

На правах рукописи

КОЛЕГОВА
Ирина Ивановна

**ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ,
СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ
КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ II ТИПА
И НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор И.П. Корюкина).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Козиолова Наталья Андреевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной
терапии и общей врачебной практики
им. В.Г. Вогралика ФГБОУ
ВО «ПИМУ» Минздрава России

Фомин Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой кардиологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

Виллевальде Светлана Вадимовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2019 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.psmu.ru/> и <http://www.vak.ed.gov.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не только является одной из ведущих причин инвалидности и смертности населения, но и представляет экономическую проблему для здравоохранения России, так как ежегодные расходы на лечение таких больных увеличиваются (С.В. Гаврюшина и др., 2018; T. Neumann et al., 2009).

Одной из основных причин развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) (Ф.Т. Агеев и др., 2018; M. Komajda et al., 2018).

ХСН ишемической этиологии в 25–60% случаев является триггером развития хронической болезни почек (ХБП), при сочетании с которой формируется кардиоренальный синдром II типа (Г.В. Дзяк и др., 2012; И.М. Кутырина и др., 2013; А.Н. Корж, 2015; J.C., Schefold et al., 2016). Наличие у больного ХСН и ХБП значительно ухудшает прогноз заболеваний, увеличивает риск общей смертности, инфаркта миокарда и госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями (А.В. Смирнов и др., 2002; В.Н. Каретникова и др., 2017; M. Park et al. 2017). Более того, тяжесть ХСН, оцененная по концентрации натрийуретических пептидов в крови, ассоциируется с прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (Е.Р. Макеева 2012). И наоборот, при развитии ХБП у больных ХСН прогредиентно нарастает выраженность клинических симптомов и функциональный класс (ФК) ХСН (А.М. Шутов и др., 2013).

Способы определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) для выявления больных с ХБП имеют ряд ограничений, которые свойственны как для пробы Реберга-Тареева, так и для расчетных формул (E. Vidal-Petiot et al., 2017). Более точным маркером определения наличия ХБП может быть оценка цистатина С в крови и основанная на его определении формула для расчета СКФ (M.S. Elsayed et al., 2019). Однако данный показатель не включен ни в рекомендации для лечения больных ХСН и ХБП, ни в медико-экономические стандарты и поэтому практически не используется в реальной практике.

В тактике ведения больных с недостаточностью кровообращения на фоне ИБС одна из частых ошибок в реальной клинической практике – игнорирование уровня клиренса креатинина для выбора медикаментозной терапии. С другой стороны, если при назначении блокаторов РААС их нефропротективные эффекты доказаны и не вызывают сомнений, то возможность торможения снижения СКФ для ряда препаратов неизвестна, в частности для триметазидина.

В последние годы появились работы, в которых триметазидин – частичный ингибитор окисления свободных жирных кислот, предлагается не только как антиангинальное средство, но и как один из препаратов, обеспечивающих улучшение качества жизни и даже прогноз у больных ХСН за счет его способности подавлять окислительный стресс (G.N. Nadkarni et al., 2015). В последние годы появились экспериментальные работы, в которых показана способность триметазидина предупреждать острое почечное повреждение (Z. Ye

et al., 2017). Нефропротективные эффекты триметазидина при ХБП практически не исследовались.

Таким образом, изучение закономерностей течения ХСН в условиях ХБП, особенностей ремоделирования сердца и сосудов и поиск новых подходов к лечению данной категории пациентов является современным и перспективным направлением в кардиологии.

Степень разработанности темы

Одним из дискуссионных вопросов при формировании кардиоренального синдрома II типа является вопрос об особенностях течения ХСН в условиях снижения фильтрационной функции почек. Так, ряд исследователей считает, что ХБП обеспечивает развитие ХСН без систолической дисфункции, что может значительно осложнять выбор жизнеспасующей терапии для данной категории больных (E. Rutherford et al., 2017). Другие придерживаются мнения, что клубочковая дисфункция может быть связана с ХСН как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (R.J. Mentz et al., 2014). Есть также данные о том, что тип дисфункции сердца на фоне ХБП в большей степени связан с этиологической причиной ХСН, например, ИБС и перенесенным инфарктом миокарда, что в большинстве случаев приводит к недостаточности кровообращения со сниженной ФВ ЛЖ (H. Agrawal et al., 2015). Если у больного основной причиной развития ХСН является артериальная гипертензия, то сценарий развития ХСН будет идти по пути прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка при сохраненной ФВ ЛЖ (B. Vozkurt et al., 2016).

Данная проблема представляет большой интерес не только для исследователей, но и для клиницистов, ее решение позволит прогнозировать особенности течения ХСН в условиях ХБП, определить адекватный выбор терапии, а также обеспечить профилактику прогрессирования ХСН, а также развитие ХБП.

При ХСН в условиях ХБП закономерности ремоделирования органов-мишеней (артерий, сердца) изучены недостаточно. Так, есть данные о том, что у больных ХСН и ХБП снижается синтез оксида азота в эндотелиоцитах артерий (C.R. Martens et al., 2016), но коллагенообразующая, проводящая и демпфирующая функции артерий в таких условиях практически не изучались. Как будет представлена перестройка левого желудочка при ХСН и ХБП: по механизму развития фиброза в миокарде или же атрофией и дистрофией кардиомиоцитов? Вопрос в настоящее время также остается нерешенным.

Практически неизученной остается проблема диагностики, распространенности и прогноза у больных с ренальной дисфункцией, когда фильтрационная функция почек сохранена, а присутствуют только тубулоинтерстициальные нарушения. Есть данные о том, что у больных ХСН более ранним маркером ренальной дисфункции является не снижение СКФ, а канальцевые нарушения (D. Grande et al., 2018). Раннее выявление канальцевой дисфункции могло бы помочь в выборе адекватной терапии и предотвращении клубочковых нарушений. Однако валидность методов для выявления канальцевых нарушений не определена, что является важнейшей проблемой как для больных ХБП, так и для пациентов ХСН без ренальной дисфункции.

Цель исследования

Изучить закономерности течения ХСН и перестройки органов-мишеней при кардиоренальном синдроме II типа в условиях множественной коморбидной патологии, а также оценить эффективность и безопасность триметазида у данной категории больных.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости снижения фильтрационной функции почек и канальцевых нарушений у больных стабильной ХСН на фоне ИБС и артериальной гипертензии (АГ) в амбулаторных условиях наблюдения.
2. Изучить закономерности течения ХСН при множественной коморбидной патологии у больных кардиоренальным синдромом II типа в сравнении с больными без ренальной дисфункции.
3. Оценить особенности перестройки левых отделов сердца у больных кардиоренальным синдромом II типа по данным эхокардиографического исследования и маркеров фиброза.
4. Дать характеристику структурно-функциональной перестройки артериальной стенки у больных кардиоренальным синдромом II типа в сравнении с больными ХСН без ренальной дисфункции.
5. Изучить эффективность и безопасность триметазида в лечении больных ХСН и ИБС в сочетании с ХБП 3-й стадии.

Положения, выносимые на защиту

1. В зависимости от метода оценки состояния клубочкового аппарата почек и тубулоинтерстициальных структур частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ХСН в сочетании с ИБС и АГ различна: по данным рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на сывороточном креатинине, – 40,7%; по результатам рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на цистатине С в сыворотке крови, – 52,5%, по оценке КІМ-1 – 54,9%, по UACR>30 мг/г – 63,6%. У больных кардиоренальным синдромом II типа формируется более тяжелая ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ и выраженными диастолическими нарушениями левого желудочка в условиях высокой частоты коморбидной патологии.
2. Поражение органов-мишеней у больных ХСН с ХБП представлено ремоделированием сердца с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и повышенным коллагенообразованием в миокарде, перестройкой артерий, проявляющейся увеличением их истинной жесткости. Выраженность канальцевых нарушений определяется не только наличием ХБП, но и развитием и тяжестью ХСН.
3. С целью обеспечения не только антиишемического и антиангинального эффектов, но и нефро- и вазопротективного действия в сочетании с коррекцией ГЛЖ дополнительным препаратом для лечения стенокардии и ХСН у больных ХБП 3-й стадии может быть избран триметазидин.

Гипотеза исследования

В условиях ренальной дисфункции на фоне множественной коморбидной патологии течение ХСН и ремоделирование органов-мишеней имеет определенные особенности, которые требуют особого подхода к диагностике данных со-

стояний и выбору терапии с учетом наличия при ее назначении нефропротективного эффекта.

