ХБП снижение СКФ за период исследования и среднегодовой темп снижения СКФ составили соответственно по формуле MDRD $5,45 \pm 0,95$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p_{I-III} = 0,01$) и $1,84 \pm 0,9$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ (3,2 % от исходной СКФ), по формуле СКД-ЕПІ cr – $5,50 \pm 0,88$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p_{I-III} = 0,008$) и $1,94 \pm 0,7$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ (3,7 % от исходной СКФ), по уравнению КК С-G – $5,09 \pm 0,91$ ($p_{I-III} = 0,048$) и $1,78 \pm 0,75$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ (3,9 % от исходной СКФ).

При исходной 3Б ст. ХБП снижение СКФ за весь период исследования и средний темп снижения СКФ за год составили соответственно: по

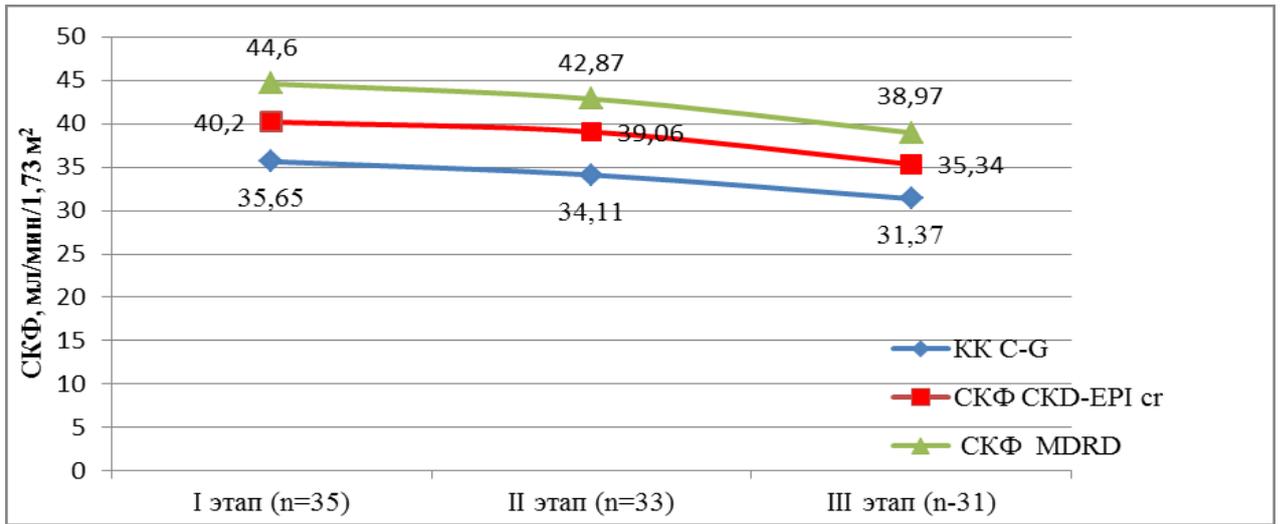


Рисунок 13. Динамика показателей СКФ за период исследования по 3 формулам (MDRD, СКD-EPI cr, КК К-G) в группе больных с 3Б ст. ХБП (СКФ 30-44 мл/мин/1,73м²)

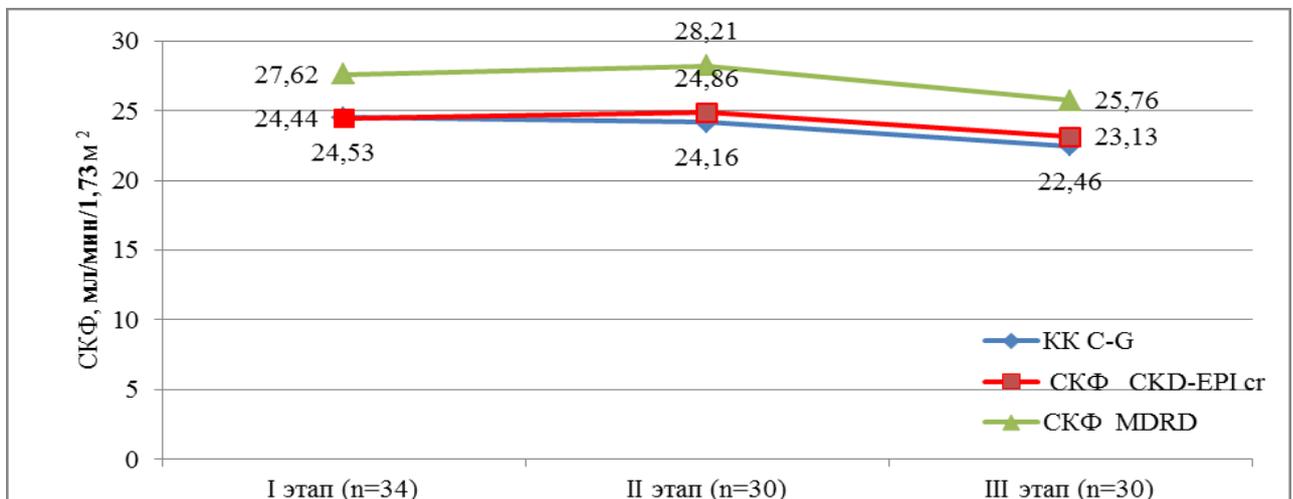


Рисунок 14. Динамика показателей СКФ за период исследования по 3 формулам (MDRD, СКD-EPI cr, КК К-G) в группе больных с 4 ст. ХБП (СКФ 15-29 мл/мин/1,73м²)

формуле MDRD $5,60 \pm 0,89$ мл/мин/1,73м² ($p_{I-III} < 0,001$) и $2,41 \pm 0,68$ мл/мин/1,73 м² (5,4 % от исходной СКФ), по формуле СКD-EPI cr - $4,80 \pm 0,90$ мл/мин/1,73м² ($p_{I-III} < 0,001$) и $2,08 \pm 0,61$ мл/мин/1,73 м² (5,2 % от исходной СКФ), по формуле КК C-G - $4,28 \pm 0,70$ мл/мин/1,73м² ($p_{I-III} = 0,001$) и $1,73 \pm 0,79$ мл/мин/1,73 м² (4,9 % от исходной СКФ).

При 4 стадии ХБП снижение СКФ за весь период исследования и скорость снижения СКФ за год составили соответственно: по формуле MDRD $1,88 \pm 0,39$ мл/мин/1,73м² ($p_{I-III} = 0,10$) и $0,80 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² (2,9 % от исходной СКФ), по формуле СКD-EPI cr - $1,32 \pm 0,27$ мл/мин/1,73м² ($p_{I-III} = 0,16$) и

0,76±0,15 мл/мин/1,73 м² (3,1 % от исходной СКФ), по формуле КК С-G - 2,08±0,30 мл/мин/1,73м² (р_{I-III} =0,029) и 0,89±0,13 мл/мин/1,73 м² (3,6 % от исходной СКФ).

Для выявления факторов, способствующих более медленному среднегодовому снижению СКФ в группе больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73м² (n=90) мы разделили этих больных на 2 подгруппы в зависимости от темпа снижения СКФ по СКД-ЕРІ ст: < 5 мл/мин/1,73м² и ≥ 5мл/мин/1,73м². В первую подгруппу вошли 73,3 % (n=66) больных со снижением СКФ на 2,14±0,98 мл/мин/1,73м² в год, а во вторую - 26,7 % (n=24) больных с достоверно более значимым снижением СКФ - 8,9±1,8 мл/мин/1,73м² в год (p₁₋₂<0,001). Статистически значимым между этими двумя подгруппами явилось снижение ДАД на 3 этапе исследования при сравнении с исходным ДАД: в первой подгруппе ДАД снизилось на фоне антигипертензивной терапии на 4,8±1,3 мм рт.ст., а во второй подгруппе – на 0,91±0,8 мм рт.ст. (p₁₋₂<0,05).

Таким образом, на основе расчета среднегодового темпа снижения СКФ нами выявлено быстрое прогрессирование ХБП в группе больных с исходными «нормальными» для старческого возраста показателями СКФ (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²), что требует дальнейшего изучения. У больных с исходными 3А, 3Б и 4 стадиями ХБП снижение функции почек происходило медленно, и замедлению темпа снижения СКФ способствовало снижение ДАД на 4,8±1,3 мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии в течение периода исследования.

Достигли ТПН 4,48% (n=6) больных, умерли от ТПН 3,73 % (n=5) больных, из них 2,99 % (n=4) больных с исходной 4 ст. ХБП и 0,75 % (n=1) - с 3Б ст. ХБП, одному больному из 4 группы была начата гемодиализная терапия через 24 месяца после включения в исследование, и он был жив на момент завершения исследования. Умершие больные с ТПН терапию, замещающую функцию почек, не получали в связи с их отказом или наличием противопоказаний к данному виду лечения. Время до развития ТПН составило, в среднем, 11,6±1,35 мес. при исходной СКФ по СКД-ЕРІ ст

21,6±1,2 мл/мин/1,73 м². Данные о достигших ТПН больных, времени до развития ТПН, исходных и финальных значениях СКФ представлены в таблице (таблица 16).

Таблица 16. Почечные исходы у включенных в исследование пациентов

Показатели	3 Б стадия ХБП		4 стадия ХБП	
	Живы	Умерли	Живы	Умерли
Больные, n (%)	-	1 (2,9%)	1 (2,9%)	4 (11,8%)
Время до развития ТПН (мес.)	-	11	20,0	10,4±1,5
СКФ исходная (M±m), мл/ мин/1,73м ²	-			
MDRD		44,0	23,0	22,3±1,1
СКД – EPI cr		39,0	24,0	19,8±0,8
КК C- G		33,1	21,0	18,9±0,9
СКФ финальная (M±m), мл/ мин/1,73м ²	-			
MDRD		15,0	-	9,3±0,3
СКД – EPI cr		12,0		8,8±0,2
КК C- G		9,7		9,1±0,4

За время наблюдения у 2 больных было зафиксировано развитие ОПП: у одного больного из 2 группы через 15 месяцев от включения в исследование на фоне госпитальной пневмонии после перенесенной острой вирусной инфекции, у второго больного из 4 группы через 4 месяца от включения в исследование после операции, выполненной по абсолютным показаниям. В первом случае было проведено 2 сеанса острого гемодиализа, приведшие к восстановлению исходного функционального состояния почек, и больной был жив на момент завершения исследования. Во втором случае были проведены 4 сеанса острого гемодиализа, через 3 месяца после этого пациент умер при развитии ТПН. Таким образом, в нашем исследовании ТПН была основной причиной летальных исходов у больных с 4 ст. ХБП.

3.3.2 Характеристика сердечно - сосудистых осложнений

Общая летальность среди обследованных пациентов составила 11,11% (n=15). Состояние летальности в группах сравнения выглядит следующим образом: среди пациентов с 1-2 ст. ХБП летальность составила 9,09% (n=3) за счет фатальных ССО; с 3А ст. ХБП - 12,12 % (n=4) за счет фатальных

ССО; с 3Б ст. ХБП – 11,43% (n=4), за счет фатальных ССО - 8,57 % (n=3) и ТПН - 2,86 % (n=1); с 4 ст. ХБП – 11,76 % (n=4) за счет ТПН. Среди всех умерших пациентов - 73,3 % (n=11) составили мужчины и 26,7 % (n=4) женщины. За период наблюдения у 11,1 % (n=15) больных зарегистрированы ССО, из них: ОНМК - у 3,7 % (n=5), ИМ – у 3,7 % (n=5), декомпенсация ХСН – у 3,7 % (n=5). У 7,40 % (n=10) больных ССО явились причиной летального исхода: ИМ - у 2,22 % (n=3), ОНМК - у 2,22 % (n=3), декомпенсация ХСН - у 2,96 % (n=4) больных. У одной больной из 4 группы при развитии ТПН произошел ИМ с з. Q, и больная умерла через 10 дней при явлениях нарастания почечной недостаточности. Данные о сердечно-сосудистых исходах у включенных в исследование пациентов представлены в таблице (таблица 17), из которой видно, что частота развития ССО (фатальных и не фатальных) достоверно не различалась в группах пациентов с исходными 1-2 ст., 3А и 3Б ст. ХБП. Смерть от ССО наступила у больных 1-3 групп при зарегистрированном ухудшении функционального состояния почек. У больных с 4 ст. ХБП произошло два случая не фатальных ССО - ОНМК по типу ишемического инсульта, у одной пациентки в вертебробазиллярном бассейне, у другого больного - в бассейне средней мозговой артерии с развитием умеренного гемипареза, во время которых какой-либо динамики функции почек не было выявлено. У одного больного 1 группы через 5 и 24 месяца после включения в исследование произошли ИМ, первый из них с з. Q не был фатальным, второй привел к летальному исходу. Госпитализировались с ССО в стационары по месту жительства 15 пациентов, 7 больных умерли в стационарах, 3 больных умерли на дому. Все умершие пациенты имели АГ 2-3 ст., среди них исходно имели КГЛЖ 60,0 % (n=9) больных, ЭГЛЖ - 26,67 % (n=4) больных, КРЛЖ – 13,3 % (n=2) больных. Агрегация тромбоцитов у умерших больных была более значительно повышена по кривой СП и составила: спонтанная - $2,47 \pm 0,25$ %, индуцированная на АДФ - $31,73 \pm 2,15$ %, на адреналин - $32,05 \pm 2,20$ %.

Кроме описанных исходов, у 2 пациентов с 3Б и 4 ст. ХБП через 2 года после включения в исследование была выявлена онкологическая патология (1

Таблица 17. Сердечно - сосудистые исходы
у включенных в исследование пациентов (n=135)

Группы, показатели	Живы	Умерли
1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² (n=33) - ССО:	1 (3,0%)	3 (9,1%)
инфаркт миокарда, n (%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)
ОНМК, n (%)		1 (3,0%)
ХСН, n (%)		1 (3,0%)
Время до развития ССО, мес.	5,0	19,4 \pm 4,1
СКФ исходная (M \pm m), мл/ мин/1,73м ² : по СКД-ЕПІ cr	61,5	62,12 \pm 2,43
по MDRD	67	67,31 \pm 1,93
по КК К- G	58,9	56,65 \pm 1,75
СКФ на момент развития ССО (M \pm m), мл/мин/1,73м ² :		
по СКД-ЕПІ cr	55,0	48,52 \pm 2,13
по MDRD	52,0	58,55 \pm 1,81
по КК К- G	47,6	42,37 \pm 1,08
2 группа СКФ 45-59 мл/мин/1,73м² (n=33) - ССО:	-	4 (12,1%)
инфаркт миокарда, n (%)		1 (3,0%)
ОНМК, n (%)		1 (3,0%)
ХСН, n (%)		2 (6,1%)
Время до развития ССО, мес.	-	17,25 \pm 3,8
СКФ исходная (M \pm m), мл/ мин/1,73м ² : по СКД-ЕПІ cr	-	50,25 \pm 1,78
по MDRD		55,25 \pm 2,03
по КК К- G		46,15 \pm 1,97
СКФ на момент развития ССО (M \pm m), мл/мин/1,73м ² :	-	
по СКД-ЕПІ cr		39,8 \pm 1,07
по MDRD		44,3 \pm 2,30
по КК К- G		35,45 \pm 1,98
3 группа СКФ 30-44 мл/мин/1,73м² (n=35) - ССО:	1 (2,9%)	3 (8,6%)
инфаркт миокарда, n (%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)
ОНМК, n (%)	-	2 (5,7%)
ХСН, n (%)	-	-
Время до развития ССО, мес.	18,0	21,1 \pm 4,5
СКФ исходная (M \pm m), мл/ мин/1,73м ² : по СКД-ЕПІ cr	34,3	35,03 \pm 1,79
по MDRD	37,6	38,12 \pm 1,85
по КК К- G	32,9	31,9 \pm 2,11
СКФ на момент развития ССО (M \pm m), мл/ мин/1,73м ² :		
по СКД-ЕПІ cr	33,0	29,71 \pm 0,96
по MDRD	36,0	34,56 \pm 1,67
по КК К- G	31,7	26,13 \pm 2,15
4 группа СКФ 15-29 мл/мин/1,73м² (n=34) ССО:	2(5,9%)	1 (2,9%)
ОНМК, n (%)	2 (5,9%)	
инфаркт миокарда, n (%)		1 (2,9%)
Время до развития ССО, мес.	17,0 \pm 2,1	8,0
СКФ исходная (M \pm m), мл/ мин/1,73м ² : по СКД-ЕПІ cr	17,5	15
по MDRD	19,5	16
по КК К- G	21,8	16,8
СКФ на момент развития ССО (M \pm m), мл/ мин/1,73м ² :		
по СКД-ЕПІ cr	18,5	7
по MDRD	19,5	9
по КК К- G	21,5	10,5

случай опухоли поджелудочной железы и 1 случай опухоли мочевого пузыря) с регистрацией в течение последующих 6-12 мес. метастазирования процесса. Один из этих пациентов получал терапию ЭПО, и после выявления онкопатологии дозы препарата были снижены.

Итак, мы получили данные, что в старческом возрасте летальность от сердечно-сосудистых причин в группах с 1-2 ст. ХБП, 3А и 3Б стадии была на одном уровне, а при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² частота развития фатальных ССО (n=4; 5,79%) и смерти от ТПН (n=5; 7,24%) достоверно не различались.

3.4 Модели прогнозирования риска сердечно – сосудистых осложнений и смерти у больных старческого возраста с ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией

На основании результатов проведенного проспективного исследования, которое продолжалось, в среднем, $24,2 \pm 0,93$ мес., мы предприняли попытку установления факторов риска ССО и смерти от сердечно-сосудистых и почечных причин. Первоначально мы проанализировали показатели умерших пациентов в сравнении с выжившими за период наблюдения, разделив всех больных на 2 группы: с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (n=33) и с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (n=102). Результаты этого сравнения представлены в таблице (таблица 18), из которой видно, что достоверных различий по возрасту между умершими и выжившими больными не было. В группе больных с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² умершие от ССО пациенты (9,1 %, n=3), из которых 1 женщина и 2 мужчин, имели более высокие показатели ЛПСРПВ (p=0,048), более низкие значения ФВ ЛЖ (p=0,041) и ферритина сыворотки крови (p=0,03), более высокий уровень АСР (p=0,019). В группе больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² умерли 11,76 % (n=12) больных, их них 3 женщины и 9 мужчин, от ССО - 6,86 % (n=7), от ТПН - 4,9 % (n=5) больных. При исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² у умерших больных при сравнении с выжившими

были достоверно выше уровень креатинина крови в 1,2 раза ($p=0,036$), выше среднегодовой темп снижения СКФ по СКД-ЕРІ сг в 3,5 раза ($p=0,007$), по

Таблица 18. Сравнительная характеристика умерших и выживших больных в зависимости от функции почек

Показатели	Группа с СКФ < 60 мл/мин/ 1,73 м ² (n=102)			Группа с СКФ ≥ 60 мл/мин/ 1,73 м ² (n=33)		
	Выжившие пациенты (n=90)	Умершие пациенты (n=12)	p	Выжившие пациенты (n=30)	Умершие пациенты (n=3)	p
Возраст (M ±m), г	83,66±0,41	83,82±1,24	0,952	81,45±0,83	84,50±1,26	0,233
Креатинин (M ±m), мкмоль/л	135,48±4,83	168,45±16,83	0,036	78,03±2,21	89,75±5,25	0,087
Среднегодовой темп снижения СКФ по СКД-ЕРІ сг (M ±m), мл/мин/1,73м ²	3,08 ± 0,90	10,73 ± 2,20	0,007	22,86 ± 2,57	17,67 ± 4,06	0,56
Среднегодовой темп снижения СКФ по КК С-G (M±m), мл/мин/1,73м ²	3,05 ± 0,99	9,82 ± 1,97	0,011	17,61± 2,49	22,40 ± 6,92	0,539
Среднегодовой темп снижения СКФ по MDRD (M ±m), мл/мин/1,73м ²	3,48±1,03	11,64±3,05	0,017	27,03±3,16	20,33±4,91	0,400
Ферритин (M ±m), мкг/л	77,38±7,44	74,44±16,04	0,887	91,38±6,25	58,30±10,44	0,030
Кальций (M ±m), ммоль/л	1,22±0,01	1,16±0,02	0,022	1,23±0,01	1,18±0,03	0,171
Тромбоциты(M ±m), тыс.	193,81±7,03	141,18±15,23	0,008	189,24±9,64	152,75±19,73	0,258
Протеинурия суточная (M ±m), мг/сут.	46,49±3,51	139,09±44,40	0,003	26,27±3,71	46,25±15,99	0,170
АСР (M ±m), мг/г	219,31±43,51	430,1±64,10	0,006	60,1±8,81	152,1±54,20	0,019
ФВ ЛЖ (M ±m), %	57,86±0,71	56,55±1,97	0,465	59,66±1,31	52,50±1,89	0,041
ЛПИ (M ±m), у.ед.	1,08±0,01	0,97±0,04	0,006	1,09±0,03	1,08±0,06	0,775
ЛПСРПВ (м/сек)	19,85±0,31	19,15±1,04	0,586	15,01±0,41	18,14±0,84	0,048

Примечание: p - статистическая значимость различий между умершими и выжившими больными.

MDRD в 3,3 раза ($p=0,017$), по уравнению КК С-G в 3,2 раза ($p=0,011$), выше уровни суточной протеинурии в 3,0 раза ($p=0,003$) и АСР в 2 раза ($p=0,006$), ниже уровень ионизированного кальция на 5,2 % ($p=0,022$), ниже количество тромбоцитов крови в 1,4 раза ($p=0,008$), ниже на 11,3 % уровень ЛПИ ($p=0,006$).

Исходя из этих данных, мы выбрали наиболее значимые предикторы (факторы риска) и провели моделирование смертельных исходов у больных старческого возраста с 1-4 ст. ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и АГ с помощью регрессионной модели Кокса и логистической регрессии. Выбор этих двух видов моделирования объясняется тем, что они выявляют факторы риска развития неблагоприятного исхода и оценивают силу их влияния на вероятность исхода. При моделировании мы применяли одномерный подход с пошаговым введением факторов в модель и многомерный подход, при котором значимые факторы риска выбирал компьютерный алгоритм. Результаты одномерного моделирования риска смерти при помощи регрессии Кокса, когда каждый из признаков рассматривался независимо от других, представлены в таблице (таблица 19) в виде показателей относительного риска (ОР), доверительных интервалов (95% ДИ), уровня значимости данного фактора риска (р). Из таблицы (таблица 19) видно, что наиболее высокие значения ОР имеют суточная протеинурия, показатель АСР и уровень цистатина С сыворотки крови. Повышение креатинина крови на каждые 10 мкмоль/л увеличивает риск смерти в течение ближайших 2 лет на 15% (95% ДИ 1,04-1,26), повышение уровня цистатина С сыворотки крови на каждые 0,1 мг/л увеличивает риск смерти на 25% (95% ДИ 1,1-1,42), повышение показателя АСР выше уровня 50 мг/г на каждые 50 мг/г увеличивает

Таблица 19. Результаты моделирования риска смерти от сердечно – сосудистых и почечных причин у больных с 1-4 ст. ХБП с помощью регрессионной модели Кокса (одномерный подход)

Фактор риска	ОР (95% ДИ)	р
Креатинин (повышение на каждые 10 мкмоль/л)	1,15 (1,04-1,26)	0,006
Цистатин С (повышение на каждые 0,1 мг/л)	1,25 (1,1-1,42)	0,001
Мочевина	1,14 (1,04-1,25)	0,004
Протеинурия суточная	1,01 (1,01-1,01)	0,000
Протеинурия (выше 50 мг/сутки по сравнению с менее 50 мг/сут.)	5,32 (1,33-21,26)	0,018
Протеинурия (выше 100 мг/сутки)	14,18 (3,16-63,60)	0,001
АСР (повышение на каждые 50 мг/г выше уровня 50 мг/г)	1,41 (1,22–1,63)	<0,001
САД	1,09 (1,03-1,16)	0,006
ПАД	1,13 (1,03-1,25)	0,013

Примечание: ОР - относительный риск; 95% ДИ - доверительный интервал; р – уровень значимости.

риск смерти на 41% (95% ДИ 1,22-1,63), уровень протеинурии выше 50 мг/сутки увеличивает риск смерти в 5,32 раза (95% ДИ 1,33-21,26), а выше 100 мг/сутки - в 14,18 раза (95% ДИ 3,16-63,60). Уровни САД и ПАД также имеют значение в предсказании риска смерти (ОР - 1,09; 95 % ДИ 1,03-1,16; ОР - 1,13; 95 % ДИ 1,03-1,25).