Научная новизна работы

В проведенном диссертационном исследовании было представлено, что частота встречаемости ХБП у больных ХСН с ее оценкой по рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на сывороточном креатинине, составляет 40,7%. Инновационным направлением работы явилось использование новых маркеров поражения клубочкового аппарата и канальцевых нарушений, что статистически значимо показало более высокую частоту ренальной дисфункции у больных ХСН – 52,5% по данным рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на цистатине С в сыворотке крови, 54,9% по оценке КІМ-1 в моче и 63,6% по данным $UACR > 30$ мг/г.

Важным выводом работы явилось определение закономерностей формирования ХСН у больных кардиоренальным синдромом II типа в условиях высокой частоты коморбидной патологии – ИБС, АГ, сахарный диабет 2-го типа. Более выраженный миокардиальный стресс и отсутствие систолической дисфункции ЛЖ у 71,2% больных при значительной выраженности фиброза, оцененного по концентрации в крови ТІМР-1, являются характерными особенностями ХСН у больных со снижением фильтрационной функции почек в сравнении с пациентами без ренальной дисфункции.

Снижение фильтрационной функции почек у больных ХСН ассоциировано с развитием и прогрессированием ГЛЖ, а также с повышением истинной жесткости артерий.

Представляют большой научный интерес выводы о том, что ХСН вносит не меньший негативный вклад, чем ХБП, в развитие канальцевых нарушений. При этом клубочковая дисфункция при ХСН и ХБП характеризовалась более выраженными нарушениями фильтрационной функции почек в сравнении с больными ХСН и рСКФ_{cre} выше 60 мл/мин/1,73 м².

Впервые у больных ХСН ишемической этиологии и ХБП 3-й стадии выявлены нефропротективный эффект триметазида и его способность обеспечивать регресс ГЛЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В целях ранней диагностики ренальной дисфункции и профилактики ее прогрессирования у больных ХСН на фоне ИБС и АГ рекомендуется определение не только рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на сывороточном креатинине, но и рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на определении цистатина С крови, а также определение КІМ-1 в моче.

У больных ХСН и кардиоренальным синдромом II типа рекомендуется оценивать состояние органов-мишеней с целью своевременной коррекции их перестройки. Методами выбора для выявления ранней структурно-функциональной перестройки артерий следует избрать определение индекса $CAVI$ по данным сфигмоплетизмометрии, значение которого не зависит от уровня артериального давления (АД), и определение ТІМР-1 в крови, отражающего процесс коллагенообразования в тканях.

Для лечения стенокардии и ХСН у больных ХБП 3-й стадии дополнительно может быть назначен триметазидин, обладающий нефропротективным и вазопротективным эффектами.

Связь работы с научными программами

Согласно плану НИР диссертация выполнялась в ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Диссертационной работе присвоен номер государственной регистрации – 115030310059.

Соответствие работы паспорту специальности

В диссертационной работе была определена частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ХСН, показаны особенности развития ХСН и поражения органов-мишеней (сердце, почки, артерии) у больных ХБП, представлен выбор препаратов при формировании кардиоренального синдрома II типа, что соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (п. 3 – заболевания коронарных артерий сердца, п. 13 – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных сердечно-сосудистой патологией, п. 14 – медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний).

Апробация работы

Полученные в ходе диссертационного исследования данные были представлены на российских и международных форумах в виде устных и постерных докладов: Конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2014), Конгресс Европейского общества специалистов по ХСН (Греция, Афины, 2014), Конгресс Европейского кардиологического общества (Германия, Мюнхен, 2018).

Личный вклад автора

Совместно с научным руководителем автором была разработана гипотеза исследования, самостоятельно разработан дизайн, скрининговые карты больных и карты наблюдения за больными, которые были включены на второй этап исследования. Соискатель лично проводила выборку больных для первого этапа исследования, осуществляла деление больных на группы в зависимости от наличия и отсутствия ХБП с учетом критериев отбора. На втором этапе автор самостоятельно осуществляла рандомизацию пациентов для определения эффективности и безопасности исследуемой терапии. Клиническое обследование больных, ЭКГ, ВЭМ, суточное мониторирование ЭКГ, объемную сфигмоплетизмометрию, назначение и интерпретацию эхокардиографии, лабораторных исследований диссертант выполняла самостоятельно. Все показатели включенных в исследование больных автор лично заносила, кроме карт на бумажном носителе, в собственную электронную базу данных, систематизировала их и проводила статистическую обработку.

Все публикации, автореферат, собственно диссертацию соискатель написал самостоятельно.

Реализация результатов исследования

Предложенные в диссертации более точные методы диагностики ХБП и поражения органов-мишеней у больных ХСН, а также применение антиангинального

препарата триметазидина не только как кардио-, но и как вазо- и нефропротектора внедрены и применяются в работе четвертого и седьмого отделений терапии и кардиологии Государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн», первичного сосудистого отделения и терапевтического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье». Основополагающие результаты диссертации также включены в учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней № 2 и используются в обучении ординаторов и аспирантов по специальностям «Кардиология» и «Терапия» ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Публикации

Результаты работы опубликованы в 3 статьях, входящих в базу данных Scopus, Web of Science и список ВАК, остальные публикации представлены в международной печати на английском языке.

Структура и объем работы

Диссертация написана на русском языке. Объем диссертации составляет 144 страницы текста, набранного компьютерным способом. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, первая глава – обзор литературы, вторая глава – материалы и методы, третья и четвертая главы – собственные результаты, пятая глава – обсуждение, далее представлены выводы, практические рекомендации и список литературы с включением 243 иностранных источников, 43 – российских. Часть результатов исследования представлена в виде 20 таблиц и 9 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, методы и дизайн исследования

До начала выполнения диссертационного исследования было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Диссертационная работа – это клиническое исследование, которое было проведено в 2 этапа.

Первый этап представляет собой одномоментное скрининговое когортное сравнительное исследование, в которое последовательно было включено 288 больных ИБС трудоспособного возраста в поликлинических условиях. На основании данных шкалы ШОКС, теста 6-минутной ходьбы, наличия систолической дисфункции или структурной перестройки левых отделов сердца по ЭхоКГ, повышения уровня Nt-proBNP среди 288 пациентов с ИБС были найдены 162 (56,3%) человека с ХСН II–III функционального класса (ФК). Разделение 162 пациентов с ХСН II–III ФК осуществлялось на основании показателя СКФcre (СКD-EPI) на 2 группы. Алгоритм диагностики ХБП в исследовании был следующий: у больных со СКФcre (СКD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м²

на скрининге, в амбулаторной карте или в выписке из стационара находили анализ сывороточного креатинина давностью не менее 3 мес. и с учетом этого показателя вновь определяли СКФ_{cre}. Если в 2 анализах СКФ_{cre} была ниже 60 мл/мин/1,73 м², больному выставлялся диагноз ХБП, и этих больных включали в первую группу (*n*=66). Во второй группе оказалось 96 больных без ренальной дисфункции.

Второй этап представлял собой сравнительное рандомизированное открытое клиническое исследование. Дополнительным критерием для включения во второй этап исследования было наличие только 3-й стадии ХБП у больных ХСН и ИБС. Дополнительными критериями невключения во второй этап исследования были следующие: непереносимость триметазида или противопоказания к его назначению.

На второй этап было отобрано 62 пациента с ХСН ишемической этиологии в сочетании с ХБП 3-й стадии согласно критериям включения и невключения. Эти пациенты были рандомизированы на две равные группы: в первой группе к лечению ХСН и ИБС, назначаемому в соответствии с рекомендациями Российского и Европейского кардиологических обществ (2017, 2016), а также медико-экономическими стандартами, был добавлен препарат триметазидин («Предуктал МВ» фирмы «Servier», Франция), 35 мг 1 раз в день утром в соответствии с инструкцией к препарату, во второй группе пациенты получали соответствующую терапию ИБС и ХСН без включения в нее триметазида. Эффективность и безопасность терапии оценивались через 6 месяцев.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст от 30 до 65 лет.
2. Наличие критериев ИБС, стабильной ХСН II–III ФК, ХБП.
3. Получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование были следующие:

1. Острый коронарный синдром, перенесенный в течение последних 3 месяцев до включения.

2. Вторичная стенокардия, ХСН, не связанная с ИБС, I и выше стадии IIБ, I и IV ФК.

3. Заболевания почек, сопровождающиеся выраженной структурной перестройкой (хронический пиело- и гломерулонефрит, поликистоз и врожденные аномалии почек, гидронефроз).

4. Тяжелая печеночная недостаточность.

5. Острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения за 3 месяца до исследования и менее.

6. Операции и травмы за 3 месяца до исследования и менее.

7. Рак (ремиссии менее 5 лет или активный процесс).

8. Инфекции, острые и обострение хронических воспалительных заболеваний.

9. Когнитивные нарушения, психические расстройства, препятствующие пониманию и выполнению рекомендаций.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

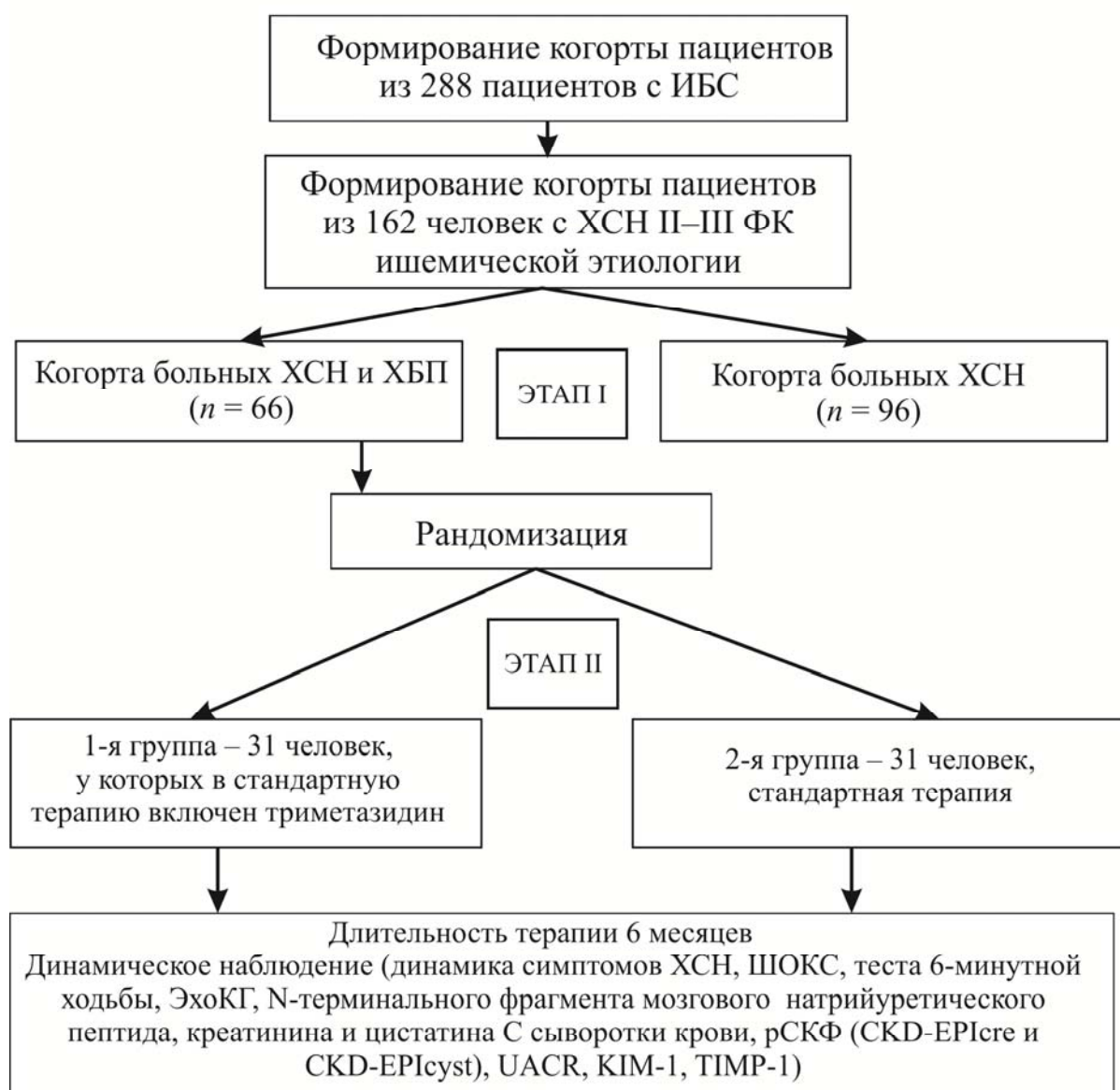


Рис. 1. Дизайн исследования

Методы исследования

Типичные ангинозные приступы регистрировались у 78,4 % (127) больных в исследовании, у 24,1 % (39) пациентов были положительные нагрузочные пробы, подтверждающие ишемию миокарда, у 42,6 % (69) – позитивные результаты суточного мониторинга ЭКГ. Диагноз ИБС был подтвержден у 34,0 % (55) больных перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), у 46,3 % (75) – выполненными ЧКВ или АКШ.

ФК стабильной стенокардии был верифицирован по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

При наличии у больных типичных жалоб, клинических признаков недостаточности кровообращения их направляли на ЭхоКГ для выявления нарушений сократительной функции или релаксации ЛЖ. Для подтверждения или опровержения наличия ХСН, а также оценки тяжести процесса у всех больных в сыворотке крови определяли концентрацию N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP). Если клиническая картина

ХСН не менялась при сохранении постоянного балльного рейтинга по шкале ШОКС (Шкала оценки клинического состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) в течение 4 недель и более при неизменной терапии, недостаточность кровообращения ХСН считалась стабильной. Также не менялся ФК ХСН, оцененный с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Наличие ХБП определяли по уровню СКФ, рассчитанной по креатинин-зависимой формуле СКД-EPICre (Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration). Степень экскреции альбумина с мочой определяли по соотношению альбумина и креатинина в разовой порции мочи (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio, UACR) однократно на скрининге. Для оценки канальцевой дисфункции почек определялись молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1) в моче.

Скоростные и индексированные показатели артериального русла оценивались с помощью объемной сфигмоплетизмометрии с определением следующих показателей: скорость распространения пульсовой волны (СПВ) от плечевой артерии до артерий стопы справа и слева (R-PWV, L-PWV), средняя СПВ от сонной до бедренной артерии (PWVcf); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1); СПВ в аорте (PWVa) и в сонной артерии (C-PWV); индекс аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы, C-AI – показатель сфигмограммы на сонной артерии), лодыжечно-плечевой индекс справа и слева (R-ABI, L-ABI).

Для определения выраженности фиброза в тканях определялась концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) в сыворотке крови.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Statistica 12.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описательная статистика значений в тексте представлена в виде $M \pm SD$, где M – среднее, а SD – стандартное отклонение при нормальном распределении признака, или медианы (Med) и 25%; 75% процентилями при ненормальном распределении признака. Показатели, выражаемые в долях, были представлены в виде абсолютного значения и в процентах.

При распределении, отличном от нормально, сравнение показателей двух групп проводилось с помощью непараметрических критериев: для количественных показателей – критерий Манна-Уитни; для качественных показателей – критерий χ^2 .

Для выявления статистически значимых корреляций между признаками использовали критерий Спирмена, основанный на ранговых коэффициентах корреляции, а также метод линейной, экспоненциальной и логарифмической регрессии. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Помимо оценок критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия вычислялись и оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент ϕ , коэффициент контингенции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные клинические показатели больных, анамнестические параметры, факторы риска и частота назначения классов лекарственных препаратов пациентам первой и второй групп на первом этапе представлены в табл. 1 и 2 ($n=162$).

Таким образом, у больных ХСН и ИБС частота встречаемости ХБП, оцененная по рСКФ_{cre} и сохраняющаяся в течение не менее 3 месяцев, составила 40,7%. 3а-стадия ХБП была диагностирована у 41 (62,1%) больного, у 21 (31,8%) пациента регистрировалась 3б-стадия, у 4 (6,1%) обследуемых определялись диагностические критерии 4-й стадии ХБП. Частота встречаемости сходных по патогенезу с ХСН и ХБП заболеваний была высокой в обеих группах больных, но статистически значимо большей в первой группе: 95,5% (63 человека) в первой группе и 62,5% (65 человек) во второй ($p<0,001$). При расчете частоты двух коморбидных заболеваний и более данный показатель был статистически значимо выше также в первой группе – 66,7% (44 человека) по сравнению со второй группой – 49,0% (47) ($p=0,039$).