С помощью многомерного подхода при моделировании на основе регрессионной модели Кокса мы получили несколько вариантов моделей для предсказания риска смерти, которые представлены в таблице (таблица 20).

Таблица 20. Варианты моделей прогнозирования риска смерти от сердечно-сосудистых и почечных причин у больных с 1-4 ст. ХБП на основе регрессионной модели Кокса (многомерный подход)

Вариант модели	Факторы риска	ОР (95% ДИ)	p
1 вариант	Цистатин С	5,21 (1,49-18,27)	0,010
	ПАД	1,13 (1,002-1,28)	0,045
2 вариант	Протеинурия (свыше 100 г/сут.)	7,88 (1,67-37,26)	0,009
	САД	7,88 (1,67-37,26)	0,009
3 вариант	АСР (свыше 50 мг/г повышение на каждые 50 мг/г)	1,41 (1,22-1,63)	0,027

Примечание: ОР - относительный риск; 95% ДИ - доверительный интервал; p – уровень значимости

Мы начинали моделирование с метода регрессии Кокса, так как при нем учитывается время до наступления исхода, чего не делает логистическая регрессия. Однако логистическая регрессия позволяет вычислить вероятность исхода непосредственно для каждого конкретного больного, чего нельзя сделать в случае регрессии Кокса. Результаты моделирования риска смертельных исходов при помощи метода логистической регрессии представлены в таблице (таблица 21) в виде показателей отношения шансов (ОШ), доверительных интервалов (95% ДИ), уровней значимости факторов риска (p), коэффициентов регрессии и констант. Результаты этого моделирования можно представить в виде формул, используя выявленные наиболее значимые факторы риска и коэффициенты регрессии. Одна из полученных формул для предсказания риска смерти у больных старческого возраста с додиализными стадиями ХБП в сочетании со стабильными

формами ИБС и АГ на основе показателей цистатина С (мг/л) и САД (мм рт.ст.) выглядит следующим образом:

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

- 19,26 - константа, e - константа Эйлера, 1,84 - коэффициент регрессии для цистатина С (мг/л), 0,083 - коэффициент регрессии для САД (мм рт.ст.).

Таблица 21. **Варианты моделей прогнозирования риска смерти у больных старческого возраста с 1-4 ст. ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией на основе логистической регрессии (многомерный подход)**

Вариант модели	Факторы риска	Коэффициент регрессии	ОШ (95% ДИ)	p
1 вариант	Протеинурия ≥ 100 мг/сутки	2,47	11,82 (1,53–91,60)	0,018
	САД	0,11	1,12 (1,01–1,24)	0,033
	Константа	-19,62		0,021
2 вариант	Цистатин С	1,84	6,29 (1,44–27,43)	0,014
	САД	0,083	1,09 (1,01–1,18)	0,049
	Константа	-19,26		0,006

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

Другой вариант модели прогнозирования риска смерти у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и АГ в течение ближайших двух лет на основе логистической регрессии включил такие факторы риска, как суточная протеинурия (мг/сутки) и уровень САД (мм рт.ст.). В зависимости от исходного уровня суточной протеинурии риск смерти можно рассчитать по двум формулам, представленным ниже, где (- 19,62) и (- 17,15) – константы, e - константа Эйлера, 0,11 - коэффициент регрессии для САД.:

$$\text{при протеинурии} < 100 \text{ мг/сут. - } \delta = e^{-19,62 + 0,11 \times \text{САД}} / 1 + e^{-19,62 + 0,11 \times \text{САД}},$$

$$\text{при протеинурии} \geq 100 \text{ мг/сут. - } \delta = e^{-17,15 + 0,11 \times \text{САД}} / 1 + e^{-17,15 + 0,11 \times \text{САД}}.$$

На рисунке (рисунок 15) представлена номограмма, построенная на основе формулы для определения риска смерти от ССО и почечных причин в зависимости от уровня цистатина С при САД равном 180 мм рт.ст.

На рисунке (рисунок 16) представлены номограммы для оценки риска смерти, построенные по указанным выше формулам для двух значимых уровней протеинурии (<100 мг/сут. и ≥ 100 мг/сут.) и уровня САД. Как

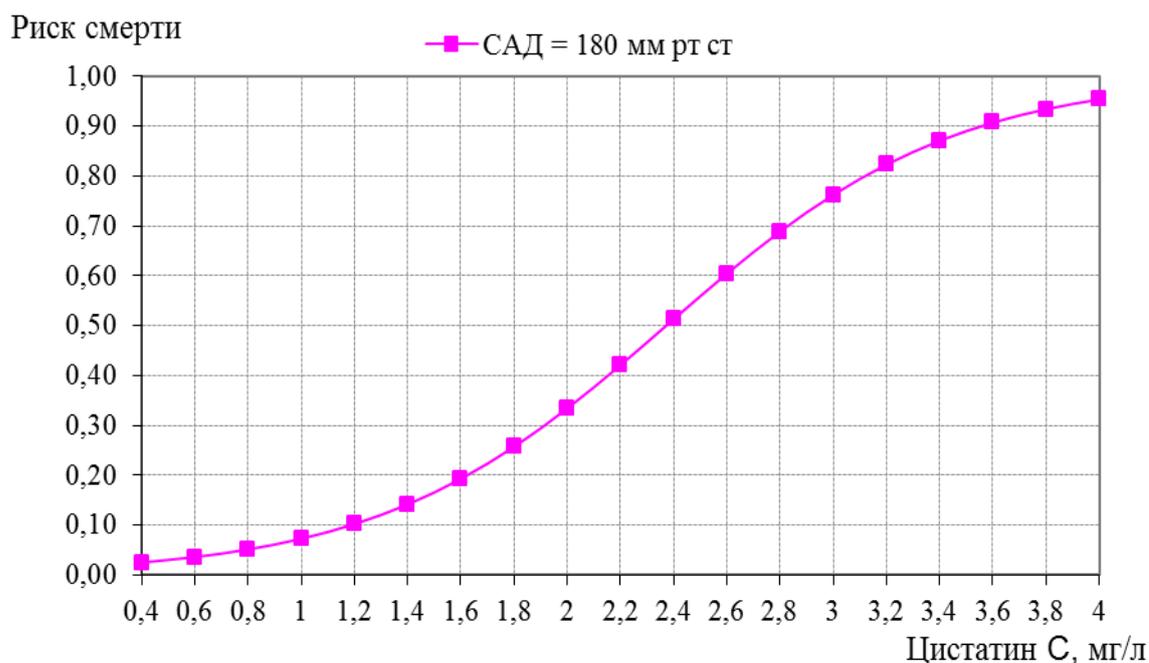


Рисунок 15. Риск смерти у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией в течение 2 лет в зависимости от уровня цистатина С при САД - 180 мм рт.ст.

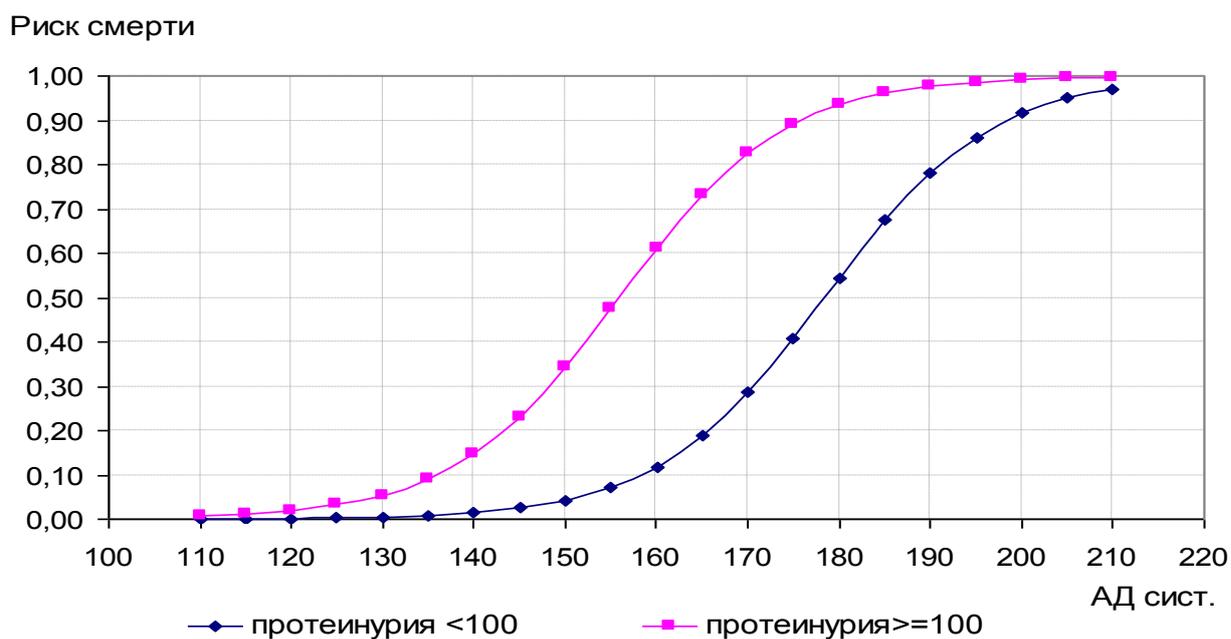


Рисунок 16. Риск смерти у больных старческого возраста при 1-4 стадиях ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией в течение 2 лет в зависимости от уровня суточной протеинурии (мг/сут) и систолического артериального давления (мм рт.ст.)

видно на рисунке (рисунок 16), протеинурия 100 мг/сутки и выше значительно ускоряет наступление летального исхода. Градация степени

риска смерти по значениям, полученным при расчете по формулам и номограммам, выглядит следующим образом: при значениях ниже 0,1 - риск низкий, при уровне 0,1 - 0,4 - риск средний, при уровне 0,4 - 0,7 - риск высокий, при значениях $> 0,7$ - очень высокий.

В дополнение к моделированию с помощью логистической регрессии мы проводили построение и анализ ROC-кривых (характеристических кривых), позволяющих выбрать точки разделения, или пороговую вероятность, с наиболее приемлемыми показателями чувствительности и специфичности [40], конкретно для суточной протеинурии, которые представлены на рисунках (рисунки 17, 18), на которых видно, что наиболее высокие значения чувствительности и специфичности при наименьшей их разности оказались в районе протеинурии 40-75 мг/сут. Именно поэтому в таблице с результатами регрессии Кокса приведены варианты градации показателей на несколько категорий.

В нашем исследовании ССО развились у 15 больных, и в 10 случаях они стали причинами смертельного исхода. Определив минимальный значимый уровень суточной протеинурии для предсказания риска смерти

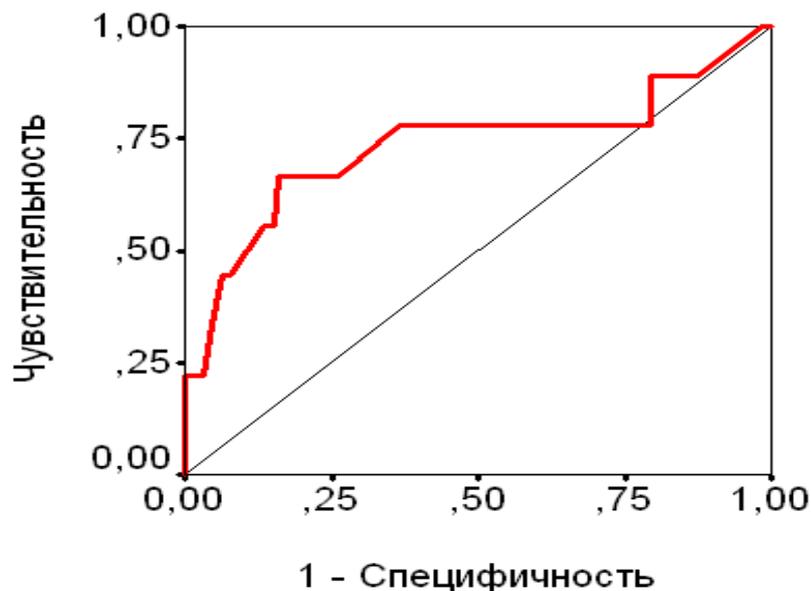


Рисунок 17. ROC- кривая чувствительности и специфичности расчета суточной протеинурии по полученной математической модели для предсказания риска смерти

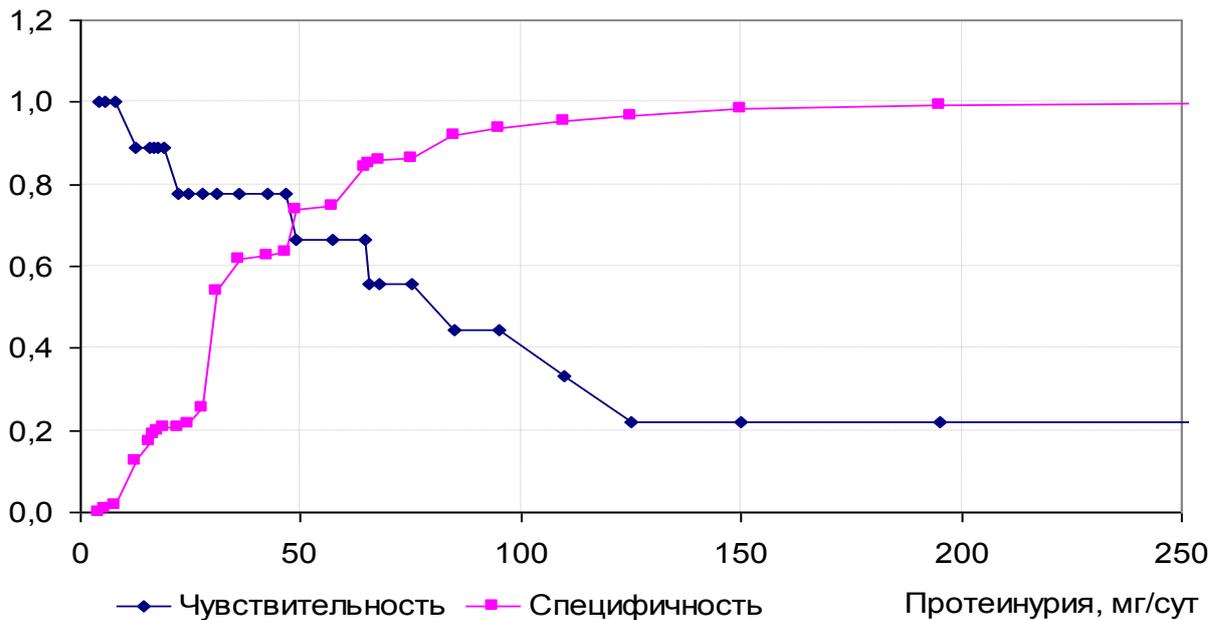
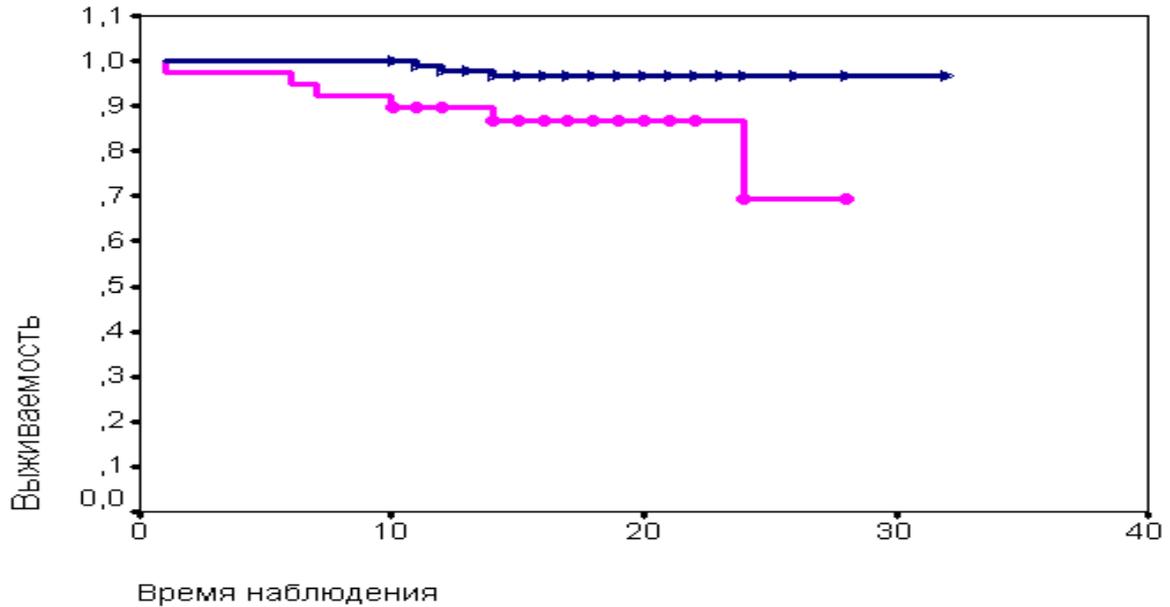


Рисунок 18. Чувствительность и специфичность модели предсказания риска смерти у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП течение 2 лет при различных уровнях суточной протеинурии

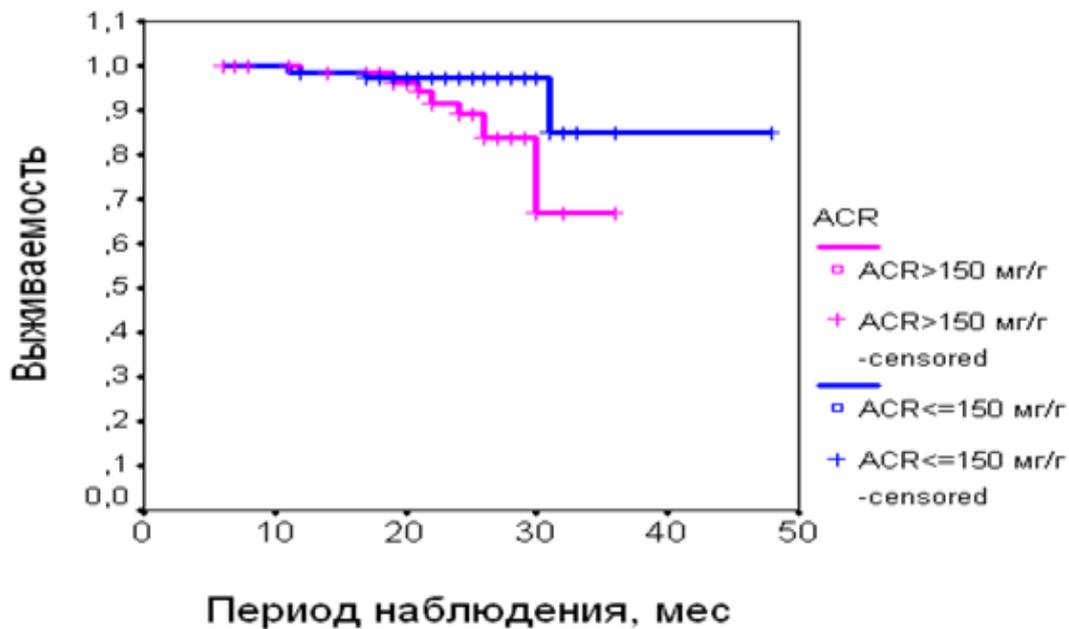
равный 50 мг/сутки, мы построили кривые выживаемости Каплана-Мейера при развитии ССО в зависимости от уровня суточной протеинурии, разделив ее на 2 уровня: < 50 мг/сутки и ≥ 50 мг/сут., представленные на рисунке (риснок 19). и получили достоверное снижение выживаемости при уровне суточной протеинурии 50 мг/сут и выше (различия между кривыми по лог-ранговому критерию $p=0,008$). В нашем исследовании показатель суточной протеинурии высоко коррелировал с показателем АСР, определение которого доступно при скрининговом обследовании больных. Исходя из данных о средних показателях АСР у умерших от ССО больных 1 группы (табл. 17), мы построили кривые выживаемости Каплана-Мейера при развитии ССО в зависимости от уровня АСР (<150 мг/г и ≥ 150 мг/г), которые представлены на рисунке (рис. 20), на котором видно значимое снижение выживаемости при уровне АСР ≥ 150 мг/г (различия между кривыми по лог-ранговому критерию $p=0,032$).

При проведении моделирования для предсказания риска ССО (фатальных и не фатальных) с помощью логистической регрессии при



Примечание: время наблюдения (мес.); верхняя кривая - протеинурии < 50 мг/сут., нижняя – протеинурия \geq 50 мг/сут.

Рисунок 19. Кривые выживаемости Каплана-Мейера больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП при развитии сердечно-сосудистых осложнений в течение периода исследования в зависимости от уровня суточной протеинурии



Примечание: верхняя кривая - соотношение альбумина и креатинина в моче (ACR) < 150 мг/г, нижняя кривая - соотношение альбумина и креатинина в моче (ACR) \geq 150 мг/г.

Рисунок 20. Кривые выживаемости Каплана-Мейера больных старческого возраста с 1-4 ст. ХБП при развитии сердечно-сосудистых осложнений в течение периода наблюдения в зависимости от уровня соотношения альбумина и креатинина в моче

одномерном подходе значимыми факторами риска явились: уровень суточной протеинурии ($p=0,001$), АСР ($p=0,030$), ионизированного кальция крови ($p=0,002$), уровень цистатина С сыворотки крови ($p=0,004$), показатели СКФ по СКД-ЕРІ cr ($p=0,025$), по СКД-ЕРІ cys ($p=0,021$), по формуле Ноек F.J. ($p=0,024$), по формуле Stevens L.A. ($p=0,026$), уровень САД ($p=0,021$). При многомерном подходе мы получили несколько вариантов моделей для прогнозирования риска ССО: первая - на основе суточной протеинурии (ОШ 1,014, 95% ДИ 1,01-1,027, $p=0,032$), значимость которой возрастала при ее увеличении на каждые 50 мг/сут. (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,06-3,73), вторая - на основе уровня САД (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,01-1,20, $p=0,021$). Исходя из первой модели, мы построили номограмму для оценки риска ССО у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП в течение последующих 24 месяцев в зависимости от уровня исходной суточной протеинурии, которая представлена на рисунке (рисунок 21). Риск ССО мы считаем низким при значениях ниже 0,1, средним - при уровне 0,1 - 0,4, высоким - при 0,4 - 0,7, очень высоким - при значениях $> 0,7$. Третья модель прогнозирования ССО, включающая два параметра - АСР и СКФ по СКД-ЕРІ cr, представлена в

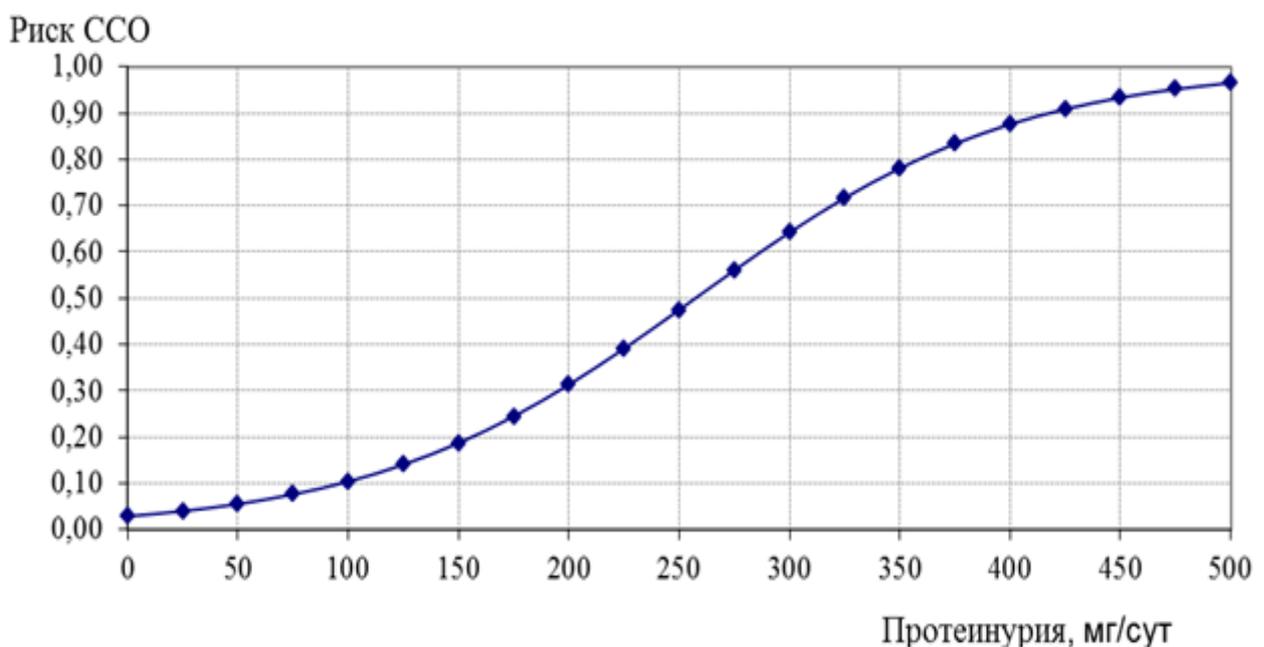


Рисунок 21. Риск сердечно - сосудистых осложнений у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП в течение 2 лет в зависимости от уровня суточной протеинурии

таблице (таблица 22) в виде показателей ОШ, 95% ДИ, уровней значимости факторов (р), коэффициентов регрессии и константы.