Диагностические критерии ХСН и ФК в первой и второй группах представлены в табл. 3.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных по группам ($n=162$)

| Показатель | Первая группа (больные ХСН+ ХБП, $n=66$) | Вторая группа (больные ХСН, $n=96$) | p |
|------------------------------------|---|--------------------------------------|--------|
| Пол, абс., м/ж | 32/34 | 45/51 | 0,841 |
| Возраст, лет | 58,4±3,91 | 56,7±1,25 | 0,259 |
| Курение, абс./% | 23/34,8 | 26/27,1 | 0,378 |
| ИМТ >30 кг/м ² , абс./% | 33/50,0 | 45/46,9 | 0,818 |
| ИМТ, кг/м ² | 30,35±9,66 | 29,37±10,69 | 0,545 |
| ГБ, абс./% | 60/90,9 | 86/89,6 | 0,993 |
| Длительность ГБ, лет | 13,7±4,2 | 10,8±4,3 | <0,001 |
| Длительность ИБС, лет | 7,0±2,1 | 6,5±1,8 | 0,117 |
| ИМ в анамнезе, абс./% | 26/39,4 | 29/30,2 | 0,297 |
| ЧКВ в анамнезе, абс./% | 21/32,8 | 24/25,0 | 0,440 |
| АКШ в анамнезе, абс./% | 12/18,2 | 18/18,8 | 0,909 |
| ФК стенокардии | 2,64 [2,32; 3,08] | 2,31 [2,04; 2,67] | 0,016 |
| СД 2-го типа, абс./% | 30/45,5 | 24/25,0 | 0,011 |
| ХОБЛ, абс./% | 6/9,1 | 8/8,3 | 0,908 |
| Инсульт или ТИА в анамнезе, абс./% | 7/10,6 | 5/5,2 | 0,326 |
| Фибрилляция предсердий, абс./% | 18/27,3 | 23/24,0 | 0,770 |
| САД, мм рт. ст. | 137,8±12,6 | 134,4±11,8 | 0,086 |
| ДАД, мм рт. ст. | 89,3±7,3 | 86,7±9,1 | 0,051 |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | 5,68±2,05 | 4,79±1,71 | 0,004 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,33±1,17 | 5,28±2,16 | 0,850 |

Структура постоянно получаемого лечения больными по группам ($n=162$)

| Показатель | Первая группа (больные ХСН+ ХБП, $n=66$) | Вторая группа (больные ХСН, $n=96$) | p |
|---|---|--------------------------------------|-------|
| ИАПФ/АРА, абс./% | 65/98,5 | 94/97,9 | 0,742 |
| Бета-блокаторы, абс./% | 43/65,2 | 68/70,8 | 0,554 |
| Диуретики, абс./% | 28/42,4 | 41/42,7 | 0,900 |
| Спиронолактон, абс./% | 12/18,2 | 10/10,4 | 0,237 |
| Дигоксин, абс./% | 9/13,6 | 11/11,5 | 0,865 |
| Антикоагулянты, абс./% | 16/24,2 | 20/20,8 | 0,749 |
| Антиагреганты, абс./% | 50/75,8 | 76/79,2 | 0,749 |
| Статины, абс./% | 52/78,8 | 77/80,2 | 0,983 |
| Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин, ранолазин), абс./% | 32/48,5 | 40/41,7 | 0,486 |
| Сахароснижающие препараты/инсулин, абс./% | 29/43,9 | 22/22,9 | 0,008 |
| Ингаляционные глюкокортикоиды, абс./% | 2/3,0 | 3/3,1 | 0,669 |

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей, отражающих особенности формирования ХСН, по группам обследуемых ($n=162$)

| Показатель | Первая группа (больные ХСН+ХБП, $n=66$) | Вторая группа (больные ХСН, $n=96$) | p |
|---------------------------|--|--------------------------------------|--------|
| ФК ХСН | 2,67±0,48 | 2,63±0,52 | 0,003 |
| ШОКС, баллы | 6,02±2,34 | 5,78±2,58 | 0,540 |
| Тест 6-минутной ходьбы, м | 259,6±43,9 | 312,6±49,4 | <0,001 |
| ФВ ЛЖ, % | 55,9±8,4 | 50,3±7,8 | <0,001 |
| ФВ ЛЖ > 50%, абс./% | 47/71,2 | 50/52,1 | 0,023 |
| E/e' среднее | 13,01 [3,41; 17,98] | 12,22 [2,29; 15,69] | 0,008 |
| Среднее e', см/с | 7,02 [2,15; 9,02] | 6,56 [2,04; 7,78] | 0,012 |
| Наличие ДД ЛЖ, абс./% | 48/72,7 | 78/81,3 | 0,160 |
| NT-proBNP, фмоль/л | 9,07 [1,22; 18,94] | 6,14 [0,17; 12,64] | 0,018 |

Определенными закономерностями у больных характеризуется ХСН ишемической этиологии в условиях снижения фильтрационной функции почек: более тяжелым течением, оцененным по ФК ХСН и концентрации NT-proBNP в

крови, отсутствием систолической дисфункции ЛЖ у 71,2% больных в сочетании с выраженными диастолическими расстройствами.

Различия между группами по показателям ЭхоКГ без параметров диастолической функции ЛЖ представлены в табл. 4.

При сравнении эхокардиографических показателей, таких как КДР и КДО ЛЖ, КДО/ППТ, КСР и КСО ЛЖ, КСО ЛЖ/ППТ, объем ЛП и объем ЛП/ППТ, ММЛЖ, между первой и второй группами не было найдено статистически значимых различий.

Таблица 4

Сравнительная характеристика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние левых отделов сердца, по группам обследуемых ($n=162$)

| Показатель | Первая группа (больные ХСН+ХБП, $n=66$) | Вторая группа (больные ХСН, $n=96$) | p |
|--|--|--------------------------------------|-------|
| КДР ЛЖ, см | 5,05±0,10 | 5,08±0,15 | 0,129 |
| КСР ЛЖ, см | 3,38±0,10 | 3,42±0,16 | 0,052 |
| КДО ЛЖ, мл | 126,59±21,54 | 129,03±18,98 | 0,458 |
| КСО ЛЖ, мл, | 49,19±3,59 | 50,24±6,79 | 0,203 |
| КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ² | 72,04 [31,04; 101,33] | 78,15 [48,92; 112,93] | 0,341 |
| КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ² | 26,74 [9,58; 49,61] | 31,21 [15,72; 59,09] | 0,178 |
| ММЛЖ, г, | 247,13±56,81 | 233,04±64,20 | 0,144 |
| ИММЛЖ>115 г/м ² у муж., >95 г/м ² у жен.; абс./% | 48/72,7 | 61/63,5 | 0,292 |
| Объем ЛП, мл | 34,00±11,77 | 34,92±12,44 | 0,634 |
| Объем ЛП/ППТ, мл/м ² | 18,21 [8,67; 29,12] | 20,87 [11,91; 38,06] | 0,761 |

У больных первой группы был статистически значимо выше только ИММЛЖ по сравнению с аналогичным показателем второй группы: 114,48±14,97 против 107,15±17,32 г/м² ($p=0,004$) (рис. 2).

Показатели диастолической функции ЛЖ по данным ТМДТ и тканевой доплерометрии в первой и второй группах больных приведены в табл. 5 для сравнения.

По данным тканевой доплерометрии отмечено уменьшение расслабления ЛЖ в обеих группах, более выраженное в первой группе по сравнению со второй. Также в первой группе зарегистрировано более статистически значимое увеличение наполнения ЛЖ в диастолу в отличие от второй группы.

Оценка концентрации TIMP-1 в группах показала, что данный показатель повышен у 56 (84,8 %) пациентов первой группы и у 55 (57,3 %) – во второй ($p = 0,043$). Среднее значение концентрации TIMP-1 в первой группе статистически значимо превышало аналогичный показатель во второй группе: 522,8 [104,0; 981,3] против 391,8 [99,7; 698,9] нг/мл ($p = 0,002$) (рис. 3).

У больных ХСН ишемической этиологии и ХБП структурно-функциональная перестройка левых отделов сердца характеризуется статистически значимо более выраженной гипертрофией левого желудочка, оцененной по ИММЛЖ, предположительно за счет увеличения жесткости миокарда ЛЖ,

аргументированной высокой концентрацией TIMP-1 в крови, в сравнении с больными без нарушений клубочковой фильтрации.