Таблица 22. Модель прогнозирования риска ССО у больных старческого возраста с 1-4 ст. ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и артериальной гипертензией АГ на основе логистической регрессии (многомерный подход)

Факторы риска	Коэффициент регрессии	ОШ (95% ДИ)	р
СКД-ЕРІ ср,мл/мин/1,73м ²	0,065	1,82 (1,53–2,40)	0,025
АСР, мг/г	0,01	1,02 (1,01–1,024)	0,030
Константа	-5,34		

Таким образом, на основании данных нашего исследования, применяя построение кривых выживаемости Каплана-Мейера, регрессионную модель Кокса, метод логистической регрессии, мы определили, что факторами риска развития ССО являются: суточная протеинурия 50 мг/сутки и выше с увеличением риска при ее возрастании на каждые 50 мг/сутки, показатель АСР, показатель СКФ по СКД-ЕРІ ср, уровень САД. Факторами риска смерти от сердечно – сосудистых и почечных причин являются уровни цистатина С, САД, ПАД, суточная протеинурия 100 мг/сут. и выше, повышение уровня АСР выше 50 мг/г на каждые 50 мг/г. При 1-2 ст. ХБП значимыми факторами риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений являются также повышенный показатель ЛПСРПВ, гипоферритинемия.

Итак, данные нашего исследования позволили нам разработать модели прогнозирования риска смерти и ССО в течение ближайших 2 лет у пациентов старческого возраста с додиализными стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и АГ с целью выделения групп для интенсивного наблюдения и проведения профилактических мероприятий.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Особенности хронической болезни почек у больных старческого возраста в сочетании с сердечно-сосудистой патологией

В соответствии с целью исследования мы проводили комплексную диагностики кардиоренальных взаимоотношений при додиализных стадиях ХБП в сочетании с сердечно – сосудистой патологией. Комплексная диагностика 1 - 4 стадий ХБП включала в себя: во-первых, изучение структурно-функционального состояния почек, гемодинамики почек, сравнительную характеристику методик оценки СКФ, в том числе с применением цистатина С сыворотки крови, оценку степени протеинурии, определение среднегодового темпа снижения СКФ при каждой стадии ХБП, во-вторых, диагностику нарушений фосфорно-кальциевого обмена и анемического синдрома. Нами проведено изучение влияния функционального состояния почек и обусловленных ХБП нарушений на состояние ССС, в частности, на артериальную жесткость, структуру и ремоделирование миокарда ЛЖ, состояние клапанов сердца, нарушения ритма сердца, на нарушения липидного обмена, агрегационную активность тромбоцитов.

При проведении скринингового УЗИ почек мы выявили у больных с 4 ст. ХБП значимое снижение длины, ширины почек по сравнению с 1 и 2 группами на 8,8% и на 8,7% ($p < 0,001$), толщины паренхимы почек по сравнению с больными 1-2 ст., 3А ст., 3Б ст. на 13,3%, 11,9% ($p < 0,001$) и на 7,0% ($p < 0,05$) соответственно, у больных с 3Б ст. – снижение длины почек по сравнению с 1 группой на 4,6% ($p < 0,05$). Толщина паренхимы почек составила при 1-2 ст. ХБП $1,62 \pm 0,02$ см, при 3А ст. ХБП - $1,60 \pm 0,02$ см, при 3Б ст. ХБП - $1,53 \pm 0,02$ см, при 4 ст. - $1,43 \pm 0,03$ см. Наибольшая корреляционная связь СКФ по формуле СКД - EPI сг была выявлена с толщиной паренхимы почек ($r=0,457$, $p < 0,001$) в группе больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², т.е. с 3А-4 стадиями ХБП. Толщина паренхимы почек коррелировала с

показателями фосфорно-кальциевого обмена (фосфатом, кальций - фосфатным производением, иПТГ). Частота выявления кист почек различных размеров также была достоверно выше при 3А, 3Б, 4 ст. ХБП при сравнении с 1-2 ст. ХБП (p_{1-2} , p_{1-3} , $p_{1-4} < 0,05$). Полученные данные подтверждают высокую информативность скринингового УЗИ почек при ХБП в старческом возрасте, независимо от наличия возрастных изменений почек.

При исследовании почечной гемодинамики мы получили для всей выборки больных средние значения ИР в ПА $0,71 \pm 0,01$ у.е., ПИ в ПА - $1,33 \pm 0,05$ у.е.. Несмотря на превышающие норму показатели ИР и ПИ в ПА в 1 группе, мы выявили их достоверное увеличение при сравнении с 1 группой при 3Б ст. на 12,1 % ($p=0,001$) и 21,7 % ($p=0,001$) при 4 ст. ХБП на 12,0 % ($p<0,001$) и 29,6 % ($p<0,001$). ИР и ПИ в СА также достоверно увеличивались при 3Б и 4 ст. ХБП при сравнении с 1 группой соответственно на 11,5 % ($p_{1-3}=0,003$) и на 21,2 % ($p_{1-3} < 0,001$); на 11,6 % ($p_{1-4} = 0,002$) и на 23,1% ($p_{1-4} < 0,001$); а также увеличивались ИР и ПИ в МА - соответственно на 11,1 % ($p_{1-3} = 0,03$) и на 17,02% ($p_{1-3} = 0,002$); на 14,8 % ($p_{1-4} = 0,001$) и на 18,1 % ($p_{1-4} = 0,001$). ПИ в ПА и СА при 4 ст. ХБП достоверно увеличивался и при сравнении с группой 3А ст. ХБП на 16,4 % ($p_{2-4} = 0,004$) и на 13,3 % ($p_{2-4} = 0,019$). Показатели ИР и ПИ в ПА, СА, МА коррелировали с показателями функционального состояния почек (креатинином, цистатином С, мочевиной, СКФ), показателями фосфорно-кальциевого обмена (фосфат и кальций-фосфатное производение), с показателями САД и ПАД, ИР и ПИ в ПА и СА коррелировали с суточной протеинурией. ИР и ПИ в ПА коррелировали с показателем артериальной жесткости - ЛПСРПВ, ПИ в ПА коррелировал с ИММЛЖ, размерами ЛП. Из результатов корреляционного анализа наиболее интересна связь индексов периферического сосудистого сопротивления почек с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и с повышением артериальной жесткости, что выявляется не всеми исследователями. Полученные результаты исследования почечной гемодинамики подтверждают высокую диагностическую

информативность ИР и ПИ артерий почек при додиализных стадиях ХБП у больных старческого возраста.

При оценке протеинурии мы выявили, что уровни суточной потери белка и ACR при 1-2 ст. ХБП составили $28,69 \pm 3,83$ мг/сут. и $70,58 \pm 9,98$ мг/г, что превышает «оптимальный» уровень A0 и уровень A1 (в соответствии с Национальными рекомендациями по ХБП (2012г.) [60]. Сведений о такой же высокой протеинурии у больных старческого возраста с 1-2 ст. ХБП мы в литературе не нашли. При нарастании стадии ХБП показатели суточной протеинурии и ACR увеличивались и составили соответственно при 3А стадии - $34,94 \pm 3,72$ мг/сут. и $131,85 \pm 19,49$ мг/г, при 3Б ст. ХБП - $43,51 \pm 4,93$ мг/сут и $216,06 \pm 17,34$ мг/г, при 4 ст. ХБП - $90,74 \pm 16,28$ мг/сут и $409,41 \pm 27,84$ мг/г. Нами установлено достоверное увеличение ACR при снижении СКФ на каждые $15 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$: во 2 группе при сравнении с 1 группой - в 1,87 раза ($p_{1-2} < 0,001$), в 3 группе при сравнении со 2 группой - в 1,64 раза ($p_{2-3} < 0,01$), в 4 группе при сравнении с 3 группой - в 1,89 раза ($p_{3-4} < 0,001$). Достоверное нарастание суточной протеинурии зарегистрировано при 4 стадии ХБП по сравнению с 1-2 ст. в 2,08 раза ($p_{1-4} < 0,001$), по сравнению с 3А ст. в 2,6 раза ($p_{2-4} < 0,001$), по сравнению с 3Б ст. в 2,1 раза ($p_{3-4} < 0,001$), при 3Б ст. по сравнению с 1-2 ст. ХБП в 1,25 раза ($p_{1-3} = 0,018$). Мы выявили более сильные корреляционные связи уровня ACR, чем суточной протеинурии, с показателями функции почек - уровнем мочевины, креатинина, цистатина С ($r=0,72$, $p < 0,05$), с показателями фосфорно-кальциевого обмена - уровнем фосфата, кальций-фосфатного произведения и наиболее заметную связь - с уровнем иПТГ. Кроме того, нами установлена высокая корреляционная связь между ACR и суточной протеинурией ($r=0,5$, $p < 0,05$). Таким образом, у больных старческого возраста определение показателя ACR не только удобно, но и информативно при скрининговом обследовании.

Наши данные показали высокую распространенность и раннее развитие анемического синдрома и нарушений минерального обмена среди больных старческого возраста с ХБП. В литературе встречаются данные как о

низкой распространенности анемии и минеральных нарушений среди лиц старше 75 лет даже при СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² [298], так и о раннем возникновении нарушений фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ХБП [378]. В нашем исследовании анемия выявлена у 73,3% (n=99) всех обследованных больных: при СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м² у 45,5 % (n=15) больных, при 3А ст. - у 63,6 % (n=21), при 3Б ст. - у 88,6 % (n=31), при 4 ст. ХБП - у 97,1% (n=33) больных. Гипоферритинемия, определяемая по снижению уровня ферритина ниже 100 мкг/л, выявлялась у 63,6 % (n=21) больных при СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м², у 66,7 % (n=22) больных с 3А ст. ХБП, у 62,9 % (n=22) больных с 3Б ст. ХБП и у 85,3 % (n=29) больных с 4 ст. ХБП, т.е. у 69,6 % (n=94) среди всех обследованных больных. Дефицит ЭПО по средним значениям в группах мы выявили у пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², однако абсолютный дефицит ЭПО был выявлен и при СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м² в 36,4 % (n=12) случаев, при 3А ст. ХБП в 60,6 % (n=20) случаев, при 3Б ст. - в 65,7 % (n=23) случаев, при 4 ст. ХБП - в 79,4 % (n=27) случаев. Частота выявления анемии и дефицита железа по уровню ферритина в нашем исследовании превышала данные, полученные в предыдущих исследованиях, выявивших анемию в 44,0 % случаев и дефицит железа в 60,1% случаев среди пациентов пожилого возраста с 3Б - 5 ст. ХБП, не получающих диализ [111]. На основании данных о влиянии анемии на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, а также снижении ИММЛЖ на фоне терапии стимуляторами эритропоэза, начатой при уровне гемоглобина ниже 100 г/л, коррекции анемии при ХБП придается огромное значение [47; 84; 112; 215; 216]. В нашем исследовании все пациенты с анемией и снижением ферритина получали пероральные или парентеральные препараты железа, ЭПО назначались больным при уровне гемоглобина \leq 95 г/л, и за период исследования ЭПО получали 15,9 % (n=11) больных с 3Б-4 ст. ХБП.

Нарушения фосфорно - кальциевого обмена выявлялись у больных в нашем исследовании уже при СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м²: гиперкальциемия и

гипокальциемия у 42,4 % (n=14) больных, гипофосфатемия и гиперфосфатемия - у 6,1 % (n=2) больных, повышение уровня иПТГ у 21,2 % (n=7) больных. При снижении СКФ эти нарушения увеличивались по частоте: так при СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² гиперкальциемия и гипокальциемия регистрировались у 60,6 % (n=20) больных, гипофосфатемия и гиперфосфатемия - у 9,1 % (n=3) больных, повышение иПТГ - у 24,2 % (n=8) больных, при СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² соответственно - у 51,4 % (n=18), 28,6 % (n=10) и 57,1 % (n=20) больных соответственно, при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² - у 64,7 % (n=22), 44,1 % (n=15) и у 85,3 % (n=29) больных, причем при 1-3Б стадиях ХБП преобладали гиперкальциемия и гипофосфатемия, а при 4 ст. ХБП – гипокальциемия и гиперфосфатемия. Средние значения уровня фосфата, иПТГ достоверно увеличивались в 4 группе по сравнению с 1, 2 и 3 группами, Са х Р - в 4 группе при сравнении с 1 и 2 группами, уровень ионизированного кальция достоверно снижался в 4 группе по сравнению со 2 группой.

В соответствии с Национальными рекомендациями по минеральным и костным нарушениям при ХБП (2010 г.) уровень иПТГ при 3 ст. ХБП должен составлять 35-70 пг/мл, при 4 ст. - 70-110 пг/мл [61]. В нашем исследовании исходные средние значения иПТГ превышали рекомендованные показатели и составили при 3Б ст. ХБП 80,31±9,85 пг/мл, а при 4 ст. ХБП - 147,02±18,74 пг/мл. Следует отметить исследование зарубежных авторов, показавшее связь распространенности ВГПТ с применением петлевых диуретиков у больных с ХБП [210], поэтому прием петлевых диуретиков в предшествующие 2 месяца явился критерием исключения для нашего исследования.

Вопрос о разработке доступной и достоверной расчетной методики определения СКФ, особенно у пациентов старше 80 лет, является весьма актуальным, так как показатель СКФ необходим не только для стратификации степени тяжести ХБП, но и прогнозирования ее исходов, развития ССО. Проведенное нами сравнение нескольких методик расчета СКФ с применением креатинина и цистатина С сыворотки крови не выявило

явных преимуществ какой-либо одной из них. Мы выявили сильную корреляционную связь показателей СКФ по уравнению СКD-EPI cr с показателями СКФ по формулам MDRD ($r=0,995$, $p<0,001$), СКD-EPI cr+cys ($r=0,904$, $p<0,001$), КК C-G ($r= 0,895$, $p<0,001$), СКD-EPI cys ($r=0,856$, $p<0,001$). Однако, применение формулы MDRD перераспределяет в сторону улучшения функции почек 36,4 % ($n=12$) больных с 3А стадией, 57,1 % ($n=20$) - с 3Б стадией и 50,0 % ($n=17$) больных с 4 стадией ХБП, а у 9,1 % ($n=3$) больных старческого возраста с 1 стадией ХБП, определенной по формуле СКD-EPIcr, дает показатели СКФ выше $100 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$, реальность которых вызывает сомнение. По данным многих исследований, мы должны были получить обратную ситуацию, когда формула СКD-EPI cr ведет к уменьшению стадии ХБП. Наши данные совпадают с данными только одного исследования, проведенного в Великобритании, показавшего, что у лиц в возрасте старше 70 лет формула MDRD дает значения СКФ более высокие, чем формула СКD-EPI cr [163].

Преимуществом нашего исследования является применение цистатина С для оценки функции почек у больных старческого возраста. В нашей стране опубликованы данные единичных исследований о применении цистатина С для расчета СКФ у больных моложе 75 лет [14; 43]. При использовании для расчета СКФ двух уравнений с применением только цистатина С (Hoeck F.J., et al., 2003, Stevens L.A., et al., 2008) мы получили у 12,1 % ($n=4$) больных с 1-2 ст. ХБП показатели СКФ $\geq 115 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$, которые также являются мало вероятными для людей старческого возраста. Ограничением нашего исследования, без сомнения, является отсутствие сопоставления расчетных методик с эталонным определением СКФ. Единственное исследование по определению СКФ с помощью экзогенного маркера $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА проведено в нашей стране у пациентов моложе 80 лет [41]. За рубежом проведены немногочисленные исследования среди больных старших возрастных групп, установившие наиболее высокую корреляционную связь

измеренной СКФ при помощи экзогенных маркеров (йоталамата, 99mTc-DTPA) с расчетной СКФ по формуле СКД-ЕРІ cr+cys [229; 260].

Формула КК С-G, приведенного к площади поверхности тела дает минимальные значения при СКФ ≥ 45 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$. Она приводит к перераспределению больных с 1-3Б стадиями ХБП в сторону утяжеления стадии в 35,6% случаев (n=36): 54,5 % (n=18) больных с 1-2 ст. ХБП перераспределяются в 3А стадию, 36,4 % (n=12) больных с 3А ст. ХБП - в 3Б стадию и 17,1 % (n=6) больных с 3Б ст. - в 4 стадию ХБП. При СКФ < 45 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ минимальные значения СКФ дает формула СКД-ЕРІ cr+cys, перераспределяя 20,0 % (n=7) больных с 3Б ст. ХБП в 4 стадию. При 1-3А стадиях ХБП эта формула дает значения СКФ близкие с СКФ по формулам СКД-ЕРІ cr, СКД-ЕРІ cys ($p > 0,05$).

Выявленные нами у больных старческого возраста с 1-2 ст. ХБП проявления анемического синдрома и нарушения фосфорно-кальциевого обмена привели к анализу связи данных параметров с показателями СКФ по различным формулам. Мы обнаружили, что у больные с 1-2 ст. ХБП, имевшие анемию, гипоферритинемию и дефицит ЭПО при значениях СКФ по СКД-ЕРІ cr $-66,7 \pm 3,6$; $69,8 \pm 4,1$; $69,5 \pm 4,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно, имели достоверно более низкие показатели КК С-G - $54,6 \pm 3,2$; $60,3 \pm 3,5$; $60,1 \pm 3,8$ ($p < 0,05$).

На основании полученных данных, мы пришли к заключению, что для объективной оценки СКФ у больных с 1-4 стадиями ХБП в старческом возрасте необходимо применение нескольких формул для определения СКФ: СКД-ЕРІ cr, СКД-ЕРІ cr+cys и КК С-G. Формула СКД-ЕРІ cr необходима для определения стадии ХБП и стратификации риска неблагоприятных исходов. Уравнение КК С-G, приведенного к площади поверхности тела, у больных с 1-3А ст. ХБП при возможном занижении СКФ перераспределит больных в группу более интенсивного наблюдения. Следует отметить, что из всех примененных в нашем исследовании уравнений только формула КК С-G, приведенная к площади поверхности тела, учитывает массу тела больного. Возможно, при снижении уровня креатинина на фоне потери мышечной

массы у больных старческого возраста именно эта формула не позволит переоценить функцию почек. Формула СКД-ЕРІ cr+cys при 3Б-4 ст. ХБП наиболее точно оценит функцию почек, особенно при дефиците мышечной массы и внепочечной экскреции креатинина.

При оценке функционального состояния почек на 2 и 3 этапах исследования и определении среднегодовой скорости снижения СКФ мы выявили высокий среднегодовой темп снижения СКФ у больных с 1-2 ст. ХБП, который составил по формуле MDRD $10,56 \pm 2,1$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, по формуле СКД-ЕРІ cr - $8,95 \pm 0,94$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, по формуле КК С-G - $7,22 \pm 0,8$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, что составило 12,0 -13,9 % ($p < 0,001$) от исходных значений СКФ и привело к переходу больных к концу периода наблюдения из 1-2 ст. ХБП в 3А стадию в 39,4 % ($n=13$) случаев, в 3Б стадию - в 18,2 % ($n=6$) случаев, в 4 стадию - в 12,1 % ($n=4$) случаев. Нам не удалось определить факторы такого быстрого прогрессирования ХБП в 1 группе больных, поэтому вопрос быстрого снижения СКФ у больных старческого возраста с 1-2 ст. ХБП требует дальнейшего изучения.

В группе больных с исходными 3А-4 ст. ХБП (т.е. при СКФ < 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) средний темп снижения СКФ за год был равен по формуле MDRD $1,73 \pm 1,03$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, по формуле СКД-ЕРІ cr - $1,54 \pm 0,95$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и по формуле КК С-G - $1,53 \pm 1,01$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, что составило соответственно 4,0 %, 4,0%, 4,3% ($p < 0,05$) от исходных значений СКФ. Мы зарегистрировали стабилизацию функции почек к окончанию первого года и всего периода наблюдения у больных с исходной 4 ст. ХБП, за исключением умерших больных. Средняя скорость снижения СКФ за год составила в 4 группе по формуле СКД-ЕРІ cr $0,76 \pm 0,15$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, т.е. 3,11 % от исходной СКФ ($p=0,16$). В этом наши данные совпадают с данными предыдущих исследований о снижении СКФ за год на $1,9$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ в группе больных моложе 75 лет при исходной СКФ ниже 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и улучшении функции почек у больных в течение первого года наблюдения на фоне проводимой терапии, которая включала гиполипидемическую,

гипотензивную терапию, коррекцию анемии и антиагрегантную терапию [115]. Нами выявлено, что замедлению темпа снижения СКФ у больных старческого возраста с исходными 3А-4 ст. ХБП способствует снижение ДАД на 3 этапе исследования при сравнении с исходным ДАД на $4,8 \pm 1,3$ мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии.

Нами установлено повышение спонтанной агрегации тромбоцитов при 1-4 ст. ХБП и ее достоверное увеличение на 51,8 % ($p=0,035$) при 4 ст. ХБП по сравнению с 1-2 стадиями. Более значительно при 4 ст. ХБП при сравнении с 1-2 стадиями увеличивались скорость и степень стимулированной на адреналин и АДФ агрегации, определенные по кривой СРА. В 1 группе зарегистрировано повышение спонтанной агрегации тромбоцитов у 60,6 % ($n=20$) больных. Полученные данные доказывают обоснованность терапии дезагрегантами у пациентов старческого возраста с ХБП в сочетании с сердечно - сосудистой патологией.

Таким образом, больные старческого возраста с ХБП при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² требуют особого внимания, в связи с выявлением у них ранних изменений фосфорно-кальциевого обмена, анемии, гипоферритинемии, повышения спонтанной агрегации тромбоцитов, повышенной протеинурии, высокого риска прогрессирования ХБП.

4.2 Особенности сердечно - сосудистой патологии

у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек

Сердечно - сосудистая патология у пациентов с ХБП в нашем исследовании представлена АГ ($n=126$) и стабильными формами ИБС ($n=124$) - стабильной стенокардией 1-2 ФК, перенесенным ИМ, безболевого ишемией миокарда менее 15 минут в сутки, ХСН 1-2 ФК ($n=130$). Нами выявлено достоверное нарастание ФК стенокардии и степени АГ при ухудшении функции почек. Так, стенокардия 1 ФК выявлялась в 6 % ($n=2$) случаев при 1-2 ст. ХБП, в 3 % ($n=1$) случаев при 3А ст. ХБП и не выявлялась у

больных с 3Б-4 ст. ХБП. Стенокардия напряжения 2 ФК при 1-2 ст. ХБП наблюдалась в 78,8 % (n=26) случаев, а при 3Б-4 ст. - более чем в 90 % случаев (p_{1-3} , $p_{1-4} < 0,05$). Частота перенесенного ИМ не зависела от стадии ХБП. Исходные средние значения САД и ПАД достоверно увеличивались при нарастании стадии ХБП: 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; уровень САД возрастал в 3 группе при сравнении с 1 и 2 группами на 6,4 % ($p_{1-3} = 0,002$) и на 3,7 % ($p_{2-3} = 0,017$) соответственно; уровень ПАД возрастал в 3 группе при сравнении с 1 группой на 14,3 % ($p_{1-3} = 0,007$). Достоверной динамики средних исходных значений ДАД при ухудшении функции почек не было выявлено.