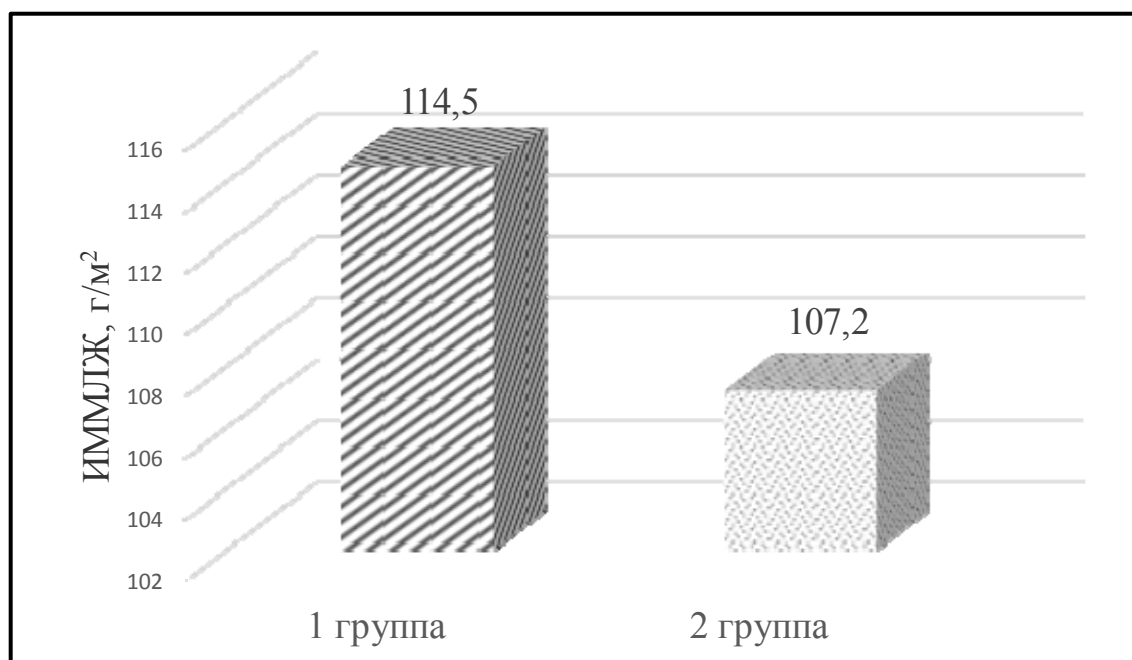


Рис. 2. ИММЛЖ по группам обследуемых ($n=162$)

Таблица 5

Сравнительная характеристика показателей диастолической функции левого желудочка по данным трансмитрального кровотока и тканевой доплерометрии в группах, обследуемых ($n=162$)

| Показатель | Первая группа (больные ХСН+ХБП, $n=66$) | Вторая группа (больные ХСН, $n=96$) | p |
|-------------------|--|--------------------------------------|-------|
| E, см/с | 91,12±28,11 | 80,15±21,72 | 0,085 |
| A, см/с | 74,85±17,56 | 69,20±21,14 | 0,429 |
| E/A | 1,22 [0,41; 1,73] | 1,16 [0,67; 1,56] | 0,371 |
| IVRT, мс | 92,56±21,49 | 83,64±26,51 | 0,139 |
| Septale e', см/с | 7,81 [4,67; 9,92] | 7,16 [4,24; 10,67] | 0,026 |
| Laterale e', см/с | 6,63 [2,25; 8,42] | 6,05 [2,39; 21,2] | 0,018 |
| Среднее e', см/с | 7,02 [2,15; 9,02] | 6,56 [2,04; 7,78] | 0,012 |
| E/ e' septale | 11,67 [4,86; 16,17] | 11,09 [3,82; 13,56] | 0,011 |
| E/e' laterale | 13,78 [3,95; 18,74] | 13,21 [3,62; 16,70] | 0,012 |
| E/e' среднее | 13,01 [3,41; 17,98] | 12,22 [2,29; 15,69] | 0,008 |

Все показатели, отражающие состояние функций почек, статистически значимо отличались между группами. Однако статистически значимых различий между группами по показателю KIM-1, отражающему канальцевые нарушения, не было найдено: 0,99 [0,23; 1,75] нг/мл против 0,83 [0,06; 1,41] нг/мл ($p=0,078$) (рис. 4).

Таким образом, при сравнении двух групп было установлено, что миокардиальный стресс, оцененный по концентрации Nt-proBNP в крови, у больных ХСН может быть самостоятельным фактором, оказывающим негативное влияние на функциональное состояние канальцев почек.

Скоростные и индексированные параметры объемной сфигмоплетизмометрии в первой и второй группах представлены в табл. 6.

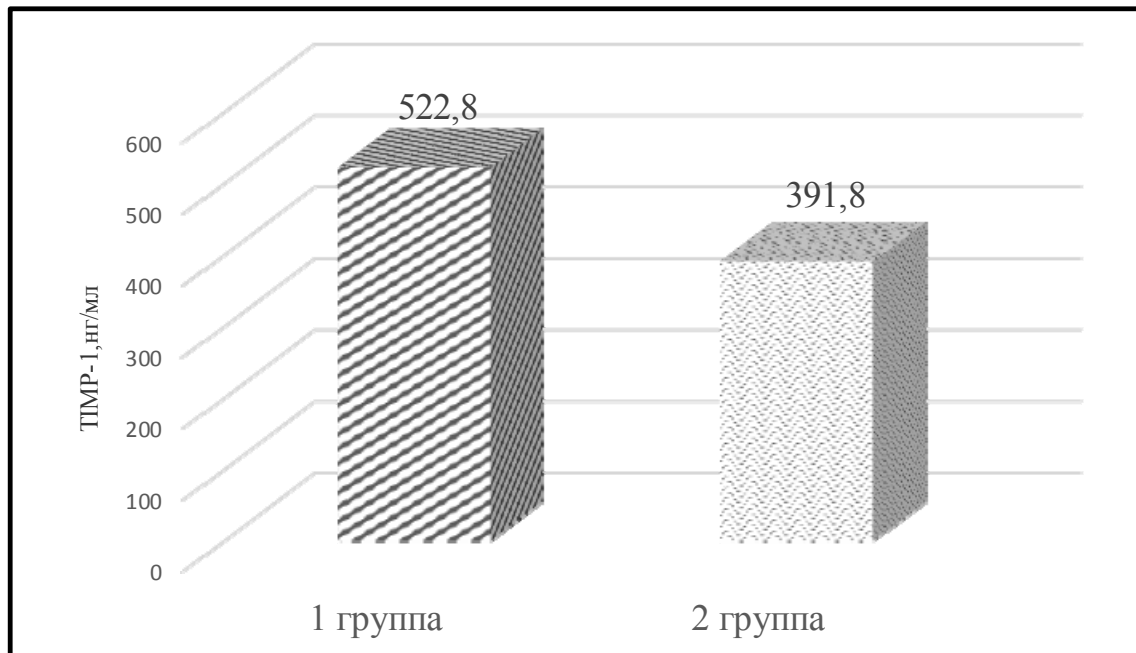


Рис. 3. TIMP-1 по группам обследуемых ($n=162$)

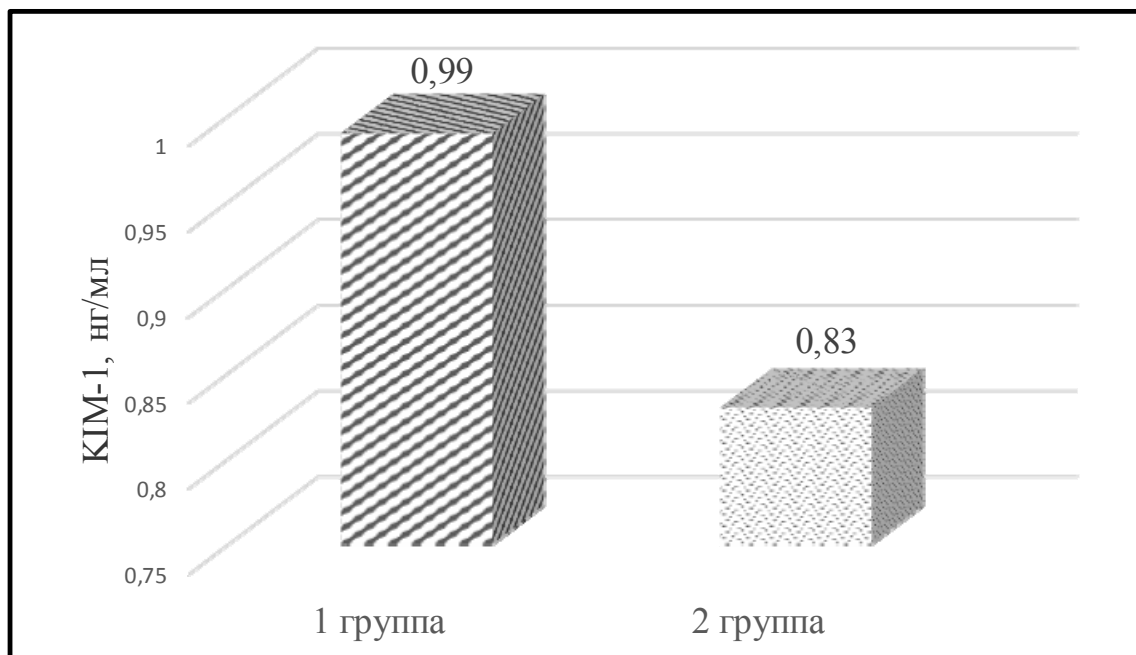


Рис.4. Показатель KIM-1 по группам обследуемых ($n=162$)

По мере снижения СКФ происходит статистически значимое увеличение средней СПВ от сонной к бедренной артерии ($p=0,017$) и индекса аугментации R-AI ($p<0,001$).

Группы также статистически значимо отличались по индексу CAVI1: в первой группе данный показатель был значительно выше, чем во второй и составил $9,38 \pm 1,78$. Во второй группе индекс CAVI1 был равен $8,22 \pm 1,34$ ($p<0,001$) (рис. 5).

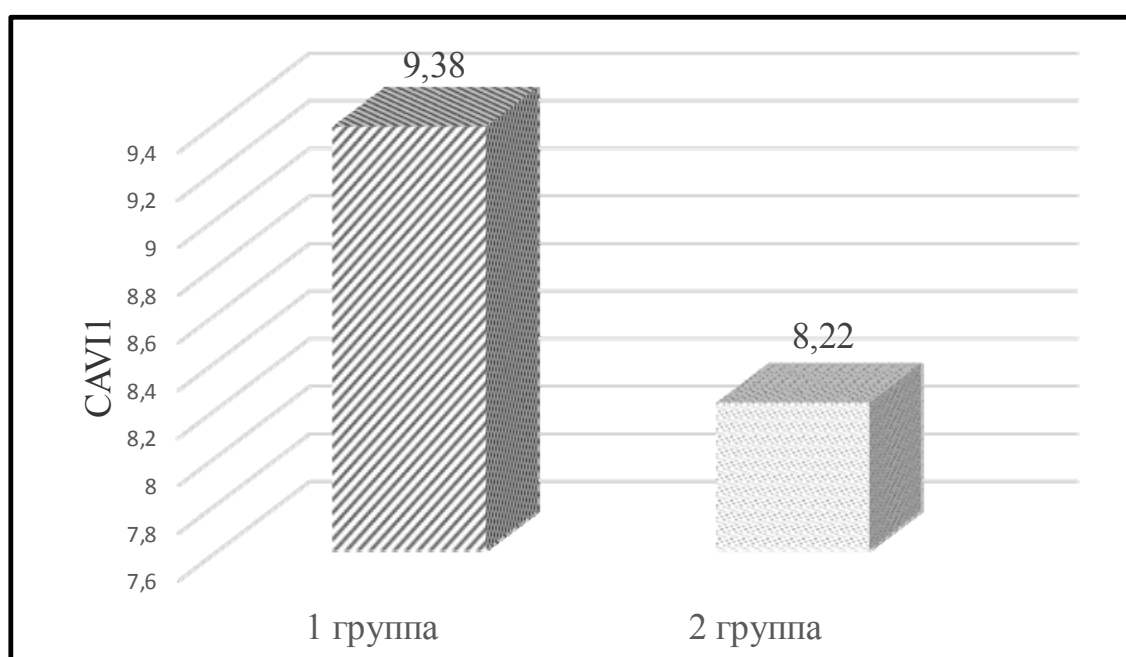
При сравнении групп больных, отобранных на второй этап исследования, статистически значимых различий по всем показателям до начала лечения не было.

Таблица 6

Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмометрии по группам обследуемых ($n=162$)

| Показатель | Первая группа (больные ХСН+ХПБ, $n=66$) | Вторая группа (больные ХСН, $n=96$) | p |
|----------------|---|---|--------|
| R-PWV, м/с | 13,23±2,05 | 12,89±2,13 | 0,309 |
| L-PWV, м/с | 13,90±2,31 | 13,27±2,58 | 0,106 |
| PWVcf, м/с | 13,89 [2,24; 18,39] | 12,86 [2,03; 16,87] | 0,017 |
| PWV аорты, м/с | 7,38±1,79 | 6,98±2,18 | 0,203 |
| C-PWV, м/с | 3,78 [1,45; 7,01] | 3,08 [1,20; 7,56] | 0,012 |
| R-AI | 1,78±0,19 | 1,32±0,25 | <0,001 |
| C-AI | 1,55 [1,06; 1,89] | 1,41 [1,01; 2,09] | 0,120 |
| R-ABI | 1,07±0,11 | 1,06±0,10 | 0,556 |
| L-ABI | 1,08±0,12 | 1,07±0,10 | 0,579 |

Прием триметазидина не был связан с тяжелыми нежелательными побочными эффектами. Ни у одного больного первой группы не возникла потребность в отмене препарата. Лишь у 1 (3,2 %) человека было отмечено незначительное головокружение, еще у 1 (3,2 %) пациента – умеренные диспепсические явления. Во второй группе в ходе лечения у 6 (19,4 %) больных потребовалось усилить антиангинальную терапию, добавив антагонист кальция дигидропиридинового ряда, у 8 (25,8 %) – терапию ХСН, назначив дополнительно диуретик торасемид, без включения в структуру лечения триметазидина. Через 6 месяцев терапии достоверных различий по структуре, выбору и дозам используемых препаратов между группами не было выявлено.

Рис. 5. Индекс CAVI1 по группам обследуемых ($n=162$)

В первой группе при приеме триметазидина были подтверждены более выраженные антиангинальный и антиишемический эффекты по сравнению со второй группой.

В табл. 7 представлена динамика показателей, отражающих течение ХСН, в первой и второй группах в зависимости от выбора медикаментозного вмешательства.

Таблица 7

Сравнительная динамика показателей, отражающих течение ХСН, на фоне лечения по группам обследуемых ($n=62$)

| Показатель, $\Delta\%$ | Первая группа (стандартная терапия + триметазидин, $n=31$) | Вторая группа (стандартная терапия, $n=31$) | p |
|------------------------|---|--|----------|
| ФК ХСН | $-46,4 \pm 12,3$ | $-17,3 \pm 8,4$ | $<0,001$ |
| ШОКС | $-28,8 \pm 9,2$ | $-12,7 \pm 5,8$ | $<0,001$ |
| Тест 6-минутной ходьбы | $56,4 \pm 13,9$ | $16,1 \pm 6,2$ | $<0,001$ |
| ФВ ЛЖ | $3,7 [-5,4; 8,7]$ | $2,9 [-6,8; 7,1]$ | $0,439$ |
| E/e' среднее | $-3,6 [-7,4; 0,9]$ | $-1,2 [-6,1; 2,9]$ | $<0,001$ |

Снижение концентрации NT-proBNP в крови как показателя, отражающего тяжесть заболевания, было более выраженным в первой группе – на $34,6 [-71,2; 9,2]\%$ по сравнению со второй – на $26,5 [-68,8; 16,4]\%$ ($p=0,002$) (рис. 6).

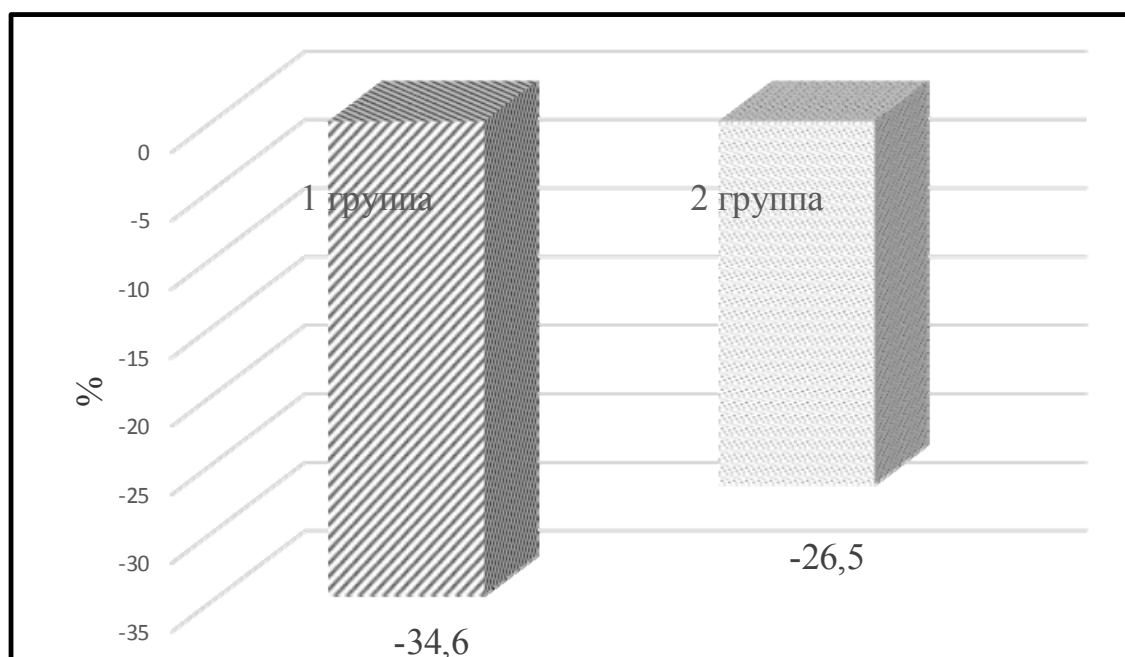


Рис. 6. Динамика NT-proBNP ($\Delta\%$) на фоне 6-месячного лечения по группам обследуемых ($n=62$)

Таким образом, на фоне 6-месячной терапии в первой группе с включением триметазидина отмечена статистически значимо более выраженная положительная динамика клинической симптоматики ХСН, толерантности к физической нагрузке, ФК ХСН, параметров, отражающих диастолическую функцию левого желудочка,

снижения миокардиального стресса, оцененная по изменению NT-proBNP в сравнении со второй группой. Динамика сократительной функции левого желудочка на фоне лечения статистически значимо не отличалась у пациентов разных групп.