При включении в исследование только 19 % (n=15) больных с АГ имели целевые уровни АД. Антигипертензивная терапия включала 1 гипотензивный препарат при 1-2 ст. ХБП у 18,8 % (n=5) больных, при 3А ст.- у 15,6 % (n=5), при 3Б ст. - у 8,8 % (n=3) больных, у остальных пациентов с АГ при нарастании стадии ХБП антигипертензивная терапия включала 2-3 и более препаратов. Наши данные соответствуют результатам других исследователей, показавших, что для достижения целевых уровней АД только 15 % больных с ХБП при АГ получали один гипотензивный препарат, а 58 % - получали три и более препаратов [253]. Мы проводили анализ эффективности антигипертензивной терапии на 2 и 3 этапах исследования и получили следующие данные: целевые значения АД и близкие к нему уровни АД были зарегистрированы на 2 этапе исследования у 43,7 % (n=52) пациентов с АГ, на 3 этапе - у 45,0 % (n=50) пациентов, что соответствует данным других исследований, в том числе среди больных старших возрастных групп [297; 355]. Причиной неэффективности антигипертензивной терапии чаще всего была низкая приверженность больных к приему нескольких гипотензивных препаратов. При анализе показателей АД на трех этапах исследования нами выявлено достоверное снижение при сравнении с исходными значениями САД и ПАД на 2 и 3 этапах соответственно: САД в 1 группе - на $7,8 \pm 2,1$ и на $8,3 \pm 1,9$ мм рт.ст.

($p < 0,001$), во 2 группе – на $3,9 \pm 1,3$ и на $7,3 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p \leq 0,001$), в 3 группе – на $8,2 \pm 1,1$ и на $10,8 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), в 4 группе – на $9,5 \pm 1,8$ и на $6,3 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); ПАД в 1 группе – на $3,6 \pm 2,0$ и на $7,5 \pm 1,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), во 2 группе – на $3,6 \pm 1,4$ и на $7,1 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), в 3 группе – на $6,3 \pm 1,4$ и на $9,5 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p \leq 0,001$), в 4 группе – на $6,0 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p = 0,003$) и на $3,8 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p = 0,004$). Достоверное снижение ДАД на 2 и 3 этапах исследования при сравнении с исходным регистрировалось во 2 группе – на $5,0 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p = 0,004$) и на $4,8 \pm 0,85$ мм рт.ст. ($p = 0,005$), в 3 группе – на $5,5 \pm 0,81$ мм рт.ст. ($p = 0,01$) и на $5,3 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p = 0,011$), в 4 группе – на $5,9 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p = 0,018$) и на $6,1 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p = 0,012$), а также в 1 группе на 2 этапе – на $2,2 \pm 0,6$ ($p = 0,043$). Исходя из динамики средних показателей АД, антигипертензивная терапия была эффективной.

Вопрос о необходимости строгого контроля АД у больных с ХБП является спорным. Известно, что пациенты старческого возраста и пациенты с ХБП ранее исключались из клинических исследований гипотензивных препаратов. В 2014 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в США и включившего 651749 больных с ХБП в возрасте $73,5 \pm 9,2$ лет, показавшего увеличение смертности среди больных, достигших на фоне гипотензивной терапии уровня САД < 120 мм рт.ст. при сравнении с группой больных с уровнем САД 120-139 мм рт.ст. [297].

Одним из значимых модифицируемых факторов сердечно - сосудистого риска является дислипидемия, которая в нашем исследовании регистрировалась у 73,3 % ($n = 99$) больных. Какой-либо значимой динамики уровня ОХС, ТГ и ЛПНП при нарастании стадии ХБП мы не выявили. Средние значения ОХС и ЛПНП в 1 группе составили $5,75 \pm 0,2$ ммоль/л и $4,04 \pm 0,2$ ммоль/л, во 2 группе – $5,77 \pm 0,21$ ммоль/л и $3,98 \pm 0,2$ ммоль/л, в 3 группе – $5,65 \pm 0,2$ ммоль/л и $3,84 \pm 0,18$ ммоль/л, в 4 группе – $5,61 \pm 0,19$ ммоль/л и $3,85 \pm 0,22$ ммоль/л. Нами установлена зависимость уровня ОХС и ЛПНП от пола, он оказался выше у

женщин, чем у мужчин. В соответствии с последними рекомендациями «Сердечно – сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио – нефропротекции» (2014г.) [59] больным с ХБП показано лечение статинами или комбинацией статинов и эзетимиба. Получены данные, что комбинированная терапия (статинов и эзетимиб) снижает риск развития ССО и ССС по сравнению с плацебо у больных с 3А-5 ст. ХБП [365]. В нашем исследовании всем больным на 1 этапе назначались статины, которые они продолжали принимать в течение всего периода исследования.

Для оценки артериальной жесткости мы проводили ЛПС. В большинстве зарубежных исследований для определения артериальной жесткости проводится измерение каротидно-фemorальной СРПВ. Исследований артериальной жесткости при додиализных стадиях ХБП у пациентов старческого возраста в доступной отечественной литературе мы не нашли. В зарубежной литературе данных о показателях артериальной жесткости у пациентов с ХБП старше 80 лет крайне мало. Опубликованы данные измерения ЛПСРПВ у больных старше 60 лет с умеренной ХБП, проведенное Liu I.T. et al. (2013), которые расценивали значения ЛПСРПВ > 14 м/сек, как высокие [287]. В нашем исследовании у больных старческого возраста ЛПСРПВ была значительно выше этого уровня и составила $16,27 \pm 2,9$ м/с (95 % ДИ 15,5 -17,1) при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73², $18,01 \pm 0,34$ м/с (95 % ДИ 17,3 -18,7) - при СКФ 45-59 мл/мин/1,73², $19,95 \pm 0,49$ м/с (95 % ДИ 18,9 -20,9) - при СКФ 30-44 мл/мин/1,73², $21,59 \pm 0,52$ м/с (95 % ДИ 20,5 - 22,7) - при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73². Таким образом, у больных 75 лет и старше с 1-4 ст. ХБП, несмотря на возрастное повышение сосудистой жесткости, повышение артериальной жесткости на фоне АГ, мы установили достоверное увеличение ЛПСРПВ при нарастании стадии ХБП. Нами выявлена корреляционная зависимость ЛПСРПВ от показателей функционального состояния почек: уровня креатинина, цистатина С, мочевины сыворотки крови, СКФ по всем 7 примененным формулам с максимальным значением для СКФ по СКD-EPI cr, от показателей ACR ($r=0,49$, $p < 0,05$) и суточной протеинурии ($r = 0,203$,

$p=0,022$); от показателей анемического синдрома - уровня ЭПО ($r = -0,238$, $p=0,008$) и гемоглобина крови ($r = -0,241$, $p=0,006$), от исходного уровня САД, ДАД, ПАД ($r = 0,293$, $p=0,001$, $r = 0,200$, $p=0,021$, $r = 0,211$, $p=0,015$). Что особенно важно, мы получили доказательства связи у больных старческого возраста с ХБП показателя ЛПСРПВ с показателями фосфорно-кальциевого обмена: уровнем фосфата ($r = 0,202$, $p=0,034$), кальций-фосфатного произведения ($r=0,226$, $p=0,018$) и уровнем иПТГ ($r = 0,308$, $p<0,001$), а также с параметрами сердца, полученными при ЭХО КГ - ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ, диаметром ЛП ($r = 0,188$, $p=0,031$; $r = 0,243$, $p=0,005$; $r = 0,301$, $p<0,001$; $r = 0,281$, $p=0,001$), степенью и скоростью индуцированной на АДФ и адреналин агрегации тромбоцитов ($r=0,240$, $p=0,005$, $r = 0,305$, $p<0,001$, $r = 0,267$, $p=0,001$, $r = 0,235$, $p=0,006$). Наши данные согласуются с результатами обследования лиц пожилого возраста касательно связи СРПВ с расчетной СКФ [117; 287]. Однако существуют исследования, не получившие доказательства связи СРПВ с СКФ по креатинину, а установившие связь только с альбуминурией [123]. Часть исследователей установили связь сосудистой жесткости по показателю СРПВ среди всех параметров минерального обмена или только с уровнем фосфата [280], или уровнем иПТГ выше 70 пг/мл [304]. Выявленная нами связь артериальной жесткости с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена у больных старческого возраста ставит вопрос о возможности влияния на артериальную жесткость при их коррекции.

При проведении ЭХОКГ нами выявлено значимое увеличение размеров ЛП у больных с 4 ст. ХБП при сравнении с больными с 1-2, 3А, 3Б стадиями на 7 % ($p_{1-4}=0,009$), на 6,6 % ($p_{2-4} = 0,016$) и на 5,7 % ($p_{3-4} = 0,043$) соответственно; выявлено увеличение КСР и КСО при 3Б и 4 ст. ХБП при сравнении с 3А ст. ХБП на 9,2 % ($p_{2-3}=0,041$) и на 26,6 % ($p_{2-3}=0,018$), на 9,9 % ($p_{2-4} = 0,026$) и на 27,0 % ($p_{2-4} = 0,017$) соответственно. Средние значения ИММЛЖ у мужчин были выше нормальных значений во всех группах, кроме 1 группы, а у женщин - во всех группах сравнения. Достоверное увеличение ИММЛЖ на 16,9 % ($p_{1-4}=0,028$) выявлено только при 4 ст. ХБП при сравнении

с 1-2 ст. ХБП. В нашем исследовании было выявлено снижение частоты регистрации ДДЛЖ 1 типа и увеличение частоты регистрации ДДЛЖ 2 типа при ухудшении функции почек: при 4 ст. ХБП ДДЛЖ 1 типа выявлялась реже на 19,5 % ($p=0,039$) при сравнении с 1 группой и на 22,6 % ($p=0,022$) - при сравнении с группой больных с 3А ст. ХБП, а ДД 2 типа выявлялась у 8,8% ($n=3$) больных с 4 ст. ХБП, что достоверно чаще, чем при 1-3А ст. ХБП ($p_{1-4}, p_{2-4} < 0,05$). Другие авторы выявили ДД 2 типа в 35 % случаев у больных с ХБП, считая ДД независимым предиктором смертности [209].

Мы выявили нормальную геометрию ЛЖ у одной трети больных с 1-2 ст. ХБП и не выявили ее ни у одного больного с 4 ст. ХБП. При утяжелении стадии ХБП в структуре ремоделирования миокарда ЛЖ достоверно увеличивалась доля КГЛЖ, которая при 1-2 ст. составила 21,2% ($n=7$), при 3А ст. - 27,3 % ($n=9$), при 3Б ст. - 54,3 % ($n=19$), а при 4 ст. ХБП - 67,6 % ($n=23$) ($p_{1-3}, p_{1-4}, p_{2-3}, p_{2-4} < 0,05$).

Полученные нами результаты согласуются с данными отечественных авторов, выявивших высокую частоту ГЛЖ при ХБП, в частности высокую частоту КГЛЖ при гипертонической нефропатии, но эти исследования не включали больных старческого возраста [80; 81]. Однако, наши данные отличаются от результатов некоторых зарубежных исследований, показавших более высокую частоту ЭГЛЖ при 3Б ст. ХБП, чем при 3А стадии, и худший прогноз при наличии ЭГЛЖ [243]. В нашем исследовании ССО и смертельные сердечно-сосудистые исходы имели больные с КГЛЖ в 46,7 % ($n=7$) и 30,0 % ($n=3$) случаев, с ЭГЛЖ – в 40 % ($n=6$) и 18,2 % ($n=2$) случаев соответственно, а умершие от ТПН больные в 100 % ($n=5$) случаев имели КГЛЖ.

Нами установлена корреляционная связь ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ, размеров ЛП с показателями функционального состояния почек: прямая с уровнем креатинина ($r = 0,256, p=0,003; r = 0,269, p=0,002; r = 0,268, p=0,002, r = 0,299, p<0,001$) и цистатина С ($r = 0,265, p=0,004; r = 0,289, p=0,002; r = 0,292, p=0,002, r = 0,268, p=0,003$), обратная – с уровнем СКФ по всем примененным формулам, с наибольшей зависимостью от СКФ СКД-ЕРІ cr+cys ($r = -0,243, p=$

0,009, $r = -0,263$, $p = 0,005$ $r = -0,267$, $p = 0,004$, $r = -0,243$, $p = 0,009$). Связь с СКФ показателей ОТСЛЖ и КДО ЛЖ выявляли и другие исследователи у больных пожилого возраста с ХСН [76].

Мы доказали зависимость частоты выявления и степени выраженности кальциноза клапанов сердца от стадии ХБП. Так, кальциноз МК встречался при сравнении с 1 группой чаще при 4 ст. ХБП в 1,9 раза ($p=0,006$), при 3Б ст. ХБП – в 1,7 раза ($p=0,031$). Кальциноз АК встречался чаще чем в 1 группе больных при 3А ст. ХБП в 2,2 раза ($p=0,004$), при 3 Б ст. – в 2,3 раза ($p=0,002$), при 4 ст. ХБП - в 2,9 раза ($p<0,001$), чаще чем во 2 группе - при 4 ст. ХБП в 1,3 раза ($p=0,041$). Кальциноз обоих клапанов выявлялся при 4 ст. ХБП чаще, чем при 1-2 ст. ХБП в 5,6 раза ($p<0,001$), чаще, чем при 3А ст. ХБП - в 2,2 раза ($p=0,02$) чаще, чем при 3Б ст. ХБП - в 1,8 раза ($p=0,04$); выявлялся при 3Б ст. ХБП чаще, чем при 1-2 ст. в 3,1 раза ($p=0,003$). Частота выявления стеноза АК также достоверно увеличивалась при ухудшении функции почек: при 4 ст. ХБП по сравнению с 1 группой - в 10,8 раза ($p=0,008$), по сравнению с группой 3А ст. – в 3,6 раза ($p=0,022$), по сравнению с группой 3Б ст. - в 3,8 раза ($p=0,02$). Относительный риск развития умеренного и выраженного кальциноза МК или АК по сравнению с 1 группой при СКФ < 30 мл/мин/1,73м² составил 2,03 (95% ДИ 1,19-3,47). Данных о кальцинозе клапанов сердца у больных 80 лет и старше в зависимости от стадии ХБП в доступной литературе мы не нашли. Опубликованы данные отечественных авторов, зарегистрировавших увеличение частоты выявления кальцификации клапанного аппарата сердца у женщин в постменопаузе при ХБП [90].

Анализируя результаты ХМЭКГ в течение суток мы установили достоверное и значимое увеличение частоты нарушений ритма сердца при нарастании тяжести ХБП при сравнении с 1-2 ст. ХБП: одиночные и парные НЖЭС регистрировались чаще при 3Б ст. ХБП в 1,4 раза ($p_{1-3}<0,05$) и в 1,9 раза ($p_{1-3}<0,05$), а при 4 ст. ХБП - в 1,3 раза ($p_{1-4}<0,05$) и в 3,2 раза ($p_{1-4}<0,01$) соответственно. ЖЭС 1-2 класса по Lown B., Wolf M. (1997) регистрировалась чаще при сравнении с 1-2 ст. ХБП при 3А ст. ХБП в 1,75

раза ($p_{1-2} < 0,05$), при 3Б ст. ХБП - в 1,77 раза ($p_{1-3} < 0,05$), при 4 ст. ХБП – в 1,82 раза ($p_{1-4} < 0,01$). Частота ЖЭС высоких градаций (3-4 класса по Lown B., Wolf M.) у наших больных не менялась при ухудшении функции почек. Частота выявления ФП составила 28,9 % ($n=39$) среди всех обследованных больных, и она достоверно увеличивалась в группах сравнения при снижении СКФ на каждые 15 мл/мин/1,73м²: при СКФ 45-49 мл/мин/1,73м² ФП выявлялась чаще, чем в 1 группе в 2,0 раза ($p_{1-2} < 0,01$), при СКФ 30-45 мл/мин/1,73м² - в 1,88 раза ($p_{2-3} < 0,05$) чаще чем в группе 3А ст. ХБП, при СКФ 15-29 мл/мин/1,73м² - в 1,54 раза ($p_{3-4} < 0,05$) чаще, чем в группе 3Б ст. ХБП. Увеличение частоты регистрации ФП у больных с ХСН и ХБП описано отечественными авторами, но не в старческом возрасте [93]. Появлению ФП, вероятнее всего, способствовали увеличение размеров ЛП и электролитные нарушения, в частности гиперкалиемия, которая регистрировалась у 3,0 % ($n=1$) больных в 1 группе, у 6,1 % ($n=2$) - во 2 группе, у 5,7 % ($n=2$) больных в 3 группе и у 17,6 % ($n=6$) больных в 4 группе. В нашем исследовании постоянно принимали один из антиаритмических препаратов (амиодарон, верапамил, соталол, метопролол) 76,9 % ($n=30$) больных среди всех больных с выявленной пароксизмальной формой ФП.

Важным звеном профилактики ССО у пациентов высокого риска, к которому принято относить пациентов с ХБП, является применение АСК, к назначению которой мы подходили индивидуально и взвешенно, с учетом высокого риска кровотечений у больных старческого возраста с ХБП. В начале исследования все 135 включенных в исследование больных получали АСК в дозе 75 мг, пациенты с ССО в течение не менее 6 месяцев дополнительно получали клопидогрел в дозе 75 мг. Случаев кровотечений их желудочно-кишечного тракта в исследуемой группе больных за период наблюдения не было.

4.3 Сердечно – сосудистые и почечные исходы у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек и их прогнозирование

Для проведения мероприятий по профилактике неблагоприятных исходов при ХБП необходимо своевременное выявление группы высокого риска. Прогнозирование риска ССО и смертельных исходов при ХБП возможно на основе проспективных исследований, проведение которых затруднено из-за сложностей создания большой выборки больных старческого возраста и высокого потенциального риска развития у них неблагоприятных исходов. В нашем исследовании выборка больных была однородна не только по возрасту, но и по имеющейся сердечно-сосудистой патологии. Почечные и сердечно-сосудистые исходы мы оценивали у 134 больных из 135 больных, включенных в исследование, так как одна пациентка из 2 группы выбыла из исследования после 2 этапа в связи с выездом в другую область. Летальные исходы в течение периода наблюдения были зарегистрированы у 11,19 % (n=15) больных. Летальность больных составила в 1 группе - 9,09 % (n=3), во 2 группе - 12,5 % (n=4), в 3 группе - 11,43 % (n=4), в 4 группе - 11,76 % (n=4). Достигли ТПН из всех включенных в исследование больных 4,44 % (n=6) больных, летальность от ТПН составила 3,73 % (n=5), из умерших от ТПН больных исходно имели 3Б стадию ХБП 0,75 % (n=1) больных, 4 стадию ХБП - 2,99 % (n=4) больных, одному пациенту из 4 группы была начата гемодиализная терапия.

Среди причин летальных исходов в нашем исследовании преобладали смертельные ССО, которые составили 7,46 % (n=10), из них ИМ – в 2,23 % (n=3) случаев, ОНМК – в 2,23 % (n=3) случаев, декомпенсация ХСН – в 2,99 % (n=4) случаев. Несмертельные ССО возникли у 2,99 % (n=4) больных, из них: ИМ - у 1,49 % (n=2) больных, по одному пациенту в 1 и 3 группах, ОНМК – у 1,49 % (n=2) больных в 4 группе, у одной больной из 4 группы при нарастании ТПН развился ИМ за 10 дней до смерти, причиной смерти в данном случае стала ТПН. Полученные нами данные не совсем согласуются с данными

предыдущих исследований. Зарубежные авторы при наблюдении в течение 3 лет за больными 80 лет и старше с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² зарегистрировали более высокую летальность, равную 27 % [188]. Летальность в нашем исследовании при наблюдении за больными чуть больше 2 лет при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², т.е. в группах с 3Б-4 ст. ХБП, составила 11,6%. Более низкие показатели летальности в нашем исследовании, возможно, связаны с особенностями нашей выборки больных и интенсивным наблюдением за больными в течение всего периода исследования, которое включало стационарное лечение не реже одного раза в год и активное амбулаторное наблюдение. Наше исследование не выявило увеличения смертности при снижении СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² [224]. Для проверки утверждения, что смертность у больных с СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² значительно возрастает, мы построили кривые выживаемости Каплана - Мейера для уровней СКФ по СКД-ЕРІ cr < 45 мл/мин/1,73 м² и ≥ 45 мл/мин/1,73 м² и не получили достоверных различий между этими двумя кривыми (лог-ранговый критерий p=0,07). Скорее всего, у наших больных был высоким исходный риск смертельных ССО (9,1 %), который оставался таким и при 3Б стадии ХБП (8,57 %). При СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² летальность от ССО и от ТПН в нашем исследовании была одинаковой, что несколько не согласуется с данными других исследований [246]. Сравнивая показатели умерших от ССО и выживших больных с исходными 1-2 стадиями ХБП мы выявили, что умершие от ССО больные имели достоверно более высокие показатели ЛПСРПВ на 20,9 % (p=0,048), ниже показатели ферритина сыворотки крови в 1,57 раза (p=0,03), ниже ФВ ЛЖ на 7,2±0,5 % (p=0,041). Умершие больные с исходными 3А-4 стадиями ХБП имели более высокий среднегодовой темп снижения СКФ в 3,2-3,5 раза по формулам MDRD (p=0,017), СКД-ЕРІ cr (p=0,007), КК С-G (p=0,011), чем выжившие.

Для выявления факторов, влияющих на развитие ССО и смертельных исходов, мы провели моделирование с помощью регрессионной модели Кокса и логистической регрессии и разработку математических моделей для

предсказания риска развития ССО и смерти у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП. Эти модели послужили основой для создания программ для ЭВМ для прогнозирования риска смерти и ССО у данной категории больных. Подобных моделей и программ прогнозирования, созданных на популяции больных старческого возраста, проживающих в нашей стране, пока нет. Мы считаем, что наиболее значимыми факторами риска развития ССО являются: суточная протеинурия 50 мг/сутки и выше с увеличением риска при ее возрастании на каждые 50 мг/сутки, показатель АСР (более 150 мг/г – для смертельных ССО), показатель СКФ по СКD-EPI cr, уровень САД. Факторами риска смерти от сердечно – сосудистых и почечных причин являются уровни цистатина С, САД, ПАД, суточная протеинурия 100 мг/сутки и выше, повышение уровня АСР выше 50 мг/г на каждые 50 мг/г.

Согласно литературным данным, формула СКD-EPI cr является лучшим предиктором неблагоприятных исходов, чем формула MDRD [187; 256]. Связь цистатина С с риском ССЗ и смерти у больных с ХБП показали в своих исследованиях некоторые зарубежные авторы, например, среди пожилых американцев мексиканского происхождения [130]. Rifkin D.E. et al. (2010) при наблюдении за больными среднего возраста 78 лет, часть из которых была негроидной расы, в том числе с сахарным диабетом, установили, что при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², с уровнем цистатина С более 1,0 мг/л и микроальбуминурией риск сердечно-сосудистой и общей смертности выше в 4 раза, чем у пациентов с нормальной функцией почек [110]. Наше исследование с включением больных российской популяции старческого возраста с 1-4 стадиями недиабетической ХБП показало, что повышение уровня цистатина С на каждый 0,1 мг/л повышает риск смерти на 25 % (ОР 1,25; 95 % ДИ 2,49-33,81), а повышение креатинина крови на каждые 10 мкмоль/л - на 15 % (ОР-1,15; 95 % ДИ 1,04-1,26), а также показало значимость для оценки риска смерти уровня САД (ОР-1,09; 95 % ДИ 1,03-1,16) и ПАД (ОР-1,13; 95 % ДИ 1,03-1,25).

Значение САД для развития ССО у пациентов старших возрастных групп доказывается проведенными исследованиями и подчеркивается в последних рекомендациях по АГ (2013г.) [77; 359]. Однако, работ о роли ПАД в развитии неблагоприятных исходов при ХБП в старческом возрасте мы не нашли. Опубликованы данные зарубежных исследований о значении увеличения ИММЛЖ, размера ЛП более 4,7 см и снижения ФВ<55% для увеличения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных пожилого возраста с 3-5 ст. ХБП [213]. В нашем исследовании ни один из эхокардиографических параметров сердца не соответствовал критериям предиктора риска неблагоприятных исходов при моделировании. Связь нарушений фосфорно-кальциевого обмена с увеличением смертности больных с ХБП активно изучается [145; 343; 344; 363]. Отечественные авторы считают, что ранняя коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена оказывает нефропротективное действие [75]. В нашем исследовании только уровень ионизированного кальция на 5,2 % был достоверно ниже у умерших больных с 3А-4 стадиями ХБП при сравнении с выжившими больными ($p=0,022$).

Проведенная в нашем исследовании комплексная диагностика кардиоренальных взаимоотношений привела к лучшему пониманию патофизиологических механизмов сочетанной кардиоренальной патологии в старческом возрасте, которые мы представляем в виде схемы (приложение 1). Полученные нами результаты позволили предложить алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и АГ (приложение 2), который включает комплексную диагностику стадий ХБП, состояния ССС, оценку риска ССО и смерти, активное динамическое наблюдение за больными, своевременную коррекцию выявленных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования

По данным демографических прогнозов число людей в возрасте 65 лет и старше во всем мире утроится в ближайшие десятилетия. Согласно классификации ООН, население государства считается старым, если доля людей в возрасте 65 лет и старше среди общего населения превышает 7%, и эта ситуация наблюдается в нашей стране [44]. Одним из основных факторов, который вносит вклад в заболеваемость и смертность людей старших возрастных групп является ХБП, которая в настоящее время является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Доказана роль ХБП в развитии и прогрессировании ССЗ, увеличении в 8-10 раз сердечно-сосудистой смертности [192]. Доказана и роль АГ, ХСН в развитии и прогрессировании ХБП. При широком распространении ХБП в популяции старших возрастных групп исследователями подчеркиваются уникальные особенности ее диагностики, течения и лечения у данной категории больных и необходимость выделения раздела «гериатрической нефрологии». Изучение этих особенностей позволит проводить мероприятия для уменьшения риска неблагоприятных исходов при ХБП в пожилом и старческом возрасте [85; 91; 92; 148]. Многие авторы обращают внимание на то, что роль почечной дисфункции в развитии преждевременных ССЗ часто недооценивается [10; 59; 78]. Сердечно - сосудистая патология и ХБП у пациентов старческого возраста часто протекают одновременно, отягощая течение каждой патологии, ускоряя неблагоприятные исходы, поэтому весьма актуальными являются вопросы диагностики кардиоренальных взаимоотношений и прогнозирования неблагоприятных исходов при ХБП, разработанные на российской популяции, с целью выделения групп наиболее высокого риска для интенсивного наблюдения и проведения профилактических мероприятий. До настоящего времени эти вопросы не рассматривались в отечественной литературе и мало освещены в зарубежной литературе. Вызывают интерес

результаты многоцентрового РИ, проведенного в Канаде среди пожилых пациентов с 3 ст. ХБП, которые показали преимущества наблюдения этих больных у нефрологов, своевременного проведения коррекции АГ, анемии, дислипидемии, применения ФСП и препаратов витамина Д, антиагрегантов при сопутствующих ССЗ [191].

Мы наблюдали в течение, в среднем, $24,2 \pm 0,93$ мес., 135 пациентов с в возрасте 75 - 90 лет с додиализными стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и АГ, которые при включении в исследование были распределены на 4 группы сравнения в зависимости от стадии ХБП: 1 группа – с 1-2 ст. ХБП, 2 группа – с 3А ст., 3 группа – с 3Б ст., 4 группа - с 4 ст. ХБП. В зависимости от стадии ХБП мы выявляли структурно-функциональные изменения почек, изменения почечной гемодинамики, нарушения фосфорно - кальциевого обмена, проявления анемического синдрома, проводили изучение структурно-функциональных изменений сердца, определяли жесткость артерий. Через 12-14 и 24-36 месяцев после включения больных в исследование мы оценивали в динамике изменения функционального состояния почек, эффективность антигипертензивной терапии, проводили анализ развившихся ССО и летальных исходов от сердечно-сосудистых и почечных причин. Мы изучали также клинические особенности сочетанной кардиоренальной патологии у больных старческого возраста с додиализными стадиями ХБП. Сравнительный анализ нескольких расчетных методик определения СКФ позволил выбрать 3 формулы для наиболее объективной оценки функции почек. Нами определены среднегодовые темпы снижения СКФ у больных старческого возраста при 1-4 стадиях ХБП и выявлен риск быстрого прогрессирования ХБП у больных с 1-2 стадиями. При 3А-4 стадиях установлено значение снижения ДАД на фоне адекватной антигипертензивной терапии для замедления прогрессирования ХБП. Выявлены корреляционные связи между параметрами функционального состояния почек, фосфорно-кальциевого обмена и индексами периферического сопротивления артерий почек, показателем артериальной ригидности

(ЛПСРВ), эхокардиографическими параметрами сердца. У больных с додиализными стадиями ХБП выявлены атерогенная дислипидемия, повышение спонтанной и стимулированной агрегации тромбоцитов. Установлена зависимость изменений структуры сердца, его клапанного аппарата, вариантов ремоделирования сердца от функционального состояния почек. На основании данных проспективного исследования мы выявили значимые факторы риска развития неблагоприятных исходов у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, разработали математические модели и программы для ЭВМ для предсказания риска ССО и смерти от сердечно-сосудистых и почечных причин, предложили алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у данной категории больных для своевременной диагностики кардиоренальной патологии, коррекции выявленных нарушений и динамического наблюдения.

Терапевтические мероприятия, кроме комплексной диагностики, включали: во-первых, коррекцию антигипертензивной терапии на этапах исследования, во-вторых, коррекцию выявленных нарушений – анемического синдрома, дислипидемии; терапию дезагрегантами, ФСП, антиаритмическую терапию. Мы провели оценку эффективности антигипертензивной терапии на этапах исследования. Оценка эффективности проводимой гиполипидемической терапии, коррекции анемии и минеральных нарушений, антиагрегантной терапии не входила в задачи данного исследования.

Выводы

1. Оптимальная оценка функции почек у пациентов старческого возраста с ХБП возможна при расчете СКФ с помощью нескольких методик: СКД-ЕРІ cr, при СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73м² дополнительно по формуле КК С-G, приведенного к площади поверхности тела, не позволяющей переоценить функцию почек, при СКФ < 45 /мл/мин/1,73м² дополнительно по формуле СКД-ЕРІ cr+cys, дающей минимальные значения СКФ. Больные с ХБП при исходной СКФ ≥ 60

мл/мин/1,73м² имеют высокий среднегодовой темп снижения СКФ. Замедлению среднегодового темпа снижения СКФ при 3А-4 стадиях ХБП способствует снижение ДАД на 4,8±1,3 мм рт.ст. в течение 2 лет на фоне антигипертензивной терапии.

2. У больных старческого возраста с ХБП уже при 1-2 стадиях ХБП выявлялись анемия в 45,5 % случаев, гипоферритинемия - в 63,6 % случаев, снижение ЭПО - в 36,4 % случаев, повышение уровня иПТГ - в 21,2 % случаев, повышение показателя АСР выше уровней А0 и А1 - в 90,9 % случаев, повышение спонтанной агрегации тромбоцитов - в 60,6 % случаев.

3. Структурно-функциональные изменения сердца у больных старческого возраста с ХБП характеризовались достоверным увеличением при 3Б и 4 ст. ХБП при сравнении с 1-2 ст. КСР ЛЖ на 5,8% и 6,4% (p<0,05), КСО ЛЖ на 15,5% и на 15,9 % (p<0,05), увеличением при 4 ст. ХБП при сравнении с 1 ст. ИММЛЖ на 12,2% у мужчин и на 21,1% у женщин (p<0,05), ОТСЛЖ на 11,1% (p<0,05), увеличением при 4 ст. ХБП при сравнении с 1-2, 3А и 3Б стадиями ХБП размеров ЛП на 7%, на 6,6% и на 5,7% (p<0,05). По мере прогрессирования ХБП увеличивалась частота выявления и степень выраженности кальциноза клапанов сердца (МК, АК, обоих клапанов), стеноза АК. Относительный риск (ОР) развития умеренного и выраженного кальциноза МК или АК по сравнению с 1 группой при СКФ < 30 мл/мин/1,73м² составил 2,03 (95% ДИ 1,19-3,47). Показатели ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ, ЛП коррелировали с показателями функционального состояния почек, ЛПСРПВ; диаметр ЛП коррелировал с уровнем ЭПО, показатели КСР и КСО - с уровнем иПТГ. Ремоделирование миокарда ЛЖ при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в старческом возрасте заключалось в развитии КГЛЖ (в 50 % случаев), ЭГЛЖ (в 16,7 % случаев), КРЛЖ (в 27,5 % случаев).

4. В старческом возрасте при прогрессировании ХБП выявлено достоверное увеличение частоты регистрации нарушений ритма при сравнении с 1-2 стадиями ХБП: одиночных НЖЭС в 1,3-1,4 раза (p<0,05), групповых НЖЭС - в 1,9 -3,2 раза (p<0,05) при 3Б-4 стадиях ХБП, ЖЭС низких градаций в 1,77-1,82

раза ($p < 0,05$) при 3А-4 ст. ХБП, коротких пароксизмов ФП на каждой следующей стадии ХБП в 1,54 – 2,0 раза ($p < 0,05$) при сравнении с предыдущей стадией.

5. Артериальная жесткость, определяемая по ЛПСРПВ, у больных старческого возраста с додиализными стадиями ХБП и сердечно - сосудистой патологией достоверно возрастала на каждой следующей стадии ХБП при сравнении с предыдущей на 8,2-10,8% ($p < 0,05$), коррелировала с показателями функционального состояния почек (цистатином С, креатинином, СКФ по СКД-ЕРІ cr), с АСR ($r=0,49, p < 0,05$), с параметрами фосфорно-кальциевого обмена - иПТГ ($r=0,308, p < 0,001$), фосфатом ($r=0,202, p=0,034$), кальций-фосфатным произведением ($r=0,226, p=0,018$), с уровнем САД, ДАД, ПАД ($r=0,293, p=0,001, r = 0,200, p=0,021, r = 0,211, p=0,015$). Индексы периферического сопротивления артерий почек (ИР и ПИ в ПА, СА, МА) у больных старческого возраста достоверно увеличивались при 3Б-4 стадиях ХБП при сравнении с 1-2 стадиями и коррелировали с показателями функционального состояния почек (уровнем креатинина, цистатина С крови, СКФ), с суточной протеинурией, с показателями фосфорно-кальциевого обмена, с уровнем САД и ПАД; а ИР и ПИ в ПА - с показателем артериальной жесткости – ЛПСРПВ.

6. У больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и АГ обнаружено повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, значительное увеличение при 4 ст. ХБП спонтанной агрегации тромбоцитов на 51,8 % ($p_{1-4}=0,035$), степени (на 31,9 %, $p_{1-4}=0,017$) и скорости (на 60,3 %, $p_{1-4}=0,001$) стимулированной на АДФ агрегации, степени (на 32,5 %, $p_{1-4}=0,028$) и скорости (на 41,3%, $p_{1-4}=0,021$) стимулированной на адреналин агрегации, определяемых по кривой СРА, что подтверждает обоснованность назначения антиагрегантной терапии.

7. Летальные исходы у больных старческого возраста с ХБП в сочетании со стабильными формами ИБС и АГ при СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73м² связаны с развитием фатальных ССО, при СКФ < 45 мл/мин/1,73м² различия между летальностью от ССО и ТПН не достоверны. Предикторами риска ССО

являются: суточная протеинурия 50 мг/сутки и выше с увеличением риска при ее возрастании на каждые 50 мг/сутки, показатель ACR, показатель СКФ по СКD-EPI cr, уровень САД. Предикторами риска смерти от сердечно - сосудистых и почечных причин являются: уровни цистатина С, САД, ПАД, суточная протеинурия 100 мг/сут. и выше, повышение ACR свыше 50 мг/г на каждые 50 мг/г. При СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² для риска смерти имеют значение повышение ЛПСРПВ, снижение ферритина сыворотки крови, ФВ ЛЖ.

Практические рекомендации

1. Учитывая высокую распространенность патологии сердца и почек в старческом возрасте, сложность их взаимного влияния на течение каждой патологии рекомендуем у пациентов с АГ старше 75 лет проводить скрининговое УЗИ почек, ЦДК сосудов почек, определение СКФ по СКD-EPI cr и ACR в утренней порции мочи.
2. Для объективной оценки функции почек у больных старческого возраста рекомендуем проводить расчет СКФ по нескольким методикам: по уравнению СКD-EPI cr, при СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² – дополнительно по уравнению КК по С-G, приведенного к площади поверхности тела, при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² - дополнительно по уравнению СКD-EPI cr +cys.
3. При установлении диагноза ХБП у пациентов 75 лет и старше рекомендуем проводить исследование структурно-функциональных изменений сердца при ЭХОКГ, ХМЭКГ, определение ЛПСРПВ; определение ферритина сыворотки крови. Начиная с 3А ст. ХБП по СКD-EPI cr, а также при 1-2 ст. ХБП по СКD-EPI cr, но при значениях КК С-G в пределах 50–59 мл/мин/1,73м² проводить определение уровня ЭПО и параметров фосфорно-кальциевого обмена.
4. В связи с высокой распространенностью у пациентов старческого возраста с ХБП повышенной агрегационной активности тромбоцитов, а также описанной в литературе высокой резистентности к АСК, рекомендуем

проводить исследование агрегационной активности тромбоцитов для решения вопроса о назначении дезагрегантов и контроля их эффективности.

5. Учитывая высокий риск быстрого ухудшения функции почек у пациентов старческого возраста с СКФ по СКД-ЕРІ $\text{cr} \geq 60$ мл/мин/1,73 м² рекомендуем проводить у этих пациентов регулярный контроль функции почек (не реже 1 раза в год). Для замедления темпа снижения СКФ у больных старческого возраста с 3А-4 стадиями ХБП и АГ обращать особое внимание на снижение ДАД не менее чем на 5 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии.

6. Проводить оценку риска ССО и смерти у больных старческого возраста с ХБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией для проведения профилактических мероприятий, своевременную диагностику и лечение анемии, коррекцию гипоферритинемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и эффективную антигипертензивную терапию, ориентируясь на целевые уровни АД ≤ 140 и 90 мм рт.ст.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Нам представляется перспективным дальнейшее изучение причин и условий быстрого снижения СКФ у больных старческого возраста с 1-2 стадиями ХБП при значительном увеличении выборки больных. Также представляет интерес изучение и выявление причин стабилизации функции почек при 3Б-4 стадиях ХБП.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААБ – альфа -адреноблокаторы

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДФ – аденозиндифосфат

АИ – индекс аугментации

АИР – агонист имидазолиновых рецепторов

АК – аортальный клапан

АСК – ацетилсалициловая кислота

БАБ – бета-адреноблокаторы

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокатор АТ1 рецепторов ангиотензина II

БСК – болезни системы кровообращения

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ВИРЛЖ – время изоволюмического расслабления левого желудочка сердца

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка сердца

ГТ – гидрохлортиазид

ДАК – дигидропиридиновый антагонист кальция

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДД – диастолическая дисфункция

ЕОГ – Европейское общество по артериальной гипертонии

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ЖЭС – желудочковые экстрасистолы

ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИН – индапамид

иПТГ – интактный паратиреоидный гормон

ИР – индекс резистивности

КА – коэффициент атерогенности

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КК – клиренс креатинина

КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

КРС – кардиоренальный синдром

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек сердца

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПИ – лодыжечно – плечевой индекс

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПС – лодыжечно-плечевая сфигмография

ЛПСРПВ – лодыжечно-плечевая скорость распространения пульсовой волны

ЛСК – линейная скорость кровотока

МА – междолевые артерии почек

МК – митральный клапан

МКБ – мочекаменная болезнь

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое повреждение почек

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка
ОХС – общий холестерин
ПА – почечные артерии
ПИ – пульсационный индекс
ПИР – прямой ингибитор ренина
ПТГ – паратиреоидный гормон
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РИ – рандомизированное исследование
РМОАГ – Российское медицинское общество по артериальной гипертензии
РФ – Российская Федерация
СА – сегментарные артерии почек
СД – систолическая дисфункция
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СП – светопропускание
СРА – среднего размера агрегаты
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно - сосудистые заболевания
ССО – сердечно - сосудистые осложнения
ССС – сердечно – сосудистая система
ТГ – триглицериды
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТПН – терминальная почечная недостаточность
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ФРФ-23 – фактор роста фибробластов 23
ФСП – фосфат-связывающие препараты
ХБП – хроническая болезнь почек

ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – число сердечных сокращений
ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
ЭКГ – электрокардиография
ЭПО – эритропоэтин
ЭХОКГ – эхокардиография
99mTc-DTPA – технеций - 99m диэтилен-триаминпентауксусная кислота
ACR – соотношение альбумина и креатинина в моче
Ca – кальций
Ca x P – кальций – фосфатное произведение
C-G – Cockcroft D.W., Gault M.H.
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-EPI cr – формула CKD-EPI по креатинину
CKD-EPI cr+cys – формула CKD-EPI по креатинину и цистатину C
CKD-EPI cys – формула CKD-EPI по цистатину C
ERBP – European Renal Best Practice
KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes
CKD-MBD – Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder
KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV – средний объем эритроцита
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
P – фосфат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов, В.Н. Медицина антистарения: состояние и перспективы [Текст] / В.Н. Анисимов // Российский семейный врач. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 4-12.
2. Антигипертензивная и нефропротективная эффективность блокатора АТ1-рецепторов ангиотензина II валсартана в средней терапевтической и максимальной суточной дозах у пациентов с артериальной гипертонией и хронической болезнью почек [Текст] / М.Л. Максимов, Е.А. Дербенцева, О.В. Дралова [и др.] // Кардиология. - 2011.- №1.- С. 74-78.
3. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Э.Н. Оттева, Е.В. Клинкова, О.Г. Гарбузова [и др.] // Клиническая медицина.- 2012.- №1.- С. 4-12.
4. Арутюнов, Г.П. Антагонисты кальциевых каналов и нефропротекция [Текст] / Г.П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2010. - Т. 9, №3 (53). - С. 160-164.
5. Арутюнов, Г.П. Гиперфльтрация у больных артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования [Текст] / Г.П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // Терапевтический архив. - 2010. - Т. 82, № 8. - С. 24-29.
6. Арутюнов, Г.П. Оценка почечной функции, степени поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных с гипертонической болезнью [Текст] / Г.П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова, А.В. Соколова // Клиническая нефрология. – 2011.- № 6. - С.16-24.
7. Арьев, А.Л. Факторы риска развития и прогрессирования патологии почек, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем едины (взгляд гериатра) [Текст] / А. Л. Арьев, Н.А. Овсянникова, Г.Т. Арьева // Нефрология. - 2011.- Т. 15, № 1.- С. 75- 83.
8. Батюшин, М.М. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности, осложнившейся развитием почечной дисфункции [Текст] / М.М. Батюшин, Н.С. Врублевская, В.П. Терентьев // Клиническая нефрология. - 2010.- № 5.- С. 41-44.
9. Бойцов, С.А. Повышенная жесткость артерий - значимый, но не обязательный фактор наличия артериальной гипертонии у лиц старше 60 лет [Текст] / С.А. Бойцов, А.Н. Рогоза, Е.М. Канищева, М.М. Лукьянов // Терапевтический архив. - 2011.- Т.83, №9. - С. 5-9.
10. Болеют почки - страдает сердце: сердечно-сосудистая патология у больных с хронической почечной недостаточностью [Текст] /О.А. Эттингер, Г.И. Сторожаков, О.А. Тренина [и др.] // Лечебное дело. – 2009.- №1.- С. 36-44.

11. Большакова, О.О. Маркеры поражения почек при артериальной гипертензии. Подходы к профилактике сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. - 2010.- Т. 16, № 5. - С. 522-525.
12. Бондарь, И.А. Ожирение и хроническая болезнь почек [Текст] / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, А.И. Симакова // Терапевтический архив.- 2011.- Т. 83, №6. - С. 66-70.
13. Взаимосвязь уровней витамина D, паратгормона, кальция, фосфатов крови у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих терапию, замещающую функцию почек [Текст] / А.В. Смирнов, М.М. Волков, О.В. Галкина [и др.] // Терапевтический архив. - 2009. - Т. 81, №8.- С. 49-52.
14. Виллевальде, С.В. Цистатин С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого риска [Текст] / С.В. Виллевальде, Н.И. Гудгалис, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. -2010.- №6. - С. 78-82.
15. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца [Текст] /Я.А. Орлова, А.Е. Кузьмина, В.П. Масенко [и др.] // Кардиология. – 2009.- №12. - С. 11-17.
16. Волков, М.М. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция [Текст] /М.М. Волков, И.Г. Каюков, А.В. Смирнов // Нефрология. - 2010.- Т. 14, №1.- С. 91- 103.
17. Вторичный гиперпаратиреоз и митрально-аортальный кальциноз на преддиализных стадиях ХБП и при заместительной почечной терапии [Текст] / Д.В. Короткий, Р.П. Герасимчук, Т.И. Макеева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2011.- Т.13, №2.- С.89-95.
18. Галлямов, М.Г. Формирование ранних стадий хронической болезни почек у больных ожирением [Текст] / М.Г. Галлямов, М.М.Северова, О.А. Суркова // Клиническая нефрология. - 2010. - №6. - С. 66-68.
19. Гарсия, Г.Г. Значение трансплантации почки в мире [Текст] / Г.Г. Гарсия, П. Харден, Д. Чапмэн // Клиническая нефрология. – 2011.- №6. - С. 4-8.
20. Горелик, С.Г. Характерные особенности хронических прогрессирующих нефропатий в пожилом и старческом возрасте [Текст] / С.Г. Горелик, Э.В. Мудраковская, Н.А. Колпакова // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 7-2.- С. 283-288.
21. Гуревич, М.А. Хроническая сердечная недостаточность у больных пожилого возраста [Текст] / М.А. Гуревич // Русский медицинский журнал. – 2014.- №12.- С. 874-877.
22. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [Текст] / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Москва, 2013. – 63 с.

23. Добронравов, В.А. Патогенез нарушений обмена фосфатов при хронической болезни почек: все ли так ясно, как кажется [Текст] / В.А. Добронравов, Е.О. Богданова // Нефрология. - 2014. - Т.18, №2. - С. 42-46.
24. Долгожительство - модель изучения процесса старения [Текст] / А.В. Шабалин, М.И. Воевода, Н.И. Черных [и др.] // Бюллетень СО РАМН.- 2006.- №4 (122). - С.11-21.
25. Ермоленко, В. М. О целевых значениях артериального давления у больных ХБП (обзор литературы) [Текст] / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова // Нефрология и диализ.- 2010.- Т. 12, №4. - С. 238-241.
26. Ермоленко, В.М. Оправдано ли назначение фосфатбиндеров больным с преддиализной ХПН? [Текст] / В.М. Ермоленко // Нефрология и диализ. – 2012. – Т.14, №4. - С. 222-223.
27. Ефремушкин, Г. Г. Гемодинамика в магистральных артериях больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста [Текст] / Г.Г. Ефремушкин, Т.В. Филиппова, Е.А. Денисова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2010.- Т.9, №2.- С. 74-79.
28. Зайцева, В.П. Острое повреждение почек у пациентов с острым инфарктом миокарда [Текст] / В.П. Зайцева, М.Л. Нанчикеева, Н.М. Буланов // Нефрология и диализ.- 2013. - Т.15, №4. - С. 369.
29. Захарова, Н.О. Возрастные особенности агрегатного состояния крови у лиц старческого возраста при физиологическом старении [Текст] / Н.О. Захарова, А.И. Лысенко // Успехи геронтологии. – 2011. - Т. 24, № 2. - С. 268-273.
30. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY [Текст] / С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, Ф.Г. Стэг [и др.] // Кардиология. – 2013.- №8.- С. 28-33.
31. Кальциноз кольца митрального клапана у пожилых больных. Клинико-эхокардиографическая характеристика [Текст] / Н.С. Чипигина, Г.М. Урвачева, Н.А. Шостак Н.А. [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.-2011.- Т.7, №6. - С. 690-697.
32. Кардиология: национальное руководство [Текст] / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1232 с.
33. Каюков, И.Г. Цистатин С в современной медицине [Текст] / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. - 2012.- Т.16, №1.- С. 22-39.
34. Клименко, А.С. Клинические варианты острого почечного повреждения при декомпенсации хронической сердечной недостаточности: распространенность, тяжесть и исходы [Текст] / А.С. Клименко, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава // Клиническая нефрология. – 2013. - №5. - С. 19-26.