Динамика объемных и индексированных показателей левых отделов сердца по результатам проведенной ЭхоКГ на фоне лечения в первой и второй группах показана в табл. 8 для сравнения.

Сравнительный анализ выявил, что на фоне терапии триметазидином, включенным в стандартную терапию ИБС и ХСН, снижение таких параметров, как КДР ЛЖ ($p<0,001$), КСР ЛЖ ($p=0,001$), КДО ЛЖ ($p<0,001$), КСО ЛЖ ($p<0,001$), КДО ЛЖ/ППТ ($p=0,003$), КСО ЛЖ/ППТ ($p=0,012$), ИММЛЖ ($p=0,036$), было статистически значимо более выражено, чем во второй группе. Показатели ММЛЖ, объема ЛП и объема ЛП/ППТ статистически значимо между группами не отличились.

Сравнительная динамика показателей, отражающих диастолическую функцию левого желудочка, по данным ЭхоКГ на фоне 6-месячного лечения в первой и второй группах представлена в табл. 9.

Таблица 8

Динамика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние левых отделов сердца, по данным ЭхоКГ на фоне лечения по группам обследуемых ($n=62$)

| Показатель, Δ% | 1-я группа ($n=31$, стандартная терапия + триметазидин) | 2-я группа ($n=31$, стандартная терапия) | p |
|----------------|---|--|--------|
| КДР ЛЖ | -13,4±3,1 | -7,1±2,4 | <0,001 |
| КСР ЛЖ | -11,2±3,5 | -8,3±3,1 | 0,001 |
| КДО ЛЖ | -24,6±7,5 | -13,9±5,9 | <0,001 |
| КСО ЛЖ | -15,4±4,6 | -11,0±4,8 | 0,001 |
| КДО ЛЖ/ППТ | -21,3 [-51,0; 20,3] | -10,6 [-38,9; 11,8] | 0,003 |
| КСО ЛЖ/ППТ | -10,8 [-29,6; 13,1] | -6,7 [-18,7; 9,2] | 0,012 |
| ММЛЖ | -15,8±6,5 | -13,4±4,2 | 0,128 |
| ИММЛЖ | -7,9 [-24,5; 18,6] | -4,1 [-16,7; 21,9] | 0,036 |
| Объем ЛП | -8,7 [-11,4; 3,7] | -7,2 [-9,7; 9,5] | 0,239 |
| Объем ЛП/ППТ | -6,1 [-10,3; 7,9] | -5,4 [-11,9; 8,1] | 0,304 |

Таблица 9

Динамика показателей, отражающих диастолическую функцию левого желудочка, по данным ЭхоКГ на фоне лечения по группам обследуемых ($n=62$)

| Показатель, Δ% | 1-я группа ($n=31$, стандартная терапия + триметазидин) | 2-я группа ($n=31$, стандартная терапия) | p |
|----------------|---|--|--------|
| E | -16,23 [-31,29; 3,08] | -2,18 [-10,20; 7,21] | 0,018 |
| A | 10,08 [-1,02; 15,74] | 7,01 [-0,23; 14,81] | 0,098 |
| E/A | -9,76 [-18,61; 2,06] | -7,32 [-12,25; 1,96] | 0,143 |
| IVRT | -23,09 [-42,76; 6,24] | -10,58 [-31,39; 8,66] | 0,168 |
| Septale e' | -6,08 [-13,67; 2,91] | 2,06 [-4,90; 8,01] | <0,001 |
| Laterale e' | -9,96 [-19,71; -2,18] | -2,50 [-6,58; 0,29] | 0,024 |
| Среднее e' | -8,58 [17,63; -0,21] | -0,13 [-6,09; 5,67] | <0,001 |
| E/ e' septale | -5,56 [-8,21; 2,35] | -3,24 [-1,51; 7,29] | <0,001 |
| E/e' laterale | -1,06 [-3,24; 1,12] | 1,79 [-4,22; 6,36] | <0,001 |
| E/e' среднее | -3,63 [-7,44; 0,91] | -1,22 [-6,12; 2,84] | <0,001 |

В первой группе прием триметазида в комплексном лечении больных ХСН и ХБП продемонстрировал способность более значимо уменьшать выраженность диастолических расстройств ЛЖ по данным тканевой доплерографии по сравнению со второй группой.

На фоне лечения триметазином в первой группе в сравнении с исходными данными статистически значимо снизились такие показатели, отражающие функции почек, как цистатин С ($p < 0,001$), рСКФ_{cre} ($p = 0,008$), КИМ-1 ($p = 0,012$). Сывороточный креатинин, рСКФ_{cre}, UACR в первой группе статистически значимо не изменялись. Во второй группе в течение 6-месячного лечения статистически значимо изменились только 2 показателя: рСКФ_{cyst} ($p = 0,036$) и КИМ-1 ($p = 0,018$). Остальные показатели, отражающие состояние функций почек, остались прежними.

Динамика показателей сывороточного креатинина, рСКФ, цистатина С, UACR и КИМ-1 в первой и второй группах продемонстрирована в табл. 10.

Таблица 10

Динамика показателей, отражающих функцию почек, на фоне терапии по группам обследуемых ($n = 62$)

| Показатель, Δ% | 1-я группа ($n = 31$, стандартная терапия + триметазидин) | 2-я группа ($n = 31$, стандартная терапия) | p |
|------------------------------|---|--|--------|
| Креатинин сыворотки крови | -4,52 [-8,12; 2,18] | -2,45 [-4,89; 5,13] | 0,238 |
| СКФ (СКД-EP _{cre}) | 3,29 [-3,19; 8,27] | 1,87 [-7,13; 4,64] | 0,091 |
| Цистатин С | -25,6 [-48,6; -8,4] | -5,3 [-28,6; 8,8] | 0,005 |
| СКФ (СКД-EP _{cys}) | 8,23 [-0,74; 14,31] | 3,41 [-6,07; 7,04] | 0,012 |
| UACR | -5,12 [-8,45; 3,40] | 1,24 [-8,31; 13,74] | 0,002 |
| КИМ-1 | -22,74 ± 6,81 | -5,06 ± 1,78 | <0,001 |

Уровень в сыворотке крови цистатина С статистически значимо больше снизился в группе пациентов, получавших в составе терапии триметазидин, на 25,6 [-48,6; -8,4] %, во второй группе – на 5,3 [-28,6; 8,8] % ($p = 0,005$).

Снижение цистатина С в крови обеспечило увеличение рСКФ (СКД-EP_{cys}), статистически значимо более выраженное в группе больных, получающих в комплексной терапии триметазидин: 8,23 [-0,74; 14,31] % против 3,41 [-6,07; 7,04] % ($p = 0,012$).

Во второй группе больных на фоне лечения экскреция альбумина с мочой по показателю UACR незначительно выросла, ее динамика составила 1,24 [-8,31; 13,74] %.

По сравнению со второй группой в первой включение в терапию триметазида обеспечило статистически значимое уменьшение данного показателя на 5,12 [-8,45; 3,40] % ($p = 0,002$).

Статистически значимая положительная динамика канальцевых нарушений почек, оцененная по снижению показателя КИМ-1, была также отмечена в первой группе больных, получающих триметазидин, по сравнению со второй группой: 22,74 ± 6,81 и 5,06 ± 1,78 % ($p < 0,001$).

Изменение скоростных и индексированных показателей объемной сфигмоплетизмометрии на фоне лечения в первой и второй группах в сравнительном плане показано в табл. 11.