35. Климов, А. Н. Причины и условия развития атеросклероза // Превентивная кардиология / Под ред. Г. И. Косицкого. - М., 1977, - С. 260-321.
36. Кобалава, Ж.Д. Принципы безопасной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы пациентов с хронической болезнью почек [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевалде, Е.А. Троицкая // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. - 2010. - №3. - С.32-36.
37. Кобалава, Ж.Д. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск [Текст] / Ж.Д. Кобалава, М.А. Ефремовцева, С.В. Виллевалде // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. - 2010. - №3. - С.8-14.
38. Кобалава, Ж.Д. Кардиоренальные синдромы [Текст] / Ж.Д. Кобалава, М.А. Ефремовцева, С.В. Виллевалде // Клиническая нефрология. – 2011. - №6. - С. 9-15.
39. Колина, И.Б. Эффективность и безопасность гиполипидемической терапии при хронической болезни почек [Текст] / И.Б. Колина, Е.В. Ставровская // Терапевтический архив. - 2013. - Т. 85, №6.- С. 73-77.
40. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика [Текст]: монография 2-е изд., перераб. и доп. / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.– 242 с.
41. К проблеме оценки величины скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек [Текст] / Р.Т. Науэль, О.А. Детерева, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. - 2011. - Т. 15, №1. - С. 104-110.
42. Крупнова, М.Ю. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек [Текст] / М.Ю. Крупнова, М.В. Бондаренко, В.В. Марасаев // Клиническая нефрология. - 2013.- № 5.- С. 53-59.
43. Кузнецова, Т.Е. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью в клинической практике [Текст] / Т.Е. Кузнецова, Н.Ю. Боровкова // Архивъ внутренней медицины.- 2014.- № 6(20). - С. 38-41.
44. Лазебник, Л.Б. Гериатрия (к 100-летию термина «гериатрия») [Текст] / Л.Б. Лазебник // Клиническая геронтология. – 2010.- №1-2.- С. 3-8.
45. Лукьянов, М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике [Текст] / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2010. - Т.9, №3 (53). - С. 156-159.
46. Макеева, Е.Р. Хроническая болезнь почек и прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Е.Р. Макеева, О.В. Трошенькина, С.В. Хитева // Клиническая нефрология. – 2010.- №6.- С. 54-56.
47. Милованов, Ю.С. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение,

принципы лечения [Текст] / Ю. С. Милованов, Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская // Клиническая нефрология.- 2010.- № 6.- С. 7-18.

48. Милованов, Ю.С. Место метаболита витамина D2 парикальцитола в нефропротективной стратегии при хронической болезни почек [Текст] / Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская, Л.Ю. Милованова // Терапевтический архив.- 2011.- Т.83, №6. - С. 70-73.

49. Милованов, Ю.С. Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (венофер) или его копии в лечении анемии у больных хронической болезнью почек: на что ориентироваться при выборе препарата [Текст] / Ю.С.Милованов, Л. Ю. Милованова, И.А. Добросмыслов // Клиническая нефрология. - 2012.- № 1.- С. 49-50.

50. Милованова, Л.Ю. Нарушения фосфорно –кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадий [Текст] / Л.Ю. Милованова, Ю. С. Милованов, Л.В. Козловская // Клиническая нефрология. -2011.- №1.- С. 58-68.

51. Милованова, Л.Ю. Нефро-кардиопротективная роль циркулирующей формы белка Klotho при хронической болезни почек [Текст] / Л.Ю. Милованова, Ю. С. Милованов, Л.В. Козловская // Клиническая нефрология.- 2013.- №3. - С. 7-10.

52. Миронова, О. Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия [Текст] / О.Ю. Миронова. Терапевтический архив. - 2013.- Т. 85, №6 . - С. 90-95.

53. Мухин, Н.А. Всемирный день почки [Текст] / Н.А. Мухин // Клиническая нефрология. - 2010.- №1.- С. 27-30.

54. Мухин, Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации общепопуляционный маркер риска сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / Н.А. Мухин, С.В. Моисеев, В.В. Фомин // Вестник Российской АМН. - 2010.- №12.- С.40-43.

55. Мухин, Н.А. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома [Текст] / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, М.В. Лебедева // Терапевтический архив.- 2011.- Т. 83, №6. -С. 5-13.

56. Назаренко, Г.И. Допплерографические исследования в уронефрологии / Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова, Т.В. Краснова // М.: Медицина, 2002. - 152 с.

57. Нанчикеева, М.Л. Оценка нефропротективного и кардиопротективного эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных гипертонической нефропатией [Текст] / М.Л. Нанчикеева, Л.В. Козловская // Клиническая нефрология. -2010.- №6.- С. 25-28.

58. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [Текст] / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2013.- Т. 14, №7 (81). - С.379-472.

59. Национальные рекомендации. Сердечно – сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио - нефропротекции [Текст] / В.М. Моисеев, Н.А. Мухин, Ж.Д. Кобалава [и др.] // Клиническая нефрология. – 2014. - №2. - С. 4-29.

60. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению [Текст] / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] // Санкт-Петербург: Левша. Санкт-Петербург, 2012.- 51 с.
61. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество / Нефрология и диализ. – 2011.- Т.13, №1. - С. 33- 46.
62. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой в 2-х томах. - М.: Медицина, 1995. - Т.1. - 496 с.
63. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шилова. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 686 с.
64. Николаев, А.Ю. Место блокаторов РАС в нефропротективной стратегии при хронической болезни почек (обзор литературы) [Текст] / А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко // Нефрология и диализ. - 2010. – Т. 12, №1. – С. 8-12.
65. Николаев, А.Ю. Анализ ведущих факторов прогрессирования хронической болезни почек (обзор литературы) [Текст] / А.Ю. Николаев // Нефрология и диализ. - 2011.- Т. 13, №4. - С. 396-402.
66. Николаев, А.Ю. Фармакологическая нефропротекция при хронической болезни почек: современные возможности и перспективы (обзор зарубежной литературы) [Текст] / А.Ю. Николаев // Терапевтический архив. -2012. – Т. 84, №6. - С. 77-80.
67. Николаев, А.Ю. Особенности течения острого повреждения почек и хронической болезни почек в пожилом возрасте [Текст] / А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко // Клиническая нефрология. – 2014.- №5.- С. 56-59.
68. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. - Часть IV. Москва, 2013. - 164 с.
69. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2012 году. Статистические материалы / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. - Часть VIII. - Москва, 2013. – 193 с.

70. Общие молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования почек и сердца при хронической болезни почек - мишень для нефрокардиопротекции [Текст] / Л.В. Козловская, И.Н. Бобкова, М.Л. Нанчикеева [и др.] // Терапевтический архив. - 2013.- Т. 85, №6.- С. 66-72.
71. Оганов, Р.Г. Стратегии профилактики сердечно - сосудистых заболеваний в Российской Федерации [Текст] / Р. Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Клиническая медицина. - 2012.- № 3.- С. 4-7.
72. Олейников, В.Э. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки. Часть 1 [Текст] / В.Э. Олейников, И.Б. Магросова, Н.В. Борисочева // Кардиология.- 2009.- Т. 49, №1.- С.59-64.
73. Олейников, В.Э. Клиническое исследование артериальной ригидности. Часть II. Ремоделирование сосудов при артериальной гипертонии и метаболическом синдроме. Возможности медикаментозной коррекции [Текст] / В.Э. Олейников, И.Б. Магросова // Кардиология. - 2009.- Т. 49, № 12. - С. 51-57.
74. Оценка жесткости магистральных артерий: новые перспективы неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза [Текст] / Я.А. Орлова, А.Е. Кузьмина, И.В. Барина [и др.] // Терапевтический архив.- 2009.- Т. 81, №4.- С. 13-17.
75. Плотникова, А.А. Парикальцитол – новые возможности оптимизации нефропротективной стратегии и лечения вторичного гиперпаратиреоза [Текст] / А.А. Плотникова, Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов // Клиническая нефрология.- 2012.- №4.- С. 51-55.
76. Резник, Е.В. Взаимосвязь хронической болезни почек со структурными изменениями и систоло-диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // Нефрология и диализ.- 2013.- Т. 15, №4. - С. 337-338.
77. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 [Текст] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №1 (105). - С. 7-94.
78. Руденко, Т.Е. Кардиоренальные взаимоотношения на додиализной стадии хронической болезни почек [Текст] / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов // Современная медицинская наука.- 2012.- №1.- С. 105-116.
79. Руденко, Т.Е. Состояние липидного обмена при хронической болезни почек [Текст] / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов // Клиническая нефрология. - 2012. -№2. - С. 14-21.
80. Руденко, Т.Е. Факторы риска ремоделирования миокарда на II- IV стадии хронической болезни почек [Текст] / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив.- 2012. - Т.84, №6.- С. 21-26.

81. Сигитова, О. Н. Особенности гипертрофии левого желудочка и варианты ремоделирования миокарда у пациентов с гипертонической нефропатией [Текст] / О.Н. Сигитова, Э.И. Саубанова // Вестник Современной клинической медицины.- 2013. - Т. 6, №4.- С.33-37.
82. Смирнов, А.В. К проблеме модификации классификации хронической болезни почек [Текст] / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. - 2010.- Т. 14, №2.- С.11-19.
83. Смирнов, А.В. Фосфорно - кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек [Текст] / А.В. Смирнов, М.М. Волков, В.А. Добронравов, Х.Рафрафи // Терапевтический архив. - 2010.- Т. 82, №6.- С. 25-28.
84. Тармонова, Л.Ю. Анемия и дисфункция почек у больных пожилого и старческого возраста с диастолической сердечной недостаточностью [Текст] / Л.Ю. Тармонова, А.М. Шутов // Клиническая геронтология.- 2007.- Т. 13, № 11.- С. 8-12.
85. Тонелли, М. Хроническая болезнь почек и старение популяции [Текст] / М. Тонелли, М. Риелла // Клиническая нефрология. - 2014.- №1.- С. 4-7.
86. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек [Текст] / И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, С.А. Савельева [и др.] // Терапевтический архив. - 2013. – Т. 85, №9.- С. 69-76.
87. Фомин, В.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий [Текст] / В.В. Фомин, Г.Г. Киякбаев // Клиническая нефрология. - 2010.- №6.- С. 34-38.
88. Фомин, В.В. Железа сахарат: роль в лечении анемии при хронической болезни почек [Текст] / В.В. Фомин // Клиническая нефрология. - 2012. - №4.- С. 59-62.
89. Фомин, В.В. Связывающие фосфор препараты при хронической болезни почек: позиции севеламера [Текст] / В.В. Фомин, Е.М. Шилов, А.А. Свистунов, Ю.С. Милованов // Терапевтический архив.- 2013.- Т. 85, № 6. - С. 96-99.
90. Функциональное состояние почек и кальцификация клапанного аппарата сердца у женщин в постменопаузе [Текст] / Н.А. Мухин, Л.А. Алексеева, В.С. Бабанин В.С. [и др.] // Клиническая нефрология.- 2012.- № 3.- С. 39-43.
91. Хроническая болезнь почек и проблема народосбережения Российской Федерации [Текст] / Е.М. Шилов, Н.Л. Козловская, И.Н. Бобкова [и др.] // Клиническая нефрология. - 2010.- №3.- С. 29-38.
92. Хроническая болезнь почек у пожилых: особенности диагностики и ведения [Текст] / В.В. Фомин, Ю.С. Милованов, Л.Ю.Милованова [и др.] // Клиническая нефрология. - 2014.- №3.- С. 3-7.

93. Хроническая болезнь почек предрасполагает к фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / А.М. Шутов, В.А. Серов, А.М. Гердт [и др.] // Нефрология. - 2008.- Т. 12, №4.- С.49-53.
94. Хронические прогрессирующие нефропатии у пожилых // Клиническая нефрология. - 2010. - №1. - С. 21-26.
95. Шило, В.Ю. Лечение нефрогенной анемии: вчера, сегодня, завтра [Текст] / В.Ю. Шило, А.Ю. Денисов // Клиническая нефрология. – 2011.- №3.- С.36-42.
96. Шишина, Р.Н. Морфологическая характеристика эритроцитов периферической крови у людей пожилого, старческого возраста и долгожителей (по данным компьютерного исследования) [Текст] / Р.Н. Шишина, Л.А. Мукова, В.Ю. Пронин //Клиническая лабораторная диагностика. -2011. -№1. - С. 38-42.
97. Шутов, А.М. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром [Текст] /А.М. Шутов, В.А. Серов // Клиническая нефрология. - 2010.- №1.- С.44-48.
98. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / В.А. Серов, А.М. Шутов, М.В. Мензоров [и др.] // Нефрология. - 2010. – Т. 14, №1.- С. 50-55.
99. Эффективность антигипертензивной терапии у пожилых пациентов и анализ приверженности к лечению [Текст] / В.Э. Олейников, И.В. Елисеева, Ю.А. Томашевская [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014.- Т. 10, № 4.- С. 391-396.
100. Abdelhafiz, A.H. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? [Text] / A. H. Abdelhafiz, S.H. Brown, A. Bello, M. El Nahas // Nephron Clin Pract. – 2010. - Vol. 116 (1). - P. 19-24.
101. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents [Text] / N.S. Abraham, M.A. Hlatky, E.M. Antman [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2010. - Vol. 56 (24). - P. 2051-2066.
102. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly [Text] / H.S. Kilbride, P.E. Stevens, G. Eaglestone [et al.] // Am J Kidney Dis.- 2013.- Vol. 61(1).- P. 57-66.
103. Acute kidney injury in older adults [Text] / S.Anderson, B. Eldadah, J.B. Halter [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2011.- Vol. 22(1). - P. 28-38.

104. Addition of the multidimensional prognostic index to the estimated glomerular filtration rate improves prediction of long-term all-cause mortality in older patients with chronic kidney disease [Text] / A. Pilotto, D.Sancarlo, F. Aucella [et al.] // *Rejuvenation Res.* - 2012.-Vol. 15 (1).- P. 82-88.
105. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference [Text] / A.Davenport, S.D. Anker, A. Mebazaa [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010.- Vol. 25(7). - P. 2077-2089.
106. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application [Text] / F.Verbeke, E.Lindley, L.Van Bortel [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2014.- Vol.29(3) .-P. 490-496.
107. Age and cystatin C in healthy adults: a collaborative study [Text] / M.C.Odden, I.B.Tager, R.T.Gansevoort [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.*- 2010.- Vol.25(2). –P. 463-469.
108. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality [Text] / P. Muntner, C.B. Bowling, L.Gao [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2011.- Vol. 6 (9). –P. 2200-2207.
109. Ahmed, A.K. Chronic kidney disease in older people; disease or dilemma? [Text] / A. .K. Ahmed, S.H.Brown, A.H. Abdelhafiz // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2010.- Vol. 21(5) .- P. 835-841.
110. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly [Text] / D.E. Rifkin, R. Katz, M. Chonchol [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010.- Vol. 25(5). - P. 1560-1567.
111. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics [Text] /R. Minutolo, F. Locatelli, M.Gallieni [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.*- 2013.- Vol. 28(12). – P. 3035-3045.
112. Anemia and left ventricular hypertrophy with renal function decline and cardiovascular events in chronic kidney disease [Text] / J.M. Chang, S.C. Chen, J.C. Huang [et al.] // *Am J Med Sci.* - 2014.- Vol. 347(3).- P. 183-189.
113. A new equation to estimate glomerular filtration rate [Text] / A.S. Levey, L.A.Stevens, C.H. Schmid [et al.] // *Ann Intern Med.*- 2009.- Vol.150 (9).- P. 604-612.
114. Antiplatelet therapy in the management of cardiovascular disease in patients with CKD: what is the evidence? [Text] / N. Jain, S.S. Hedayati, R. Sarode [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2013.- Vol.8(4) .- P. 665-674.

115. A nurse-coordinated model of care versus usual care for stage 3/4 chronic kidney disease in the community: a randomized controlled trial [Text] / B.J. Barrett, A.X. Garg, R. Goeree [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2011.- Vol. 6 (6).- P. 1241-1247.
116. Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2-4 [Text] / M. Baumann, S. Wassertheurer, Y. Suttman [et al.] // *J Hypertens.* - 2014.-Vol. 32(4).- P. 899-903.
117. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study [Text] / R.R. Townsend, N.J. Wimmer, J.A. Chirinos [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2010.- Vol.23(3). – P. 282-289.
118. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4 [Text] / M.L. Ford, L.A. Tomlinson, T.P. Chapman [et al.] // *Hypertension.* – 2010. - Vol. 55(5). – P.1110-1115.
119. A population-based approach for the definition of chronic kidney disease: the CKD Prognosis Consortium [Text] / M. Cirillo, C. Lombardi, A.A. Mele [et al.] // *J Nephrol.* - 2012. - Vol. 25(01).- P. 7-12.
120. A prediction model for the risk of incident chronic kidney disease [Text] / K.L. Chien, H.J. Lin, B.C. Lee [et al.] // *Am J Med.* - 2010.- Vol. 123(9). - P. 836-846.
121. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure [Text] / N. Tangri, L.A. Stevens, J. Griffith [et al.] // *JAMA.* – 2011.- Vol. 305(15). - P. 1553-1559.
122. Arterial remodeling associates with CKD progression [Text] / M. Briet, C. Collin, A. Karras [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2011. - Vol.22(5). – P. 967-974.
123. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD [Text] / A. Upadhyay, S.J. Hwang, G.F. Mitchell [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2009.- Vol.20(9).- P. 2044-2053.
124. Arterial stiffness in patients with chronic kidney disease [Text] / S.C. Chen, J.M. Chang, W.C. Liu [et al.] // *Am J Med Sci.* - 2012.- Vol. 343(2). - P. 109-113.
125. A simple tool to predict end-stage renal disease within 1 year in elderly adults with advanced chronic kidney disease [Text] / P.E. Drawz, P. Goswami, R. Azem [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2013.- Vol. 61 (5). - P. 762-768.
126. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials [Text] / Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, C. Baigent, L. Blackwell [et al.] // *Lancet.* - 2009.- Vol. 373 (9678).- P. 1849–1860.
127. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial [Text] / M.J. Jardine, T. Ninomiya, V. Perkovic [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2010.- Vol. 56(12).- P. 956-965.
128. Aspirin resistance in patients with impaired renal functions [Text] / H.U. Aksu, E. Oner, M. Erturk [et al.] // *Kardiol Pol.* – 2014.- Vol. 72(4). – P. 331-338.

129. Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease [Text] / S.Hanada, R. Ando, S.Naito [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* - 2010.-Vol.25(6).- P.1888-1895.
130. Association between chronic kidney disease detected using creatinine and cystatin C and death and cardiovascular events in elderly Mexican Americans: the Sacramento Area Latino Study on Aging [Text] / C.A. Peralta, A. Lee, M.C. Odden [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* - 2013.-Vol.61(1).- P. 90-95.
131. Association of cholesterol levels with mortality and cardiovascular events among patients with CKD and different amounts of proteinuria [Text] / S.C. Chen, C.C. Hung, Y.C.Tsai [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2013.- Vol. 8 (11). - P. 1915-1926.
132. Association of echocardiographic abnormalities with mortality in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease [Text] / J. Payne, S. Sharma, D. De Leon [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.*- 2012.- Vol.27(2). – P. 694-700.
133. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis [Text] / Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, K. Matsushita, M. van der Velde [et al.] // *Lancet.* - 2010.- Vol. 375 (9731). - P. 2073- 2081.
134. Association of kidney disease outcomes with risk factors for CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study [Text] / W.Yang, D. Xie, A.H. Anderson [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2014.- Vol. 63(2).- P. 236-243.
135. Association of renal function with cardiac calcifications in older adults: the cardiovascular health study [Text] / F.W. Asselbergs, D. Mozaffarian, R. Katz [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009.- Vol. 24(3). - P. 834–840.
136. Association of renal function with vascular stiffness in older adults: the Rotterdam study [Abstract] / S. Sedaghat, F.G. Dawkins Arce, G.C. Verwoert [et al.] // *Age Ageing.* – 2014.- Vol.43 (6). - P. 827- 833.
137. Association of Serum Intact Parathyroid Hormone with Lower Estimated Glomerular Filtration Rate [Text] / P. Muntner, T.M. Jones, A.D. Hyre [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009.- Vol. 4(1). – P. 186–194.
138. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD [Text] / K.L. Adeney, D.S. Siscovick, J.H. Ix [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* - 2009. - Vol. 20 (2). - P. 381-387.
139. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes [Text] / A.K. Bello, B. Hemmelgarn, A. Lloyd [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.*- 2011, - Vol. 6 (6).- P. 1418-1426.

140. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD [Text] / M.Park, C.Y.Hsu, Y. Li [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2012.- Vol. 23 (10). – P.1725-1734.
141. Atherosclerotic renal artery stenosis is prevalent in cardiorenal patients but not associated with left ventricular function and myocardial fibrosis as assessed by cardiac magnetic resonance imaging [Electronic resource] / M.E. Emans, K.van der Putten, B.K. Velthuis [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2012.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3470969>.
142. Babitt, J.L. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD [Text] / J.L. Babitt, H.Y. Lin // *Am J Kidney Dis.* -2010.- Vol. 55 (4). - P. 726-741.
143. Barreto, F.C. Vascular calcification is not an independent predictor of mortality in pre-dialysis adult patients [Text] / F.C. Barreto, D.V. Barreto, S.Liabeuf, Z.A.Massy // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. - Vol.25 (8).- P. 2804-2805.
144. Barreto, F.C. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder [Text] / F.C. Barreto, R.A. de Oliveira, R.B. Oliveira, V. Jorgetti // *Expert Opin Pharmacother.* - 2011. - Vol.12 (17).- P. 2627-2640.
145. Bjorkman, M. Parathyroid hormone as a mortality predictor in frail aged inpatients [Text] / M. Bjorkman, A. Sorva, R. Tilvis // *Gerontology.* – 2009.- Vol. 55(6).- P. 601-606.
146. Blood pressure and chronic kidney disease progression in a multi-racial cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [Text] / G.S. Bloomfield, S.S.Yi, B.C.Astor [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2013.- Vol. 27(7) .- P. 421-426.
147. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) [Text] / G.Mancia, H. Schumacher, J. Redon [et al.] // *Circulation.* – 2011.- Vol. 124(16). – P.1727-1736.
148. Bowling, C.B. Epidemiology of chronic kidney disease among older adults: a focus on the oldest old [Text] / C.B. Bowling, P. Muntner // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2012.- Vol. 67(12). - P. 1379-1386.
149. Bowling, C.B. Managing older adults with CKD: individualized versus disease-based approaches [Text] / C.B. Bowling, A.M. O'Hare // *Am J Kidney Dis.* – 2012.-Vol. 59(2). - P. 293-302.
150. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts decline in renal function and cardiovascular events in early stages of chronic kidney disease [Text] / H.E. Yoon, D.I. Shin, S.J. Kim [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2013.- Vol.10(11). - P.1430-1436.
151. Brenner, B.M. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease [Text] /B.M. Brenner, H.S. Mackenzie // *Kidney Int Suppl.*- 1997.-Vol. 63. - P. S124-127.

152. Briet, M. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD [Text] / M. Briet, P. Boutouyrie, S. Laurent, G.M. London // *Kidney Int.* - 2012.- Vol.82(4). – P. 388-400.
153. Cai, Q. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update [Text] / Q.Cai, V.K. Mukku, M. Ahmad // *Curr Cardiol Rev.* - 2013.- Vol. 9(4).- P. 331-339.
154. Cardiac and kidney markers for cardiovascular prediction in individuals with chronic kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study [Text] /K. Matsushita, Y. Sang, S.H. Ballew [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014.- Vol. 34(8). – P.1770-1777.
155. Cardiac evaluation of patients with chronic kidney disease: what lessons? [Text] / A. Lordsleem, A.P. Gueiros, J.E. Gueiros [et al.] // *J Bras Nefrol.* - 2012.- Vol.34(1). – P. 8-15.
156. Cardiac remodelling and functional alterations in mild-to-moderate renal dysfunction: comparison with healthy subjects [Text] / A.M. Asp, C.Wallquist, A. Rickenlund [et al.] // *Clin Physiol Funct Imaging.* – 2015. - Vol. 35 (3). - P. 223-230.
157. Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations [Text] / S.M.Bagshaw, E.A.Hoste, B.Braam [et al.] // *Contrib Nephrol.* - 2013.- Vol.182. - P. 137-157.
158. Cardiorenal syndrome type 4: a review [Text] / A.Clementi, G.M.Virzi, C.Y.Goh [et al.] // *Cardiorenal Med.* - 2013.- Vol. 3(1). - P. 63-70.
159. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [Text] / J.A. Tumlin, M.R. Costanzo, L.S. Chawla [et al.] // *Contrib Nephrol.* - 2013.- Vol. 182. - P.158-173.
160. Cardiorenal syndrome type 4: management [Text] / A. Clementi, G.M. Virzi, A. Brocca // *Blood Purif.* – 2013. - Vol. 36(3-4).- P. 200-209.
161. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies [Text] / S.W. Tobe, C.M. Clase, P. Gao [et al.] // *Circulation.* – 2011.- Vol.123(10).-P. 1098-1107.
162. Carson, R.C. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? [Text] / R.C. Carson, M. Juszczak, A. Davenport, A. Burns // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2009.- Vol.4.- P. 1611-1619.
163. Carter, J.L. Estimating glomerular filtration rate: comparison of the CKD-EPI and MDRD equations in a large UK cohort with particular emphasis on the effect of age [Text] / J.L. Carter, P.E. Stevens, J.E. Irving, E.J. Lamb // *QJM.* – 2011.- Vol. 104 (10).- P. 839–847.
164. Cecelja, M. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review [Text] / M. Cecelja, P. Chowienczyk // *Hypertension.* - 2009.- Vol. 54(6).- P. 1328-1336.
165. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in aging—United States and worldwide [Text] / *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* - 2003.- Vol.52.- P. 101–106.

166. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis [Text] / S.D. Roger, F. Locatelli, R.P. Woitas [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011.- Vol. 26(12).- P. 3980-3986.
167. Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010 [Electronic resource] / G.R. Aitken, P.J. Roderick, S. Fraser [et al.] // *BMJ Open.* - 2014 . - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4179568>.
168. Change in the estimated glomerular filtration rate over time and risk of all-cause mortality [Text] / T.C.Turin, J. Coresh, M. Tonelli [et al.] // *Kidney Int.*-2013.- Vol.83(4).-P. 684-691.
169. Chronic kidney disease and cardiac remodelling in patients with mild heart failure: results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction (REVERSE) study [Text] / J. Mathew, R. Katz, M. St John Sutton [et al.] // *Eur J Heart Fail.* - 2012.- Vol.14(12). – P.1420-1428.
170. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) [Text] / E.Z. Soliman, R.J. Prineas, A.S. Go [et al.] // *Am Heart J.* – 2010.- Vol. 159 (6). – P. 1102–1107.
171. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients [Abstract] / T.Horio, Y. Iwashima, K.Kamide [et al.] // *J Hypertens.* -2010.- Vol.28(8).- P.1738-1744.
172. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis [Text] / T.Shoji, T. Abe, H. Matsuo [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2012. - Vol. 19 (4). – P. 299-315.
173. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [Text] / A. Alonso, F.L. Lopez, K. Matsushita [et al.] // *Circulation.* – 2011.- Vol.123.- P. 2946–2953.
174. Chronic kidney disease is associated with increased coronary artery atherosclerosis as revealed by multidetector computed tomographic angiography [Text] / S.K. Roy, A. Cespedes, D. Li [et al.] // *Tex Heart Inst J.*- 2012.- Vol.39(6).- P. 811-816.
175. Chronopoulos, A. Acute kidney injury in the elderly: a review [Text] / A. Chronopoulos, M.H. Rosner, D.N. Cruz, C. Ronco // *Contrib Nephrol.*- 2010. - Vol. 165.- P. 315-321.
176. CKD and cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: interactions with age, sex, and race [Text] / X. Hui, K. Matsushita, Y. Sang [et al.] // *Am J Kidney Dis.*- 2013.- Vol. 62(4). – P. 691-702.
177. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom [Text] / P.J. Roderick, R.J. Atkins, L. Smeeth [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2009.- Vol. 53(6). – P. 950-960.

178. Clinical and subclinical cardiovascular disease and kidney function decline in the elderly [Text] / M.G. Shlipak, R. Katz, B. Kestenbaum [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009.- Vol. 204(1). – P. 298-303.
179. Clinical management of nondialysis patients with chronic kidney disease: a retrospective observational study. Data from the SONDA study (Survey Of Non-Dialysis outpAtients) [Text] / M. Morosetti, A.Gorini, A.M.Costanzo [et al.] // *Int J Nephrol Renovasc Dis*. -2013.- Vol. 6. –P. 27-37.
180. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD-MBD) in adults [Text] / E.Bellorin-Font, P.Ambrosoni, R.G. Carlini [et al.] // *Nefrologia*. – 2013.- Vol. 33, Suppl 1.- P. 1-28.
181. Coca, S.G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [Text] / S.G. Coca, S. Singanamala, C.R. Parikh // *Kidney Int*.- 2012.- Vol. 81(5).- P. 442-448.
182. Cockcroft, D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [Text] / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephro*. - 1976.- Vol. 16. - P. 31-41.
183. Collins, G.S. A systematic review finds prediction models for chronic kidney disease were poorly reported and often developed using inappropriate methods [Text] / G.S. Collins, O. Omar, M. Shanyinde, L. M. Yu // *Clin Epidemiol*. – 2013. - Vol. 66(3). - P.268-277.
184. Combined association of creatinine, albuminuria, and cystatin C with all-cause mortality and cardiovascular and kidney outcomes [Text] / S. Waheed, K. Matsushita, B.C. Astor [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*.- 2013.- Vol. 8(3).- P. 434-442.
185. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD [Text] / S.I. Hallan, E. Ritz, S. Lydersen [et al.] // *J Am Soc Nephrol* .- 2009.- Vol. 20 (5).- P. 1069–1077.
186. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m² [Text] / L.A. Stevens, C.H. Schmid, T. Greene [et al.] // *Am J Kidney Dis* 2010. - Vol.56 (3). – P. 486-495.
187. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate [Text] / K. Matsushita, B.K. Mahmoodi, M. Woodward [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307(18). – P. 1941-51.
188. Competing-risk analysis of death and dialysis initiation among elderly (≥80 years) newly referred to nephrologists: a French prospective study [Electronic resource] / B. Faller, J.B. Beuscart, L. Frimat [et al.] // *BMC Nephrol*.-2013.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662583>.

189. Continuation of statin therapy and a decreased risk of atrial fibrillation/flutter in patients with and without chronic kidney disease [Text] / C.H. Chang, Y.C. Lee, C.T. Tsai [et al.] // *Atherosclerosis*.- 2014.- Vol. 232(1).- P. 224-230.
190. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: a systematic review and meta-analysis [Text] / M.T. James, S.M. Samuel, M.A. Manning [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv*.- 2013.- Vol. 6(1).- P. 37-43.
191. Cost-effectiveness analysis of a randomized trial comparing care models for chronic kidney disease [Text] / R.B.Hopkins, A.X. Garg, A. Levin [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2011.- Vol. 6(6).- P. 1248-1257.
192. Couser, W.G. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases [Text] / W.G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // *Kidney Int*.- 2011.- Vol. 80(12).- P. 1258-1270.
193. Cozzolino, M. The treatment of hyperphosphataemia in CKD: calcium-based or calcium-free phosphate binders? [Text] / M. Cozzolino, S. Mazzaferro, V. Brandenburg // *Nephrol Dial Transplant*. – 2011. - Vol. 26 (2). - P. 402-407.
194. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study [Text] / C.S. Fox, M.G. Larson, R.S. Vasan [et al.] // *J Am Soc Nephrol*.- 2006.- Vol. 17(2). – P. 521-527.
195. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study [Text] /G.F. Mitchell, J.A. Vita, M.G. Larson [et al.] // *Circulation*. - 2005. - Vol.112(24).- P. 3722-3728.
196. Cystatin C and albuminuria as risk factors for development of CKD stage 3: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [Text] / S. Shastri, R. Katz, M.G. Shlipak [et al.] // *Am J Kidney Dis*.- 2011.- Vol. 57(6).- P. 832-840.
197. Cystatin C and risk of vascular and nonvascular mortality: a prospective cohort study of older men [Text] / J.R. Emberson, R. Haynes, T. Dasgupta [et al.] // *J Intern Med*.- 2010.- Vol. 268(2).- P.145-154.
198. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly [Text] / R. Deo, N. Sotoodehnia, R. Katz [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. - 2010. - Vol.3(2).- P. 159-164.
199. Cystatin C associates with arterial stiffness in older adults [Text] / M. Madero, C.L. Wassel, C.A. Peralta [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2009. - Vol. 20(5). - P. 1086-1093.
200. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications [Text] /C.A. Peralta, R. Katz, M.J. Sarnak [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. -2011.- Vol.22(1).- P.147-155.
201. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function [Text] / M.G. Shlipak, K. Matsushita, J. Ärnlöv [et al.] // *N Engl J Med*. - 2013.- Vol. 369(10). - P. 932-943.

202. Definition and classification of CKD: The debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO [Text] / K.U. Eckardt, J.S. Berns, M.V. Rocco, B.L. Kasiske // *Am J Kidney Dis.* - 2009. - Vol. 53. - P. 915–920.
203. De Mast, Q. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review [Text] / Q. De Mast, J.J. Beutler // *J Hypertens.*- 2009.- Vol. 27(7).- P. 1333-1340.
204. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality [Text] / C.A. Peralta, M.G. Shlipak, S. Judd [et al.] // *JAMA.*- 2011.- Vol.305(15).- P. 1545-1552.
205. Development and validation of a general population renal risk score [Text] / N. Halbesma, D.F. Jansen, M.W. Heymans [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.*- 2011.- Vol.6(7).- P. 1731-1738.
206. Development and Validation of a Model to Predict 5-Year Risk of Death without ESRD among Older Adults with CKD [Abstract] / N. Bansal, R.Katz, I.H. De Boer [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2015.- Vol. 10 (3).- P. 363-371.
207. Devereux, R.B. Echocardiographic determination of the left ventricular mass in man: anatomic validation of the method [Text] / R. Devereux, N. Reichek // *Circulation.*- 1977.- Vol. 55.- P. 613-618.
208. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) [Electronic resource] / J.A. Kellum, N. Lameire, KDIGO AKI Guideline Work Group // *Crit Care.* – 2013. - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057151>.
209. Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease [Electronic resource] / A.Farshid, R.Pathak, B.Shadbolt [et al.] // *BMC Nephrol.* -2013.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878021>.
210. Diuretics, calciuria and secondary hyperparathyroidism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort [Text] / T. Isakova, C.A. Anderson, M.B. Leonard [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2011. - Vol. 26(4).- P. 1258-1265.
211. Dobre, M. Electrocardiogram abnormalities and cardiovascular mortality in elderly patients with CKD [Text] / M. Dobre, A.Braneanu, A. Rashidi, M. Rahman // *Clin J Am Soc Nephrol.*- 2012.- Vol. 7(6). - P. 949-956.
212. DuBois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known [Text] / D. DuBois, E.F. DuBois // *Arch Int Med.* - 1916.- Vol.17.- P. 863-871.
213. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease [Text] / S.C. Chen, J.M. Chang, W.C. Liu [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2012.- Vol. 27(3). - P. 1064-1070.

214. Effect of aliskiren in chronic kidney disease patients with refractory hypertension undergoing hemodialysis: a randomized controlled multicenter study [Abstract] / S.Kuriyama, K.Yokoyama, Y. Hara [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2014.- Vol.18(5).-P. 821-830.
215. Effects of anemia correction by erythropoiesis-stimulating agents on cardiovascular function in non-dialysis patients with chronic kidney disease [Text] / M.Suzuki, Y. Hada, M. Akaishi [et al.] // *Int Heart J.*- 2012.- Vol. 53(4). –P. 238-243.
216. Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease [Text] / M. Akaishi, M. Hiroe, Y. Hada [et al.] // *J Cardiol.* – 2013. - Vol. 62 (4). – P. 249-256.
217. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis [Text] / S.A. Jamal, B.Vandermeer, P. Raggi [et al.] // *Lancet.*- 2013.- Vol. 382 (9900). - P.1268-1277.
218. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / W. Hou, J. Lv, V. Perkovic [et al.] // *Eur Heart J.* - 2013.- Vol. 34(24).- P. 1807-1817.
219. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / S.C. Palmer, L. Di Micco, M. Razavian [et al.] // *Ann Intern Med.*- 2012.- Vol. 156(6). - P. 445-459.
220. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis [Text] / S.V. Badve, M.A. Roberts, C.M. Hawley [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. - Vol. 58. - P. 1152–1161.
221. Effects of phosphate binder therapy on vascular stiffness in early-stage chronic kidney disease [Text] / M.E. Seifert, L. de las Fuentes, M. Rothstein [et al.] // *Am J Nephrol.*- 2013.- Vol. 38(2). - P. 158-167.
222. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement [Text] / D. Goldsmith, A.Covic, D. Fouque [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.*- 2010.- Vol. 25.- P. 3823-3831.
223. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference [Text] / S.M. Bagshaw, D.N. Cruz, N. Aspromonte [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2010. - Vol. 25(5). - P. 1406-1416.
224. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study [Text] / B. Stengel, M. Metzger, M. Froissart [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011.- Vol. 26(10). - P.3286-3295.

225. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the assessment of albuminuria: a diagnostic test study from the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) Study [Text] / J.A. Abdelmalek, R.T. Gansevoort, H.J. Lambers Heerspink [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2014. - Vol. 63(3). - P. 415-421.
226. Estimated glomerular filtration rate, all-cause mortality and cardiovascular diseases incidence in a low risk population: the MATISS study [Electronic resource] / C. Donfrancesco, S. Pallechi, L.Palmieri [et al.] // *PLoS One.* – 2013. - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797762>.
227. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD [Text] / L.A.Stevens, J. Coresh, C.H. Schmid [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2008.- Vol.51(3). - P. 395-406.
228. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [Text] / L.A. Inker, C.H. Schmid, H. Tighiouart [et al.] // *N Engl J Med.*- 2012.- Vol. 367(1).- P. 20-29.
229. Estimating the glomerular filtration rate from serum creatinine is better than from cystatin C for evaluating risk factors associated with chronic kidney disease [Text] / A.D. Rule, K.R. Bailey, J.C. Lieske [et al.] // *Kidney Int.* -2013.- Vol. 83(6). – P.1169-1176.
230. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [Text] / P.E. Stevens, A. Levin; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members // *Ann Intern Med.* – 2013. - Vol. 158(11). - P. 825-830.
231. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities [Text] / L.A. Stevens, M.A. Claybon, C.H. Schmid [et al.] // *Kidney Int.* – 2011.- Vol. 79(5). – P. 555-562.
232. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population [Text] / L.A. Stevens, J. Coresh, H.I. Feldman [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2007.- Vol. 18(10).-P. 2749-2757.
233. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values [Text] / A.S. Levey, J. Coresh, T. Greene [et al.] // *Clin Chem.* - 2007.- Vol.53(4). - P. 766-772.
234. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD [Text] / J.J. Scialla, H. Xie, M. Rahman [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* - 2014.- Vol 25(2). - P. 349-360.
235. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease [Text] /O.M. Gutiérrez, J.L. Januzzi, T. Isakova [et al.] // *Circulation.*- 2009.- Vol. 119 (19).- P. 2545-2552.

236. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [Text] / T. Isakova, P.Wahl, G.S.Vargas [et al.] // *Kidney Int.* -2011.- Vol. 79 (12). – P. 1370-1378.
237. Fischer, M.J. Epidemiology of hypertension in the elderly with chronic kidney disease [Text] / M.J. Fischer, A.M. O'Hare // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2010.- Vol. 17(4). - P. 329-340.
238. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis [Text] /M. Kurella Tamura, K.E.Covinsky, G.M. Chertow [et al.] // *N Engl J Med.* - 2009. -Vol. 361(16). - P. 1539 –1547.
239. Geriatric assessment and chronic kidney disease in the oldest old: the Octabaix study [Text] / F. Formiga, A. Ferrer, J.M. Cruzado [et al.] // *Eur J Intern Med.* - 2012.- Vol.23(6).- P. 534-538.
240. Geriatric nephrology: responding to a growing challenge [Text] / M. Rosner, E. Abdel-Rahman, M.E.Williams [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2010. - Vol. 5(5).- P. 936-942.
241. Giachelli, C.M. The emerging role of phosphate in vascular calcification [Text] / C.M. Giachelli // *Kidney Int.* – 2009. - Vol.75(9).- P. 890-897.
242. Glomerular filtration rate and proteinuria: association with mortality and renal progression in a prospective cohort of a community-based elderly population [Electronic resource] / S.W. Oh, S. Kim, K.Y. Na [et al.] // *PLoS One.* - 2014.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3978007>.
243. Grabysa, R. Echocardiographic markers of left ventricular dysfunction among men with uncontrolled hypertension and stage 3 chronic kidney disease [Text] / R.Grabysa, Z. Wańkiewicz // *Med Sci Monit.* - 2013.- Vol.19. - P. 838-845.
244. Guerrero-Riscos, M.Á. Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease [Text] / M. Á. Guerrero-Riscos, R. Montes-Delgado, M.Seda-Guzmán, J.M. Praena-Fernández // *Nefrologia.* – 2012.- Vol. 32(3). - P. 343-352.
245. Hall, R.K. End-stage renal disease in nursing homes: a systematic review [Text] / R.K. Hall, A.M. O'Hare, R.A. Anderson, C.S. Colón-Emeric // *J Am Med Dir Assoc.* - 2013.- Vol.14(4). - P. 242-247.
246. Hallan, S.I. The Conundrum of chronic kidney disease classification and end stage renal risk prediction in the elderly- what is the right approach? [Text] / S.I. Hallan, S.R. Orth // *Nephron Clin Pract.* - 2010.- Vol. 116.- P. 307-316.
247. Han, F. Correlation of ultrasonographic measurement of intrarenal arterial resistance index with microalbuminuria in nonhypertensive, nondiabetic obese patients [Text] / F. Han, N. Hou, W. Miao, X.Sun // *Int Urol Nephrol.* -2013.- Vol.45(4).- P. 1039-1045.
248. Hasegawa, E. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Blood Pressure Control Status in Elderly Hypertensive Patients [Text] / E. Hasegawa, T. Tsuchihashi, Y. Ohta // *Intern Med.* - 2012.- Vol.51.- P. 1473-1478.

249. Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC Study [Text] / P.E. Drawz, D.C. Babineau, C. Brecklin [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2013. - Vol. 38(6). - P. 517-528.
250. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients [Text] / Y. Tsubakihara, F. Gejyo, S. Nishi [et al.] // *Ther Apher Dial.* - 2012.- Vol. 16(6). - P. 529-540.
251. Hoek, F.J. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate [Text] / F.J. Hoek, F.A. Kemperman, R.T. Krediet // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003.- Vol.18(10).- P. 2024-2031.
252. Hu, M.C. Klotho and chronic kidney disease [Text] / M.C. Hu, M. Kuro-o, O.W. Moe // *Contrib Nephrol.* – 2013.- Vol. 180.- P. 47-63.
253. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study [Text] / P. Muntner, A. Anderson, J. Charleston [et al.] // *Am J Kidney Dis.*-2010.- Vol.55(3). - P. 441-451.
254. Hypertension in early-stage kidney disease: an update from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [Text] / R. Kalaitzidis, S. Li, C. Wang [et al.] // *Am J Kidney Dis.*- 2009.- Vol. 53 (4 Suppl 4).- P. S22-S31.
255. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population [Text] / H.Y. Chang, C.W. Tung, P.H. Lee [et al.] // *Am J Med Sci.*- 2010.- Vol. 339(6).- P. 509-515.
256. Impact on cardiovascular risk follow-up from a shift to the CKD-EPI formula for eGFR reporting: a cross-sectional population-based primary care study [Electronic resource] / V.A. Van Gelder, N.D. Scherpbier-de Haan, W.J. de Grauw [et al.] // *BMJ Open.* – 2013.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3787480>.
257. Incidence and progression of coronary calcification in chronic kidney disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [Text] / B.R. Kestenbaum, K.L. Adeney, I.H. de Boer [et al.] // *Kidney Int.* – 2009.- Nov; Vol.76(9). – P. 991-998.
258. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients [Text] / A.M. Murray, S. Seliger, K. Lakshminarayan [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* 2013.-Vol. 24(7).- P. 1166-1173.
259. Incident chronic kidney disease and newly developed complications related to renal dysfunction in an elderly population during 5 years: a community-based elderly population cohort study [Electronic resource] / S.Y. Ahn, J. Ryu, S.H. Baek [et al.] // *PLoS One.* – 2013.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867482>.

260. Is the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly? [Text] / X. Liu, H. Ma, H. Huang [et al.] // *Clin Interv Aging*. – 2013.- Vol. 8.- P. 1387-1391.
261. Kanasaki, K. Pathophysiology of the aging kidney and therapeutic interventions [Text] / K.Kanasaki, M.Kitada, D. Koya // *Hypertens Res*.- 2012.- Vol.35.- P.1121-1128.
262. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease [Text] / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group // *Kidney Int*.- 2012.- Vol. 2 (Suppl 4).- P. 279-366.
263. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [Text] / S.M. Moe, T.B. Drueke, G.A. Block [et al.] // *Kidney Int Suppl*. - 2009.- Vol. 113.- P.1–140.
264. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [Text] / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group // *Kidney Int Suppl*. - 2013.- Vol. 3.- P. 1-150.
265. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the management of blood pressure in chronic kidney disease [Text] // *Kidney Int*. – 2012.- Vol. 2 (Suppl).- P. 340-414.
266. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification, and stratification [Text] // *Am J Kidney Dis*. – 2002. - Vol. 39 (2 Suppl 1).- P. S1–S266.
267. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD [Text] / A.S. Kliger, R.N. Foley, D.S. Goldfarb [et al.] // *Am J Kidney Dis*. - 2013.- Vol. 62 (5).- P. 849-859.
268. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD [Text] / S. J.Taler, R. Agarwal, G.L. Bakris et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2013.- Vol.62(2). – P. 201-213.
269. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD [Text] / L.A. Inker, B.C.Astor, C.H. Fox [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2014.- Vol. 63(5).- P. 713-735.
270. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [Text] /A.Khwaja // *Nephron Clin Pract*. -2012. - Vol.120(4).- P. 179-184.
271. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement [Text] / F. Locatelli, P. Bárány, A. Covic [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*.- 2013.- Vol. 28(6). - P. 1346-1359.
272. Kidney function, albuminuria, and all-cause mortality in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study [Text] / D.G. Warnock, P. Muntner, P.A. McCullough [et al.] // *Am J Kidney Dis*.- 2010.- Vol. 56(5).- P.861-871.

273. Knoll, G.A. Kidney transplantation in the older adult [Text] /G.A.Knoll //Am J Kidney Dis.- 2013.- Vol. 61(5). - P.790-797.
274. Levey, A.S. GFR estimation: from physiology to public health [Text] / A.S. Levey, L.A. Inker, J. Coresh // Am J Kidney Dis.- 2014.- Vol.63(5).- P. 820-834.
275. London, G.M. Arterial calcification: cardiovascular function and clinical outcome [Text] / G.M. London // Nefrologia.- 2011.- Vol. 31(6).- P. 644-647.
276. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD [Text] / L. Li, B.C. Astor, J. Lewis [et al.] // Am J Kidney Dis. - 2012 . - Vol. 59. - P. 504-512.
277. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts [Text] / B.C. Astor, K. Matsushita, R.T. Gansevoort [et al.] // Kidney Int. - 2011.- Vol.79. - P. 1331-1340.
278. Mangione, F. The epidemic of chronic kidney disease: looking at ageing and cardiovascular disease through kidney-shaped lenses [Text] / F.Mangione, A. Dal Canton // J Intern Med. - 2010.-Vol. 268(5). - P. 449-455.
279. Marcos, A.G. Evaluation of intima-media thickness in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a prospective study of 24 month [Text] / A.G. Marcos, R. Watanabe, M.M. Lemos, M.E.Caniziani // J Bras Nefrol. 2014. - Vol. 36(1). - P.35-41.
280. Markers of mineral metabolism are not associated with aortic pulse wave velocity in community-living elderly persons: the Health Aging and Body Composition study [Text] / M. Madero, C.L.Wassel, C.A. Peralta [et al.] // Am J Hypertens. - 2011.- Vol.24(7). - P .755-761.
281. Martin, K.J. Prevention and control of phosphate retention /hyperphosphataemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? [Text] / K.J. Martin, E.A González // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011.- Vol. 6(2). - P. 440-446.
282. McCullough, P.A. Lessons learned from acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease [Text] / P.A.McCullough, T. Verrill // J Intern Med.-2010.-Vol.268(1).- P.38-39.
283. McCullough, P.A. Cardiorenal syndromes [Text] / P.A. McCullough, A. Ahmad // World J Cardiol.- 2011.- Vol. 3(1). - P. 1-9.
284. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? [Electronic resource] / P. Delanaye, E. Cavalier, C. Mariat [et al.] // BMC Nephrol. - 2010. - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2891733>.
285. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. [Text] / S.C. Palmer, S.D. Navaneethan, J.C. Craig [et al.] // Ann Intern Med. - 2010. - Vol. 153(1). - P. 23-33.