Динамика скоростных и индексированных показателей по данным объемной сфигмоплетизмометрии на фоне терапии в первой и второй группах ($n=62$)

| Показатель, $\Delta\%$ | 1-я группа ($n=31$, стандартная терапия + триметазидин) | 2-я группа ($n=31$, стандартная терапия) | p |
|------------------------|---|--|--------|
| L-PWV | -15,34 [-29,11; 12,63] | -8,53 [-12,38; 2,51] | <0,001 |
| R-PWV | -13,41 [-27,50; 8,49] | -6,01 [-8,39; 3,04] | <0,001 |
| CAVII | -8,45 [-11,56; 2,65] | -4,20 [-6,27; 1,45] | <0,001 |
| PWVcf | -13,44 [-18,23; 5,98] | -5,63 [-14,2; 9,41] | <0,001 |
| PWVa | -6,82 [-10,73; 4,50] | -3,89 [-9,56; 3,55] | 0,098 |
| C-PWV | -5,14 [-11,32; 2,43] | -3,04 [-8,41; 2,09] | 0,002 |
| R-AI | -1,91 [-2,34; -1,56] | -0,35 [-1,34; 0,27] | <0,001 |
| C-AI | -1,54 [-3,02; 0,98] | -0,45 [-0,95; 1,89] | <0,001 |
| R-ABI | 0,85 [-3,94; 5,39] | 0,23 [-5,09; 5,71] | 0,336 |
| L-ABI | 1,20 [-4,12; 6,67] | 0,89 [-4,64; 5,87] | 0,278 |

Динамика концентрации ТИМР-1 у больных ХСН и ХБП в зависимости от тактики лечения представлена на рис. 7.

Изменения ТИМР-1 у больных первой группы на фоне терапии триметазидином в структуре лечения стенокардии и ХСН были статистически значимы и характеризовались его снижением на $18,3 \pm 5,1\%$. У больных второй группы динамика данного показателя была без статистически значимых различий, но с тенденцией к снижению на $4,6 \pm 0,7\%$. При сравнении динамики показателя ТИМР-1 между группами были отмечены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

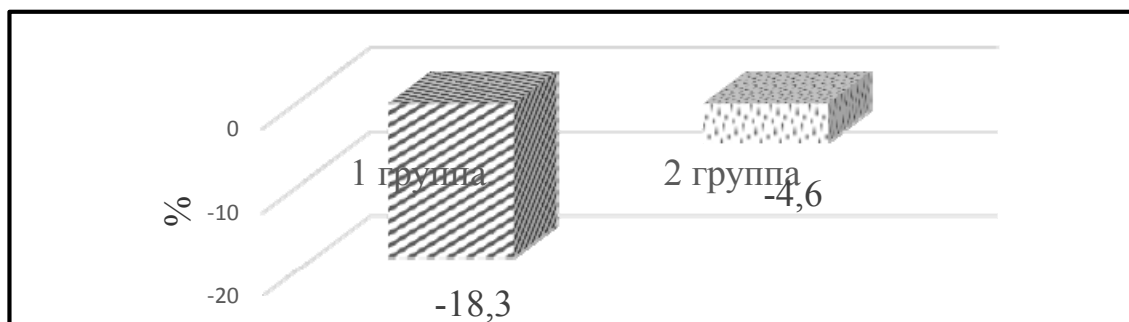


Рис. 7. Динамика ТИМР-1 ($\Delta\%$) на фоне 6-месячного лечения по группам обследуемых ($n=62$)

Следовательно, прием антиангинального препарата триметазида для лечения стенокардии у больных ХСН и ХБП обеспечивает вазопротективный эффект, который характеризуется уменьшением истинной жесткости артерий, увеличением эластичности и податливости артериальной стенки по данным объемной сфигмоплетизмометрии. Возможным механизмом благоприятной перестройки артерии на фоне приема триметазида можно считать, по данным исследования, подавление коллагенообразования в межклеточном матриксе, оцененное по динамике интегрального показателя ТИМР-1.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ХСН в сочетании с ИБС и АГ вариабельна и возрастает в зависимости от способа ее оценки и чувствительности маркеров: 40,7% по данным рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на сывороточном креатинине, 52,5% по данным рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на цистатине С в сыворотке крови, 54,9% по оценке КІМ-1 в моче и 63,6% по данным UACR>30 мг/г.

2. ХСН у больных ХБП в условиях множественной коморбидной патологии характеризуется более тяжелым течением, оцененным по клиническим симптомам и концентрации NT-proBNP крови, сохраненной ФВ ЛЖ у 71,2% больных.

3. Несмотря на высокую частоту перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе (39,4% больных), у 72,7% больных ХСН и ХБП ремоделирование ЛЖ представлено наличием гипертрофии левого желудочка с выраженными диастолическими расстройствами за счет повышенного коллагенообразования, оцененного по концентрации универсального маркера фиброза в крови ТІМР-1.

4. Снижение фильтрационной функции почек у больных ХСН ассоциировано с увеличением истинной жесткости артерий, оцененной по индексу САVІІ при проведении объемной сфигмоплетизмометрии, снижением их податливости и растяжимости.

5. Увеличение показателя КІМ-1, характеризующего состояние тубулоинтерстициального аппарата почек, взаимосвязано не только с наличием ХБП, но и с тяжестью ХСН и ее патогенетическими особенностями. По мере нарастания Nt-proBNP и ТІМР-1 статистически значимо увеличивается показатель КІМ-1 в моче.

6. Триметазидин у больных ХСН и ХБП, применяемый для лечения стенокардии, продемонстрировал не только антиангинальный и антиишемический эффекты, но и органопротективное действие, в том числе в коррекции нарушений фильтрационной функции почек и канальцевого аппарата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения точности ранней диагностики ренальной дисфункции в целях профилактики ее прогрессирования и развития терминальной ХБП у больных ХСН на фоне ИБС и АГ рекомендуется определение не только рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на креатинине сыворотки крови, но и рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на определении цистатина С крови, а также определение UACR в утренней порции мочи и КІМ-1 в моче.

2. Учитывая тесную взаимосвязь снижения СКФ с показателями перестройки сердца и сосудов у больных ХСН, рекомендуется оценивать состояние органов-мишеней с целью своевременной коррекции их ремоделирования. Методами выбора для выявления ранней структурно-функциональной перестройки сердца остается ЭхоКГ с оценкой тканевого кровотока, для оценки состояния артерий следует избрать определение индекса САVІІ по данным сфигмоплетизмометрии, значение которого не зависит от уровня АД, и определение ТІМР-1 в крови, отражающего процесс коллагенообразования в тканях.

3. Для лечения стенокардии у больных ХСН и ХБП 3-й стадии дополнительным препаратом может быть назначен триметазидин в дозе 35 мг 1 раз утром согласно инструкции, обладающий, кроме антиангинального и антиишемического действия, плеотропными эффектами, которые характеризуются нефро- и вазопротекцией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Список работ, опубликованных в журналах,
рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ*

1. **Колегова, И.И.** Выбор антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Н.А. Козиолова, Е.А. Полянская, И.И. Колегова // Кардиология. – 2017. – №1. – С. 76–85.
2. **Колегова, И.И.** Влияние триметазидина на показатели фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в сочетании с ренальной дисфункцией / Н.А. Козиолова, И.И. Колегова, М.В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1 (153). – С. 57–62.
3. **Колегова, И.И.** Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояние органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом / Н.А. Козиолова, И.И. Колегова, А.И. Чернявина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1 (153). – С. 21–26.

Работы, опубликованные в других изданиях

1. **Kolegova, I.** Nephroprotective effect of Trimetazidine in patients with ischemic heart failure and chronic kidney disease / N. Koziolova, I. Kolegova, A. Chernyavina // ЕНЖ. – 2018. – Vol. 39, suppl. 1. – P. 695.
2. **Kolegova, I.** Influence of Trimetazidine on both heart and kidneys functional status in patients with chronic heart failure and renal dysfunction. / N. Koziolova, A. Chernyavina, I. Kolegova // European Journal of Heart Failure. – 2014. – Suppl. 2. – P.1771.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
 АД – артериальное давление
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
 КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
 КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка
 КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
 ЛП – левое предсердие
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
 ППТ – площадь поверхности тела
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СПВ – скорость пульсовой волны
 ФК – функциональный класс
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография
 САVI – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс
 А – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ
 С-АI – индекс аугментации (показатель на сонной артерии)
 С-PWV – СПВ в сонной артерии
 Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ
 Е/А – отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ
 IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ
 septale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области межжелудочковой перегородки
 laterale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области боковой стенки ЛЖ
 КИМ-1 – молекулы повреждения почек 1-го типа в моче
 PWVcf – СПВ в каротидно-фemorальном сегменте
 PWVa – СПВ в аорте
 R-ABI и L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева
 R-AI – индекс аугментации (показатель плечевой плетизмограммы)
 R-PWV и L-PWV – СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа и слева
 TIMP-1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа
 UACR – отношение альбумина к креатинину мочи в утренней порции

Подписано в печать 18.04.2019. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 16/2019.

Отпечатано в типографии издательства «Книжный формат»
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.