286. Meta-analysis of the effect of statins on renal function [Text] / Q. Geng, J. Ren, J. Song [et al.] // *Am J Cardiol.* - 2014. - Vol. 114(4). - P. 562-570.
287. Mild chronic kidney disease associated with greater risk of arterial stiffness in elderly adults [Abstract] / I.T. Liu, J.S. Wu, Y.C. Yang [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* - 2013. - Vol. 61(10). - P. 1758-1762.
288. Moe, S.M. What have we learned about chronic kidney disease-mineral bone disorder from the EVOLVE and PRIMO trials? [Text] / S.M. Moe, R. Thadhani // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* - 2013. - Vol. 22(6). - P. 651-655.
289. Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review [Text] / J.V. Salgado, F.A. Neves, M.G. Bastos [et al.] // *Braz J Med Biol Res.* - 2010. - Vol 43(6). - P. 528-536.
290. Morishita, Y. Direct Renin inhibitor: aliskiren in chronic kidney disease [Text] / Y. Morishita, E. Kusano // *Nephrourol Mon.* - 2013. - Vol. 5(1). - P. 668-672.
291. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study [Electronic resource] / M. Neovius, S.H. Jacobson, J.K. Eriksson [et al.] // *BMJ Open.* - 2014. - Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3931988>.
292. Musso, C.G. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate [Text] / C.G. Musso, D.G. Oreopoulos // *Nephron Physiol.* - 2011. - Vol. 119 (Suppl 1). - P. 1-5.
293. Nemcsik, J. Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease [Text] / J. Nemcsik, I. Kiss, A. Tislér // *World J Nephrol.* - 2012. - Vol. 1(1). - P. 25-34.
294. Nitta, K. Aging and chronic kidney disease [Text] / K. Nitta, K. Okada, M. Yanai, S. Takahashi // *Kidney Blood Press Res.* - 2013. - Vol. 38(1). - P. 109 - 120.
295. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease [Text] / R. Mehrotra, C.A. Peralta, S.C. Chen [et al.] // *Kidney Int.* - 2013. - Vol. 84(5). - P. 989 - 997.
296. Nugent, R.A. The burden of chronic kidney disease on developing nations: a 21st century challenge in global health [Text] / R.A. Nugent, S.F. Fathima, A.B. Feigl, D. Chyung // *Nephron Clin Pract.* - 2011. - Vol. 118(3). - P. 269 - 277.
297. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease [Text] / C.P. Kovesdy, J.L. Lu, M.Z. Molnar [et al.] // *JAMA Intern Med.* - 2014. - Vol. 174(9). - P. 1442-1449.
298. O'Hare, A.M. The management of older adults with a low eGFR: moving toward an individualized approach [Text] / A.M. O'Hare // *Am J Kidney Dis.* - 2009. - Vol. 53(6). - P. 925-927.

299. Parfrey, P.S. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis [Text] / P.S. Parfrey, M. Lauve, D. Latremouille-Viau, P. Lefebvre // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2009.- Vol.4(4). - P. 755-762.
300. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [Text] / M. Haase, C. Müller, K. Damman [et al.] // *Contrib Nephrol.* - 2013.- Vol.182.- P. 99-116.
301. Pathophysiological Impact of Serum Fibroblast Growth Factor 23 in Patients with Non-ischemic Cardiac Disease and Early Chronic Kidney Disease [Text] / M. Imazu, H.Takahama, H.Asanuma [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2014.- Vol. 307(10).- P. H 1504-H 1511.
302. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [Text] / D.N. Cruz, K.M. Schmidt-Ott, G. Vescovo [et al.] // *Contrib Nephrol.* - 2013. - Vol.182. - P. 117-136.
303. Phoon, R.K. Chronic kidney disease in the elderly - assessment and management [Text] / R.K.Phoon // *Aust Fam Physician.* - 2012.- Vol.41(12).- P. 940 - 944.
304. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [Text] / R. Bhuriya, S. Li, S.C.Chen [et al.] // *Am J Kidney Dis.* - 2009 .- Vol. 53 (4 Suppl 4) . - P. S3-S10.
305. Populations and Demographic Trends of European Countries, 1980-2010 [Text] / A. Avdeev, T. Eremenko, P. Festy P [et al.] // *Population-E.* - 2011. - Vol. 66 (1). - P. 9-130.
306. Prakash, S. Interaction of aging and chronic kidney disease [Text] / S. Prakash, A.M. O'Hare // *Semin Nephrol.* - 2009.- Vol 29 (5).- P. 497-503.
307. Predicting mortality and uptake of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney disease [Text] / B. Conway, A. Webster, G Ramsay [et al.] // *Nephrol Dialysis Transplant.* - 2009.- Vol. 24.- P.1930–1937.
308. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study [Text] / M.J. Landray, J.R. Emberson, L. Blackwell [et al.] // *Am J Kidney Dis* 2010.- Vol. 56.-P. 1082–1094.
309. Prediction, progression, and outcomes of chronic kidney disease in older adults [Text] / S. Anderson, J.B. Halter, W.R.Hazzard [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* - 2009. - Vol. 20.- P. 1199–1209.
310. Predictors of progression in albuminuria in the general population: results from the PREVEND cohort [Electronic resource] / L.Scheven, N. Halbesma, P.E.de Jong [et al.] // *PLoS One.* - 2013.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664562>.

311. Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics [Text] / L. De Nicola, R. Minutolo, P. Chiodini [et al.] // *Am J Nephrol.*- 2010.- Vol. 32.- P. 533-540.
312. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients [Text] / L. De Nicola, F.B. Gabbai, R. Agarwal [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013.- Vol. 61(24).- P. 2461-2467.
313. Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease patients. [Text] / F.A. Shaheen, M.Z. Souqiyeh, B.A. Al-Attar [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.*- 2011.- Vol. 22(3). – P. 456-463.
314. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey [Text] / P. Arora, P. Vasa, D. Brenner [et al.] // *CMAJ.* - 2013.- Vol. 185 (9). - P. E417–E423.
315. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease [Text] / W. Ananthapanyasut, S. Napan, E.H. Rudolph [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2010. - Vol. 5. - P. 173–181.
316. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population [Text] / E. Imai, M. Horio, T. Watanabe [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* - 2009.- Vol. 13.- P. 631–632.
317. Prevalence of CKD and Comorbid Illness in Elderly Patients in the United States: Results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [Text] / L.A. Stevens, S. Li, C. Wang [et al.] // *Am J Kidney Dis.*- 2010. - Vol. 55(3 Suppl 2).- P. S23-S33.
318. Prevalence of CKD in Northeastern Italy: Results of the INCIPE Study and Comparison with NHANES [Text] / G. Gambaro, T. Yabarek, M.S. Graziani [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.*- 2010.- Vol. 5.- P. 1946-1953.
319. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference [Text] / P.A. McCullough, M. Haapio, S. Mankad [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* -2010.- Vol. 25(6). – P. 1777-1784.
320. Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease [Electronic resource] / B. Franczyk-Skóra, A. Gluba, M. Banach [et al.] // *BMC Nephrol.* - 2012. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519551>.
321. Progression of aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease [Text] / S. Tholen, K. Klotz, C.R. Pan [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).*- 2013.- Vol. 15(11).-P. 833-838.
322. Prolonged conservative treatment for frail elderly patients with end-stage renal disease: the Verona experience [Text] / V. De Biase, O. Tobaldini, C. Boaretti [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.*- 2008.- Vol. 23.- P. 1313-1317.
323. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly [Text] / M.G. Shlipak, R. Katz, B. Kestenbaum [et al.] // *J Am Soc Nephrol.*- 2009.- Vol. 20(12). - P. 2625-2630.

324. Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes: the state of the art [Electronic resource] / J.Bouquemont, G. Heinze, K.J. Jager [et al.] // *BMC Nephrol.* - 2014.- Access mode: [45.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24628838](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24628838).
325. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes [Text] / B.R. Hemmelgarn, B.J. Manns, A. Lloyd [et al.] // *JAMA.* - 2010.- Vol. 303(5). - P. 423-429.
326. Relationship between blood pressure and incident chronic kidney disease in hypertensive patients [Text] / R. Hanratty, M. Chonchol, E.P. Havranek [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2011.- Vol. 6 (11).- P. 2605-2611.
327. Relationship between effective arterial elastance, total vascular resistance, and augmentation index at the ascending aorta and left ventricular diastolic function in older women [Text] / T. Goto, N. Ohte, H. Fukuta [et al.] // *Circ J.* - 2013.- Vol.77(1).- P. 123-129.
328. Relationship of cardiac involvement with arterial stiffness in a general population of 65-year-olds in the PROOF study [Text] / P.Gosse, V. Pichot, M. Guilhot [et al.] // *J Hypertens.* - 2010. - Vol. 28(2). - P. 389-394.
329. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations [Text] / K.Murata, N.A. Baumann, A.K. Saenger [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2011.- Vol. 6 (8).- P.1963-1972.
330. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population: the Rotterdam Study [Text] / J.J. Brugts, A.M. Knetsch, F.U. Mattace-Raso [et al.] // *Arch Intern Med.* -2005.- Vol. 165(22). - P. 2659-2665.
331. Renal function can improve at any stage of chronic kidney disease [Electronic resource] / L. Weis, M. Metzger, J.P. Haymann [et al.] // *PLoS One.* – 2013.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862566>.
332. Resistant hypertension in nondialysis chronic kidney disease [Electronic resource] / S. Borrelli, L. De Nicola, G. Stanzione [et al.] // *Int J Hypertens.* – 2013.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710342>.
333. Risk factor and prediction modeling for sudden cardiac death in women with coronary artery disease [Text] / R. Deo, E.Vittinghoff, F. Lin [et al.] // *Arch Intern Med.* - 2011.- Vol. 171(19).- P. 1703-1709.
334. Risk factors for coronary artery calcium among patients with chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study) [Text] / J. He, M. Reilly, W, Yang [et al.] // *Am J Cardiol.* - 2012.- Vol.110 (12). - P. 1735-1741.
335. Risk of hyperkalemia in patients with moderate chronic kidney disease initiating angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a randomized study

[Electronic resource] / E. Espinel, J. Joven, I. Gil [et al.] // BMC Res Notes. -2013.- Access mode: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/306>.

336. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review [Text] / N. Tangri, G.D. Kitsios, L.A. Inker [et al.] // Ann Intern Med.- 2013 .- Vol.158(8).- P. 596-603.
337. Roderick, P.J. Chronic kidney disease in older people: a cause for concern? [Text] / P.J. Roderick // Nephrol Dial Transplant. – 2011. - Vol.26(10).- P. 3083-3086.
338. Ronco, C. Cardiorenal syndromes: definition and classification [Text] / C.Ronco // Contrib Nephrol.- 2010.- Vol. 164.- P. 33-38.
339. Scarpioni, R. Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: Effectiveness and safety of statins [Text] / R. Scarpioni, M. Ricardi, V. Albertazzi, L. Melfa // World J Nephrol. -2012.- Vol. 1(6). - P. 184-194.
340. Schrier, RW. Hyperkalemia: a threat to RAAS inhibition? [Electronic resource] /R.W. Schrier // Nat Rev Nephrol.- 2010.- Access mode: <http://www.nature.com/nrneph/journal/v6/n5/full/nrneph.2010.52.html>.
341. Serum FGF23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology [Text] /J. Ärnlöv, A.C. Carlsson, J. Sundström [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. -2013.- Vol.8 (5). - P. 781-786.
342. Serum fibroblast growth factor-23 and risk of incident chronic kidney disease in older community-dwelling women [Text] / R.D.Semba, J.C.Fink, K.Sun [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2012.- Vol.7 (1).- P. 85–91.
343. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / S.C.Palmer, A.Hayen, P. Macaskill [et al.] //JAMA.- 2011.-Vol. 305(11).-P.1119-1127.
344. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease [Text] / H. Eddington, R. Hoefield, S. Sinha [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2010.- Vol.5(12).- P. 2251-2257.
345. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA [Text] / J.H.Ix, I.H. De Boer, C.A.Peralta [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol.- 2009.- Vol. 4(3). –P. 609-615.
346. Shankar, A. Relationship between body mass index and high cystatin levels among US adults [Text] / A.Shankar, S. Teppala // J Clin Hypertens (Greenwich).-2011.- Vol. 13(12).-P. 925-930.
347. Sheng, X. Effectiveness of statins in chronic kidney disease [Text] / X. Sheng, M.J. Murphy, T.M. Macdonald, L.Wei // QJM. -2012.- Vol. 105(7).- P. 641-648.
348. Siddiqi, L. Aliskiren reduces sympathetic nerve activity and blood pressure in chronic kidney disease patients [Text] /L.Siddiqi, P.L.Oey, P.J. Blankestijn // Nephrol Dial Transplant. -2011.- Vol.26(9). – P. 2930-2934.

349. Stancu, S. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? [Text] / S.Stancu, L.Bârsan, A.Stanciu, G. Mircescu // Clin J Am Soc Nephrol. – 2010. - Vol. 5(3).- P. 409-416.
350. Stauffer, M.E. Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States [Electronic resource] / M.E.Stauffer, T. Fan // PLoS One. -2014.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879360>.
351. Stenvinkel, P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease [Text] / P.Stenvinkel // J Intern Med. - 2010.-Vol.268 (5).- P. 456-467.
352. Stevens, L.A. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance [Text] / L.A.Stevens, G.Viswanathan, D.E.Weiner // Adv Chronic Kidney Dis.- 2010.- Vol. 17(4). - P. 293-301.
353. Stompór, T. Coronary artery calcification in chronic kidney disease: An update [Text] / T. Stompór // World J Cardiol. – 2014.- Vol. 6(4). – P. 115-129.
354. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease [Text] / Sharp Collaborative Group // Am Heart J. – 2010.- Vol. 160(5). –P. 785-794.
355. Suboptimal blood pressure control in chronic kidney disease stage 3: baseline data from a cohort study in primary care [Electronic resource] / S.D.Fraser, P.J.Roderick, N.J. McIntyre [et al.] // BMC Fam Pract.- 2013.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701497>.
356. Sugiura, T. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up [Text] / T.Sugiura, A. Wada // Clin. Exp. Nephrol.- 2011.- Vol.15(1). - P. 114-120.
357. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy [Text] / S.M. Chandna, M. Da Silva-Gane, C. Marshall [et al.] // Nephrol Dial Transplant.- 2011.-Vol.26 (5).- P. 1608-1614.
358. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease [Text] / A. Covic, P. Kothawala, M. Bernal [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2009.- Vol. 24(5). - P.1506 - 1523.
359. Systolic blood pressure and mortality among older community-dwelling adults with CKD [Text] /J.W.Weiss, E.S. Johnson, A. Petrik [et al.] // Am J Kidney Dis. - 2010.-Vol.56(6).- P.1062-1071.
360. Takahashi, S. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) of Japan: results from the initial screening period [Text] / S. Takahashi, K. Okada, M. Yanai // Kidney Int Suppl. -2010.- Vol.116. - P. S17-S 23.
361. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp

therapy (TREAT) study [Text] / F. Locatelli, P. Aljama, B. Canaud [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010.- Vol. 25(9). - P. 2846-2850.

362. The ambulatory arterial stiffness index and target-organ damage in Chinese patients with chronic kidney disease [Electronic resource] / C. Wang, J. Zhang, C.C. Li [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2013.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840650>.

363. The association of parathyroid hormone with ESRD and pre-ESRD mortality in the Kidney Early Evaluation Program. [Text] / G. Saab, A.S. Bomback, S.I. McFarlane [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2012.- Vol.97(12).- P. 4414-4421.

364. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation incorporating both cystatin C and creatinine best predicts individual risk: a cohort study in 444 patients with chronic kidney disease [Text] / K.S. Rogacev, J.W. Pickering, S. Seiler [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* - 2014.- Vol.29(2).- P. 348-355.

365. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial [Text] / C. Baigent, M.J. Landray, C. Reith [et al.] // *Lancet.* -2011.- Vol. 377 (9784).- P. 2181–2192.

366. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / F.M. Clement, S. Klarenbach, M. Tonelli [et al.] // *Arch Intern Med.* - 2009.- Vol.169(12). - P. 1104-1112.

367. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease [Text] / S. Olechnowicz-Tietz, A. Gluba, A. Paradowska [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2013. - Vol.45(6). - P. 1605-1612.

368. The safety of combining angiotensin-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-receptor blockers in elderly patients: a population-based longitudinal analysis [Text] / F.A. McAlister, J. Zhang, M. Tonelli [et al.] // *CMAJ.* - 2011. - Vol. 183(6). - P. 655-662.

369. Thorsteinsdottir, B. Ageism vs. the technical imperative, applying the GRADE framework to the evidence on hemodialysis in very elderly patients [Text] / B. Thorsteinsdottir, V.M. Montori, L.J. Prokop, M.H. Murad // *Clin Interv Aging.* - 2013.- Vol. 8. - P. 797–807.

370. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older [Text] / N.S. Beckett, R. Peters, A.E. Fletcher [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. - Vol. 358 (18).- P. 1887-1898.

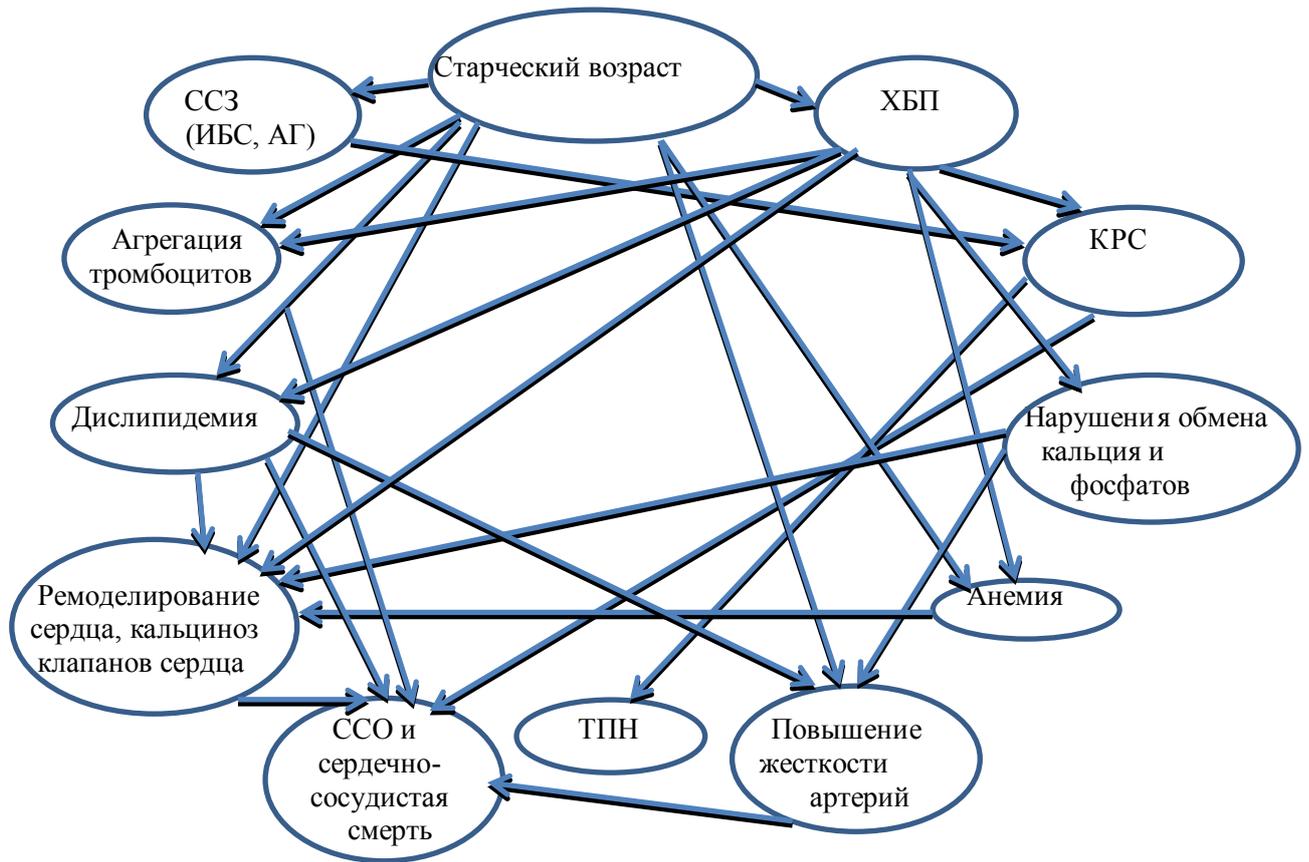
371. Turgut, F. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade effects on the kidney in the elderly: benefits and limitations [Text] / F. Turgut, R. A. Balogun, E.M. Abdel-Rahman // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2010. - Vol.5(7). - P. 1330-1339.

372. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older [Abstract] / E.S. Schaeffner, N. Ebert, P. Delanaye [et al.] // *Ann Intern Med.* - 2012.- Vol.157(7). - P. 471-481.

373. Udani, S. Epidemiology of hypertensive kidney disease [Text] / S.Udani, I. Lazich, G.L. Bakris // *Nat Rev Nephrol.*- 2011.- Vol.7 (1).- P. 11–21.
374. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis [Text] / T. Kawai, K. Kamide, M. Onishi [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* - 2011. -Vol.26 (10). - P. 3256 - 3262.
375. Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients [Text] / M.J. Peeters, A.D.van Zuilen, J.A. van den Brand [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2013.- Vol. 28(7). - P. 1773-1779.
376. Van der Putten, K. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure [Text] / K.Van der Putten, B. Braam, K.E. Jie, C.A. Gaillard // *Nat Clin Pract Nephrol.*- 2008.- Vol.4(1). - P. 47-57.
377. Van Pottelbergh, G. The evolution of renal function and the incidence of end-stage renal disease in patients aged ≥ 50 years [Text] / G. Van Pottelbergh, S. Bartholomeeusen, F. Bunix, J. Degryse // *Nephrol Dial Transplant.*- 2012.- Vol.27(6).- P. 2297-2303.
378. Vascular calcification in chronic kidney disease [Text] / A. Covic, M. Kanbay, L. Voroneanu [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2010. - Vol.119(3).- P. 111-121.
379. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease [Text] / P. Ravani, F. Malberti, G. Tripepi [et al.] // *Kidney Int.*- 2009.- Vol. 75 (1) .- P. 88–95.
380. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults [Text] /B. Kestenbaum, R. Katz, I. de Boer [et al.] // *J Am Coll Cardiol.*- 2011.- Vol.58(14).- P. 1433-1441.
381. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial [Text] / B.T. Thompson, D. Andress, W. Zhang [et al.] // *JAMA.* - 2012. - Vol. 307(7). - P.674-684.
382. Weiner, D.E. The Central American epidemic of CKD [Text] / D.E. Weiner, M.D. McClean, J.S. Kaufman, D. R. Brooks // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2013.- Vol.8(3). – P. 504-511.
383. Whitman, I.R. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches [Text] / I.R. Whitman, H.I. Feldman, R. Deo // *J Am Soc Nephrol.*- 2012.- Vol.23 (12) .- P. 1929-1939.
384. Zhang, Q.L. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review [Electronic resource] / Q.L. Zhang, D. Rothenbacher // *BMC Public Health.* - 2008.- Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2377260>.

Приложение 1.

Гипотетическая схема патофизиологических связей патологии почек и сердечно-сосудистой системы у больных старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП на основе выявленных корреляционных связей



Приложение 2.

**Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных
старческого возраста с 1-4 стадиями ХБП
в сочетании с ССЗ**

